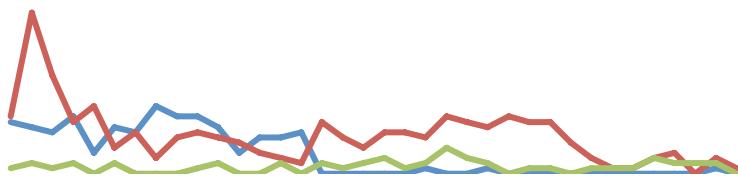

Heilahimnubólga af völdum baktería í börnum á Íslandi

Yfirlit yfir undanfarna áratugi



Höfundur:
Kolfinna Snæbjarnardóttir¹

Leiðbeinendur:
Helga Erlendsdóttir^{1,2}, Magnús Gottfreðsson^{1,3}, Hjördís Harðardóttir^{1,4},
Hörður Harðarson^{1,4}, Þórólfur Guðnason^{1,4,5} og Ásgeir Haraldsson^{1,4}.

Læknadeild Háskóla Íslands¹, Sýklafræðideild Landspítalans², Smitsjúkdómadeild Landspítalans³. Barnaspítali
Hringsins⁴, Embætti Landlæknis⁵.



Reykjavík, 1.júní 2011

Ágrip

Heilahimnubólga af völdum baktería í börnum á Íslandi

Kolfinna Snæbjarnardóttir¹, Helga Erlendsdóttir^{1,2}, Magnús Gottfreðsson^{1,3}, Hjördís Harðardóttir^{1,4}, Hörður Harðarson^{1,4}, Pórólfur Guðnason^{1,4,5} og Ásgeir Haraldsson^{1,4}.

Læknadeild Háskóla Íslands¹, Sýklafræðideild Landspítalans², Smitsjúkdómadeild Landspítalans³. Barnaspítali Hringsins⁴, Embætti Landlæknis⁵.

Inngangur: Heilahimnubólga af völdum baktería er alvarlegur og lífshættulegur sjúkdómur og getur klínískur gangur verið mjög hraður. Mikilvægt er að þekkja sjúkdóminn og faraldsfræði hans vel, svo greina megi hann fljótt og bregðast rétt við. Heilahimnubólga veldur dauða í börnum og fullorðnum bæði í þróunarlöndunum og á Vesturlöndum.

Markmið: Að finna hvaða bakteríur valda heilahimnubólgu hjá börnum (≤ 18 ára) á Íslandi, aldur barnanna, kyn, helstu einkenni sýkingar, greiningaraðferðir, meðferð og afdrif, ásamt því að meta hvort orsakir sjúkdómsins hafi breyst frá 1975-2010.

Efniviður og aðferðir: Framkvæmd var afturskyggn faraldsfræðileg rannsókn á heilahimnubólgu af völdum baktería í börnum á Íslandi árin 1995 til 2010. Leitað var að tilfellum í ræktunar- niðurstöðum Sýklafræðideildar Landspítalans, sjúkraskrám Landspítalans og Sjúkrahússins á Akureyri auk þess sem krufningarskýrslur voru kannaðar. Ásamt því voru jákvæðar niðurstöður mænuvökvaræktana Sýklafræðideildar Landspítalans frá Reykjavík og Akureyri á tímabilinu 1975 til 2010 skráðar. Faraldsfræði var metin með tilliti til bólusetninga og áhrifa þeirra.

Niðurstöður: Alls fundust 140 tilfelli af heilahimnubólgu á árunum 1995 til 2010. Þar af voru 58% tilfella í börnum yngri en 5 ára. Flest tilfelli greindust í börnum á fyrsta aldursári (18), eins árs (18) og tveggja ára (19). Algengustu bakteríurnar voru *N.meningitidis* (90), *S.pneumoniae* (25) og *S.agalactiae* (8). Helstu einkenni voru hiti, uppköst, hnakkastífleiki og útbrot eða húðblæðingar. *H.influenzae* hjúpgerð b var mjög algeng orsök fyrir bólusetningu 1989 en hvarf nánast eftir hana. Tilfellum af meningókokka heilahimnubólgu fækkaði marktækt ($p < 0,001$) eftir að bólusetning gegn hjúpgerð C hófst haustið 2002. Nýgengi sýkngarinnar (tilfelli/100.000 börn/ár) lækkaði úr 26 árið 1975 niður í 1 árið 2010. Alls létust 7 (5%) börn úr sýkingunni á frá 1995-2010. Allur hópurinn frá 1975 nam 477 tilfellum, og 21 (4,4%) barn lést.

Ályktanir: Tilfellum af heilahimnubólgu hefur fækkað mikið og marktækt síðustu ár. Niðurstöður rannsóknarinnar gefa til kynna frábæran árangur af bólusetningu á börnum gegn *H.influenzae* hjúpgerð b og *N.meningitidis* hjúpgerð C. Vonir standa til að bólusetningar gegn *S.pneumoniae* muni draga verulega úr alvarlegum pneumókokkasýkingum hjá börnum, en hjúpgerðir 75% þeirra pneumókokkastofna sem greindust í þessari rannsókn er að finna í hinu tíugilda bóluefni sem notað hefur verið hér á landi frá vorinu 2011.

Efnisyfirlit

Listi yfir skammstafanir	5
1. Inngangur	6
1.1 Meinmyndun.....	7
1.2 Faralds- og orsakafræði	8
1.2.1 Meningókokkar.....	9
1.2.2 Pneumókokkar.....	10
1.2.3 Hib	10
1.2.4 GBS	10
1.3 Einkenni	11
1.4 Greining	12
1.4.1 Mænuástunga	12
1.5 Meðferð	13
1.5.1 Barksterar.....	14
1.6 Langtíma fylgikvillar og horfur	14
1.7 Bólusetningar	16
1.8 Inngangur rannsóknarinnar	17
2. Markmið rannsóknarinnar	19
3. Efniviður og aðferðir	20
4. Niðurstöður	22
4.1 Bakteríur og aldursdreifing	24
4.2 Nýgengi	26
4.3 Einkenni	27
4.4 Árstíðadreifing	30
4.5 Mænuvökvarannsóknir	32
4.6 Blóðrannsóknir.....	33
4.7 Sjaldgæfir sýkingarvaldar	34
4.8 Endurteknar sýkingar	35
4.9 Hjúpgerðir	35
4.10 Fylgikvillar	36
4.11 Lyf.....	36

4.12	Afdrif	37
4.13	Bólusetningar	38
5.	Umræða	40
5.1	Rannsóknin	40
5.1.1	Meðalaldur og miðgildi.....	40
5.1.2	Bakteríur og aldur.....	41
5.1.3	Nýgengi.....	43
5.1.4	Einkenni	43
5.1.5	Árstíðir	45
5.1.6	Rannsóknir	45
5.1.7	Sjaldgæfir sýkingarvaldar.....	47
5.1.8	Endurteknar sýkingar.....	47
5.1.9	Fylgikvillar	48
5.1.10	Lyf	49
5.1.11	Afdrif	50
5.1.12	Bólusetningar og hjúpgerðir	51
5.2	Styrkleikar og veikleikar	53
5.3	Næstu skref.....	54
5.4	Lokaorð	55
6.	Ályktanir	56
7.	Þakkarorð	57
8.	Tilvísanir	59
	Viðauki 1	64
	ICD 10 greiningarnúmer sem geta bent til heilahimnubólgu.....	64
	ICD 9 greiningarnúmer sem geta bent til heilahimnubólgu.....	64
	Viðauki 2	65
	Nákvæm inntökuskilyrði	65

Listi yfir skammstafanir

- ❖ **GBS** = Group B *Streptococcus*. Hemolýtskir streptókokkar af flokki B. *S.agalactiae*.
- ❖ **HBK** = Hvít blóðkorn.
- ❖ **Hib** = *Haemophilus influenzae* típa b.
- ❖ **MenC** = Meningókokkar af hjúpgerð C.
- ❖ **Meningókokkar** = *Neisseria meningitidis*.
- ❖ **MV** = Mænuvökvi.
- ❖ **PCR** = Polymerase chain reaction.
- ❖ **Pneumókokkar** = *Streptococcus pneumoniae*.
- ❖ **SD** = Standard deviation.
- ❖ **WHO** = World Health Organization.

1. Inngangur

Heilahimnubólga hefur verið þekktur sjúkdómur um aldir, og talið er að Hippokrates, sjálfur faðir læknisfræðinnar, hafi lýst sjúkdómnum fyrstur allra þegar hann lýsti einkennum sem gefa sterkan grun um sjúkdóminn (1-3). Klínískum og meinafræðilegum einkennum sýkingarinnar var þó ekki lýst fyrst fyrr en snemma á síðustu öld (3). Síðan þá hefur mikið vatn runnið til sjávar, og vegur þar þyngst tilkoma sýklalyfja um miðja síðustu öld. Með komu þeirra batnaði lifun sjúklinga verulega (4), og sýkingin var ekki lengur sami dauðadómur og hún hafði áður verið.

Heilahimnubólga af völdum baktería er alvarlegur og lífshættulegur sjúkdómur og er ein af alvarlegustu sýkingum sem börn geta fengið (5-8). Klínískur gangur getur verið mjög hraður og afleiðingarnar alvarlegar. Þess vegna er afar mikilvægt að þekkja sjúkdóminn vel, sem og faraldsfræði hans á hverjum stað og hverjum tíma, svo greina megi hann fljótt og bregðast rétt við (5-10). Orsök heilahimnubólgu af völdum baktería, einkenni og meðferð er að öllu jöfnu önnur þegar um er að ræða nýbura (0-28 daga) heldur en ungabörn og eldri börn (5, 11).

Heilahimnubólga er algeng orsök dauða hjá börnum og fullorðnum bæði í þróunarlöndunum og á Vesturlöndum (5, 10, 12). Tilkoma samtengdra bóluefna, þar sem fjölsykrur og prótein eru tengd saman, gegn *Haemophilus influenzae* típu b (Hib), *Streptococcus pneumoniae* og *Neisseria meningitidis* hjúpgerðum A, C, Y og W-135 hefur breytt faraldsfræði bakteríanna (7, 13-15). Ef grunur leikur á um heilahimnubólgu af völdum baktería þarf að hefja meðferð (empiric therapy) með sýklalyfjum án tafar, en það er mikilvægt að velja rétt sýklalyf vegna mögulegs ónæmis bakteríanna gegn sýklalyfjum (7, 11, 12, 16).

Flest tilfelli heilahimnubólgu af völdum baktería eru stakstæð (sporadic). Einungis meningókokkasýkingar koma í faröldrum (4).

Orsakir heilahimnubólgu geta verið margar aðrar en bakteríur, til dæmis veirur, sveppir, sníkjudýr, æxli og fleira. Einnig geta líffærafræðilegir gallar og áverkar stuðlað að heilahimnubólgu, eins og til dæmis höfuðkúpubrot, en þá komast bakteríur utan frá og

inn í kúpuna (4, 5, 17). Ónæmisgallar eru líka þekkt orsök (18). Heilahimnubólga vegna veira er mun algengari en vegna baktería (5). Hún er oftast mun vægari, gengur oftast yfir án sérstakrar meðferðar og á það til að vera árstíðabundin (5, 19). Hins vegar eru bakteríur algengari ástæða en sveppir og sníkjudýr (5), ásamt því að ómeðhöndluð heilahimnubólga vegna baktería er oftast banvæn (19). Heilahimnubólga er gróflega flokkuð í bráða graftarmyndandi, (acute pyogenic, vanalega vegna baktería), aseptic (vanalega vegna veira) og langvinna heilahimnubólgu (vanalega vegna berkla, spirocheta eða cryptococca). Þessi flokkun er byggð á einkennum bólguvessa við mænuvökvaskoðun og klínískrar framgöngu sjúkdómsins (17, 20).

Hér eftir verður eingöngu fjallað um heilahimnubólgu af völdum baktería nema annað sé tekið fram.

1.1 Meinmyndun

Heilahimnubólga er bólga í reifum (pia mater) og skúmhimnu (arachnoid mater) heilans, og hefur einnig áhrif á undirkúmsbilið (subarachnoid space) vegna viðbragða við bakteríunum og afurðum þeirra (4, 7, 19, 20). Bakteríurnar sem sýkja heilahimnurnar koma lang oftast blóðleiðina frá fjarlægjum sýkingarstað (4, 5, 8, 17, 19). Líkurnar á innrás í miðtaugakerfið tengjast fjölda bakteríanna í blóðinu og tímanum sem blóðsýkingin eða blóðsýklasóttin (sepsis) stendur yfir (4, 5, 8, 19). Bakteríur eru vanalega hreinsaðar upp af netþekjukerfinu (reticuloendothelial system), en helstu meinvaldandi bakteríur sem valda heilahimnubólgu hafa um sig fjölsykrjhjúp sem eykur viðnám þeirra gegn því að vera étnar af frumum ónæmiskerfisins. Bólfesta meinvaldandi baktería (colonization) í nefkokinu er vanalega rótin að blóðsýkingu (4, 5, 8, 19).

Óljóst er hvernig þær fáu tegundir baktería sem valda heilahimnubólgu geta valdið vanvirkni í blóð-heila þröskuldinum, farið yfir hann og valdið heilahimnubólgu. Það ferli er ekki fyllilega skilið enn þann dag í dag, og er ein ástæða þess að erfitt er að bæta forvarnir og meðferð sýkingarinnar. Lykilatriðið í myndun heilahimnubólgu er nefnilega skrefið þar sem bakterían kemst yfir þennan þröskuld (21, 22). Þessi yfirför tengist sambandinu milli bakteríunnar og hýsilsins, og innri boðleiðum hýsilsfrumunnar (signal transduction

pathways) sem hafa áhrif á aktín frumubeinagrindina. Ekki er vitað af hverju þessar ákveðnu bakteríur valda flestum miðtaugakerfis sýkingum því flest allar bakteríur búa yfir getunni til að komast yfir blóð-heila þröskuldinn (21, 22).

Blóð-heila þröskuldurinn er byggingar- og virkni þröskuldur sem er myndaður úr innþekjufrumum (endothel). Hann verndar heilann almennt frá sýklum og eiturefnum sem ferðast með blóðinu (7, 21, 22). Þegar bakteríur fara yfir blóð-heila þröskuldinn og valda heilahimnubólgu geta þær notað þrjár leiðir: Farið gegnum innþekjufrumurnar (transcellularly), farið milli frumanna (paracellularly) eða með Trójuhesta virkni (fengið far með öðrum frumum eða bólum sem eiga leið í gegn um frumuna) (21). Sýnt hefur verið fram á að flestar heilahimnubólguvaldandi bakteríur fari yfir blóð-heila þröskuldinn með því að fara gegnum frumurnar án þess að nokkur merki um sýklana sjáist milli frumanna eða nokkur tengi milli frumanna hafi verið rofin (21).

1.2 Faralds- og orsakafræði

Algengustu meinvaldandi bakteríur sem orsaka heilahimnubólgu (5, 7, 11, 17, 20)		
Nýburar (0-28 daga)	Börn	Fullorðnir
<i>Group B Streptococcus</i> (GBS)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (pneumókokkar)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (pneumókokkar)
<i>Escherichia coli</i> (E.coli)	<i>Neisseria meningitidis</i> (meningókokkar)	<i>Neisseria meningitidis</i> (meningókokkar)
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> (Hib, fyrir hjúpgerð b)	<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Klebsiella</i> species		
Aðrar Gram neikvæðar bakteríur		

Tafla I

Næstum því allir sýklar sem eru meinvaldandi í mönnum geta valdið heilahimnubólgu. Nokkrir eru þó algengari en aðrir heilt yfir sem og í ákveðnum aldurshópum (tafla I). Aldur sjúklings gefur þannig vísbendingu um líklegan sýkingarvald (5, 7, 11, 17).

Áhættuþættir fyrir heilahimnubólgu eru hár aldur (23), nýleg ból festa/sýklun meinvaldandi bakteríu, nálægð (til dæmis það að búa á sama heimili eða vera á sama leikskóla) við einstaklinga sem hafa sýkst af Hib eða meningókokkum, mikið fjölmenni, fátækt, svartur húðlitur, reykingar og það að vera karlkyns (4, 5, 10, 24-26). Auk þess eru nýburar sérstaklega móttækilegir fyrir heilahimnubólgu vegna næmis þeirra fyrir bakteríusýkingum og mögulega veikari og óþroskaðari varnarkerfum (5, 19). Þess vegna

ber að hafa heilahimnubólgu í huga þegar hugað er að mismunagreiningum, breyttu meðvitundarstigi og öðrum taugastarfstruflunum (5). Heilahimnubólgtutilfelli í nýburum eru færri en 10% af öllum tilfellum, en meira en 50% af dauðsföllum vegna heilahimnubólgu er hjá nýburum (19).

Líklega berast bakteríurnar frá manni til manns gegnum öndunarvegs vessa eða dropa (4, 5, 10).

Breytingar í varnarkerfi hýsilsins vegna líffærafræðilegra eða ónæmisfræðilegra galla auka líkurnar á heilahimnubólgu frá sjaldgæfari meinvöldum eins og *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, kóagulasa-neikvæðum staphylókokkum, *Salmonellu* og *Listeria monocytogenes* (5, 17), en nýleg yfirlitsgrein staðfestir það (18). Áverkar geta einnig aukið hættuna á mænuvökvaleka og tengjast þess vegna aukinni hættu á pneumókokka heilahimnubólgu. Mænuvökvasamveitu sýkingar (shunt) auka líkur á heilahimnubólgu vegna staphylókokka (sérstaklega kóagulasa neikvæðra) og annarra húðbaktería (5, 17, 18, 20).

Meinvikrustu og algengustu bakteríurnar sem valda heilahimnubólgu í börnum eru *N.meningitidis*, *S.pneumoniae*, *H.influenzae* og *S.agalactiae* (GBS).

1.2.1 Meningókokkar

Meningókokkar eru Gram neikvæðir kokkar. Tólf hjúpgerðir eru þekktar, en þær hafa allar mismunandi fjölsykrur. Mest meinvaldandi hjúpgerðirnar eru A, B, C, W-135, X og Y (17, 25, 27, 28). Í 10% manna eru meningókokkar hluti af eðlilegri nefkoksflóru. Þeir geta valdið alvarlegum blóð- eða miðtaugakerfissýkingum (8, 10, 17, 28). Algeng einkenni meningókokkasýkinga eru roði, blóðflagnað og húðblæðingar (8, 12, 17, 29).

Meningókokkar þrífast vel og eiga auðvelt með að dreifast í margmenni. Þeir ganga þess vegna oft í faröldrum (10, 17, 25, 27, 28), og eru hjúpgerðirnar mjög svæðabundnar (10, 25, 27, 30).

1.2.2 Pneumókokkar

Pneumókokkar eru Gram jákvæðir egglaga kokkar. Þeir eru vanalega tveir og tveir saman (*diplococcus*) (17, 31). Þeir eru til staðar í eðlilegri nefkoksflóru 5-40% manna (17). Pneumókokkar geta verið með eða án hjúps, en allar meinvaldandi tegundir þeirra eru með hjúp úr fjölsykrufjölliðum. Til eru 90 mismunandi fjölsykruhjúpgerðir (17, 31). Algengasta sýking sem pneumókokkar valda er lungnabólga, en þeir geta einnig dreifst með blóði til annarra líffæra, eins og miðtaugakerfisins, og valdið heilahimnubólgu. Pneumókokkar eru algengasta orsök miðeyrnabólgu (17, 31).

1.2.3 Hib

Hib er Gram neikvæður stafur, sem getur verið með eða án fjölsykruhjúps. Þeir sem hafa hjúp eru flokkaðir í sex flokka, frá a til f. Flokkunin fer eftir fjölsykrum í hjúpnum (17). Hib finnst í eðlilegri nefkoksflóru 20-80% heilbrigðra einstaklinga (17). Meinvirkni bakteríunnar fer mikið eftir hjúpgerð, og fer þar hjúpgerð b fremst í flokki yfir mest meinvaldandi hjúpana (17, 32). Hib veldur lífshættulegum sýkingum í miðtaugakerfinu, og einkennast sýkingar af hita og svefnhöfgi (12, 17, 32).

1.2.4 GBS

GBS eru beta hemolýtískir, Gram jákvæðir kokkar. Þeir eru með hjúp úr fjölsykrum, sem flokkast í 9 hópa: Ia, Ib, II og upp í VIII (17). Dæmigerð GBS sýking á sér stað í nýbura á fyrstu dögum lífs, en GBS er að finna í leggöngum 10-30% kvenna (17, 33), sem samræmist nýlegri safnrannsókn (34). Hiti, svefnhöfgi, lítil matarlyst og andnauð eru algengustu einkennin (12, 17). Dánarhlutfall nýbura með GBS sýkingar er hátt (17, 34-36).

1.3 Einkenni

Aðal klínísku einkenni heilahimnubólgu eru höfuðverkur, hiti og hnakkastíleiki (19). Mörg önnur einkenni eru þó til staðar og eru annaðhvort ósírtæk og tengjast þá kerfissýkingu, eða sírtæk og tengjast þá einkennum heilahimnuertingar (5, 19).

Annars fara einkenni heilahimnubólgu mikið eftir aldri barns (4, 7, 8). Algeng einkenni hjá nýburum eru: Hiti, lágur líkamshiti (hypothermia), svefnhöfgi (lethargy), pirringur, lystarleysi, uppköst, niðurgangur, andnauð, flog og útbungandi hausamót (fontanelle). Í eldri börnum eru eftirfarandi einkenni algengari: Hiti, höfuðverkur, ljósfaelnir, ógleðir, uppgangur, rugl, svefnhöfgi og pirringur (4, 7, 8, 12, 17). Samkvæmt yfirlitsgreinum eru þessi klassísku einkenni heilahimnubólgu oft ekki til staðar í nýburum, sem gerir það enn mikilvægara að taka mænuástungu hjá öllum börnum sem eru sljó (drowsy) eða veik, og bíða ekki eftir því að heilahimneinkenni þróist (4, 37, 38). Almenn regla er að því yngri sem börnin eru því ósírtækari og almennari eru einkennin, og eru hiti og krampar oft einu einkenni heilahimnubólgu í nýburum (4).

Tvær mismunandi sjúkdómsmyndir eru vel þekktar við upphaf bráðrar heilahimnubólgu. Sú dramatískari og, sem betur fer, sjaldgæfari gerist mjög skyndilega, með hratt ágengum einkennum. Dæmi um einkenni eru sjokk, húðblæðingar, DIC heilkenni og minnkuð meðvitund, sem leiðir oft til dauða innan 24 klukkustunda. Algengari birtingarmynd heilahimnubólgu er nokkurra daga saga um hita og í kjölfarið koma efri loftvega- eða meltingarfæraeinkenni, ásamt ósírtækum einkennum

Tafla II Einkenni heilahimnubólgu (4, 5, 7, 8, 12, 19, 38)

Sírtæk (heilahimnu erting)	Ósírtæk (kerfissýking)
Höfuðverkur	Hiti
Hnakkastíleiki ¹	Anorexia
Bakverkir	Lystarleysi
Kernig merki ²	Einkenni efri loftvegasýkinga
Brudzinski merki ³	Vöðvaverkir
Pirringur	Liðverkir
Útbungandi hausamót	Tachycardia
Flog	Lækkaður blóðþrýstingur
Rugl	Húðblæðingar
Minnkuð meðvitund	Roði
	Uppköst
	Lágur líkamshiti
	Syfja (lethargy)
	Andnauð
	Ljósfaelnir
	Ógleðir

¹ Stíleiki í hnakka við óvirka (passive) beygingu fram, vegna strekkingar á bólgnum heilahimnum.

² Beyging (flexion) um 90° á mjöödm með fylgjandi réttingu (extension) á fæti.

³ Ósjálfráð beyging á hnjam og mjöödm eftir óvirka beygingu á hálsi, á meðan sjúklingur er liggjandi á bakinu.

um miðtaugakerfissýkingu, eins og vaxandi svefnhöfgi og pirring (5). Þess ber þó að geta að engin einstök klínísk mynd er meinkennandi (diagnostic) (38, 39), og samkvæmt mjög nýlegri safnrannsókn er algengasta samsetning einkenna sjúklinga með heilahimnubólgu óljós (38).

1.4 Greining

Það er mjög mikilvægt að greina heilahimnubólgu af völdum baktería og hefja meðferð sem fyrst með viðeigandi sýklalyfjum, enda er dánarhlutfall ómeðhöndlæðs sjúkdóms nálægt því að vera 100% (4, 19). Samkvæmt nýlegum yfirlitsgreinum er lang mikilvægasta greiningaraðferðin skoðun mænuvökva (5, 8, 12, 17, 19, 37, 38, 40). Hægt er að staðfesta heilahimnubólgu þannig, en vöki í sýktum einstaklingi inniheldur vanalega sýkla sem greina má með Gramslitun, mótefnavakaprófum, ræktun eða kjarnsýrumögnun (PCR), kleyfkirnunga frumufjölgun (neutrophil), hækkuðum próteingildum og lækkuðum glúkósastyrk. Við grun um heilahimnubólgu ættu því að framkvæma mænuástungu (5, 8, 12, 17, 19, 37, 38, 40). Ef grunur er um heilaæxli eða of háan innankúpuþrýsting ætti að útiloka það fyrst, og ef almennt ástand sjúklings er mjög slæmt gæti þurft að sleppa mænuástungu (5, 7, 8, 17). Blóðræktanir ætti einnig að taka í öllum sjúklingum sem grunaðir eru um heilahimnubólgu.

Ef sjúklingur hefur fengið sýklalyf fyrir komu gætu ræktanir frá nefkoki eða hálsi fundið sýkingarvaldinn.

1.4.1 Mænuástunga

Magn hvítra blóðkorna í mænuvökva þegar um heilahimnubólgu er að ræða er vanalega hækkað í yfir $1000/\text{mm}^3$ og vanalega eru kleyfkirnunar (neutrophil) ríkjandi frumurnar (eru þá 75-95% af hvítu blóðkornunum). Mænuvökvi verður skýjaður þegar magn HBK í vökvnum fer yfir $200-400/\text{mm}^3$. Eðlilegir heilbrigðir nýburar geta haft allt að $30 \text{ HBK}/\text{mm}^3$, en eldri börn án heilahimnubólgu hafa færri en $5 \text{ HBK}/\text{mm}^3$ (4, 5, 7, 19). Í heilbrigðu hópunum eru eitilfrumur (lymphocyte) eða einkjörnunar (monocyte) í meirihluta (4, 5, 7, 19). Í sýktum mænuvökva er glúkósagildið að jafnaði undir 10 mg/dL og próteingildin yfir 100 mg/dL (4, 7, 40).

Misheppnuð mænuástunga getur flækt greiningu á heilahimnubólgu. Blóð kemst í mænuvökvan og þar af leiðandi verður niðurstaða mælinga HBK og próteinstyrks í mænuvökaskoðuninni fyrir áhrifum blóðsins og getur því verið villandi. Gramslitun, ræktun og glúkósamagn verður þó ekki endilega fyrir áhrifum sökum blóðsins (5).

Mænuvökvi hreinsast fljótt af bakteríum eftir að sýklalyfjameðferð hefst. Samkvæmt nýlegri rannsókn hverfa meningókokkar innan tveggja tíma og pneumókokkar á fjórum til tíu klukkutímum (41). Miðað er við 2-3 tíma almennt hjá meinvaldandi bakteríum (41). GBS eru 8 tíma að hverfa (41). Þess vegna er æskilegt að taka mænuvökva til rannsóknar sem fyrst svo að sjúklingar séu ekki á sýklalyfjum ef þess er ekki þörf (41). Ef ekki er hægt að mænustinga áður en lyf eru gefin þarf að gera það strax eftir gjöf lyfjanna (12, 41). Notkun nútíma sameindatækni hefur gert það að verkum að hægt er að greina meinvaldinn þó hann sé ekki lengur lifandi. Erfðaefni bakteríunnar getur fundist, þrátt fyrir að meðferð sé hafin og ræktun því neikvæð (8, 12). Allnokkur slík tilfelli hafa verið greind á Íslandi (42).

1.5 Meðferð

Við grun um heilahimnubólgu verður að hefja lyfjameðferð eins fljótt og auðið er (7, 8), en val á fyrstu meðferð fer eftir aldri sjúklings og einkennum (5, 16).

Val á sýklalyfi fer eftir því hvaða baktería ræktast úr mænuvökva eða blóði, þegar sú niðurstaða liggur fyrir. Í flestum tilfellum þarf upphafsmeðferðin sem notuð er að vera empírisk (empirical), og segja yfirlitsgreinar að hún þurfi einnig að vera byggð á faraldsfræðilegri vitneskju um algengustu bakteríurnar fyrir hvern aldurshóp og staðbundið sýklalyfjaónæmi bakteríanna (7, 12, 16). Vegna sýklalyfjaónæmis breytist meðferð gegn heilahimnubólgu með tímanum, því sí fleiri bakteríur eru að byggja upp þol gegn sýklalyfjum (16). Samkvæmt nýlegri yfirlitsgrein ætti sýklalyfið sem notað er að hafa bakteríueyðandi (bactericidal) áhrif frekar en bakteríubælandi (bacteriostatic) (7, 12).

Lengd sýklalyfjameðferðar fer eftir því hvaða baktería ræktast úr mænuvökvanum (12). Mælt er með 10 til 14 daga meðferð við pneumókokkum og Hib, á meðan 7 daga meðferð

nægir gegn meningókokkum (12). Við *L.monocytogenesis* og GBS ætti að gefa sýklalyf í 14 til 21 dag (12). Fyrir Gram neikvæða stafi þarf að minnsta kosti þriggja vikna meðferð (12).

Samkvæmt rannsóknum er breiðvirkt cephalosporin (cefotaxime eða ceftriaxone) yfirleitt besta lyfið við heilahimnubólgu í börnum eldri en 3 mánaða. Þetta lyf virkar gegn meningókokkum, pneumókokkum og Hib, ásamt því að ná hárri þéttni í miðtaugakerfinu. Það ætti síðan að bæta við Ampicillini hjá börnum yngri en 3 mánaða til að ná til hugsanlegrar *L.monocytogenesis*. Gegn heilahimnubólgu af völdum Gram neikvæðra stafa ætti að nota cefotaxime eða ceftriaxone (8, 12). Ef breiðvirkt cephalosporin er ekki til staðar ætti að nota penicillinlyf, sem dugar þó ekki gegn Gram neikvæðum stöfum (8).

Mænuvökvinn ætti að vera orðinn laus við lífvænlegar bakteríur 24 til 48 klukkutímum eftir að viðeigandi sýklalyfjameðferð er hafin (5).

1.5.1 Barksterar

Þegar bakteríur eru drepnar í mænuvökva gefa þær frá sér eiturefni sem valda bólguviðbragði. Bjúgurinn sem myndast við þetta viðbragð og kleyfkirnungaíferðin (neutrophil) getur valdið taugaskaða og versnandi miðtaugakerfiseinkennum. Þar af leiðandi gætu efni sem minnka framleiðslu bólguhvata hjálpað sjúklingum með heilahimnubólgu (5). Til eru gögn sem styðja notkun dexamethasone í meðferð barna eldri en 6 vikna með heilahimnubólgu af völdum Hib (43-45), en gögn eru ófullnægjandi um það hvort gagn er af steranotkun við heilahimnubólgu af völdum annarra baktería (43-45). Notkun stera í heilahimnubólgu er umdeild (5, 8, 12, 43-45).

1.6 Langtíma fylgikvillar og horfur

Tafla III

Meiri háttar fylgikvillar (46-48)	Minni háttar fylgikvillar (46-48)
Vitræn skerðing	Hegðunarvandamál
Tvhliða heyrnarleysi	Námsörðugleikar
Hreyfiskerðing	Einhliða heyrnarleysi
Flog	Hypotonia
Sjónskerðing	Tvísýni
Vatnshöfuð	

Þrátt fyrir viðeigandi sýklalyfjameðferð og aðgengi að bóluefnum gegn heilahimnubólgu eru þeir sem lifa sjúkdóminn af ennþá í mikilli hættu á að fá langtíma fylgikvilla (19, 47, 49, 50). Samkvæmt stórri safnrannsókn sem var gerð árið 1992, og tók yfir allar rannsóknir

gerðar á fylgikvillum heilahimnubólgu í enskumælandi löndum frá 1955, voru algengustu eftirstöðvarnar heyrnarleysi (10,5%), þroskaskerðing (4,2%), spastismi og/eða lömun (paresis) (3,5%) og flog (4,2%) (46, 47, 51). Sjá má lista yfir fleiri fylgikvilla í töflu III, en þeir eru háðir sýkingarvaldi (46). Þá er lifun einnig tengd sýkingarvaldi, til dæmis er dánarhlutfall sjúklinga með heilahimnubólgu af völdum Hib 3,8%, af völdum meningókokka 7,5% og vegna pneumókokka 15,3% (46). Sjúklingar með pneumókokka heilahimnubólgu voru yfirleitt með verstu horfurnar (46, 47).

Rannsóknum ber ekki nákvæmlega saman um fjölda þeirra barna sem þjáist af eftirstöðvum vegna heilahimnubólgu. Tölur eins og 13% (52), 16,4% (46), 19% (53), 20% (47) og 25% (54) eru til en þær slaga einnig upp í 50% (49). Samkvæmt mjög nýlegri safnrannsókn var áhættan allt frá 9% til 25% í WHO ríkjunum, og var allt að þrisvar sinnum hærri í Afríku og Asíu heldur en í Evrópu (46, 47).

Þessi nýja safnrannsókn náði til einkenna sem enn voru til staðar að minnsta kosti 5 árum eftir sýkinguna (49). Meirihluti þess hluta, sem var með fylgikvilla (78%), þjáðist af hegðunarvandamálum og/eða vitsmunalegri skerðingu (49), en einungis rúmlega 20% eftirlifenda þjáðist af langtíma breytingum á heyrn eða öðrum taugatengdum skemmdum (49). Minniháttar taugatendar skemmdir virðast oft ganga til baka eftir útskrift af spítala (49). Í stórri framskyggri rannsókn frá 1992 voru niðurstöðurnar þær að nærrí því þriðjungur af öllum börnum sem fengu heilahimnubólgu voru með taugatengdar skemmdir við útskrift af spítala, en fimm árum síðar voru einungis 11,1% ennþá með skráðar skemmdir (55). Hins vegar koma taugatengdir skaðar, eins og léleg frammistaða í skóla, hegðunarvandamál og athyglisbrestur ekki fram strax, og geta þeir haft áhrif á sjúklinga í mörg ár (49).

SIADH (Syndrome of Inappropriate AntiDiuretic Hormone) er til staðar að einhverju marki í flestum sjúklingum með heilahimnubólgu, og leiðir það til hyponatremiu og minnkaðs osmólastyrks (osmolality) í sermi í 30-50% sýktra barna. Þetta getur gert heilabjúg verri eða valdið hyponatremiskum flogum (5). Meðal annarra fylgikvilla getur verið hiti í meira en 10 daga, gollurshússbólga eða liðbólgyr (tengist uppsöfnun ónæmisfléttu),

blóðflögufjölgun (thrombocytosis), eosinophilia, blóðleysi og DIC einkenni (disseminated intravascular coagulation) (5).

Ef börn veiktust undir 5 ára aldri voru tvöfalt meiri líkur á eftirstöðvum (47) en hjá eldri einstaklingum (47, 56).

Samkvæmt nýlegri rannsókn frá Hollandi léust 2% barna með heilahimnubólgu (52), og samræmdist þetta öðrum rannsóknum sem gerðar höfðu verið um sama efni (4, 46, 52, 57). Samkvæmt nýlegri yfirlitsgrein er dánarhlutfall nýbura 10 til 25% og ungra barna 3 til 7% (18).

1.7 Bólusetningar

Bólusetningar og verndandi sýklalyfjameðferð (antibiotic prophylaxis) fyrir áhættuhópa eru tvær mögulegar leiðir til að fækka tilfellum af heilahimnubólgu (5).

Á Íslandi eru börn bólusett gegn mest meinvaldandi bakteríunum sem valda heilahimnubólgu:

- ❖ Árið 1989 hófust bólusetningar gegn *H.influenzae* gerð b, en fyrir þann tíma greindust um 10 alvarlegar sýkingar af völdum bakteríunnar á ári hverju. Eftir 1989 hafa einungis greinst örfá börn með heilahimnubólgu af völdum bakteríunnar (58, 59).
- ❖ Síðla árs 2002 hófust bólusetningar gegn *N.meningitidis* C með mjög góðum árangri (58, 60), en fram að því greindust 10 til 15 einstaklingar árlega með alvarlegar sýkingar vegna meningókokka. Af þeim sem sýkjast deyja 10% og önnur 20% hljóta varanlegan skaða. Talið er að með almennri bólusetningu megi útrýma meningókokkum C úr þjóðféluginu (58, 60). Hins vegar virkar bólusetningin ekki gegn öðrum hjúpgerðum af meningókokkum.
- ❖ Í apríl árið 2011 hófust bólusetningar gegn *S.pneumoniae*. Með alvarlegustu sjúkdómunum sem bakterían veldur eru heilahimnubólga og blóðsýkingar. Árlega greinast um 11 börn með sýkingar af þessu tagi. Með því að bólusetja gegn

hættulegustu stofnum bakteríunnar er bundin von við að koma í veg fyrir 90% þessara sýkinga (58). Börn fædd 2011 og síðar fá þessa bólusetningu (58).

Þessar þrjár bólusetningar hafa borið mjög góðan árangur, meðal annars í Bandaríkjunum og öðrum enskumælandi löndum (32, 46, 61). Samtengdu prótein-fjölsykru bóluefnin hafa næstum algjörlega útrýmt heilahimnubólgu af völdum sermisgerðanna sem er að finna í bóluefnunum. Ónæming í ungum börnum með Hib samtengda bóluefninu hefur svo gott sem útrýmt heilahimnubólgu vegna þessara sýkla í mörgum velferðarríkjum (7, 32, 46, 61)(48). Að auki hefur tilkoma sjö gilda pneumókokka samtengda bóluefnisins (PCV7) leitt til mikillar fækkunar á heilahimnubólgtillfelli af völdum pneumókokka í börnum yngri en 5 ára í Bandaríkjunum, en þar hófust bólusetningar árið 2000 (7, 14, 62).

Notkun þessara prótein samtengdu bóluefna hefur einnig fækkað heilahimnubólgtillfelli af völdum Hib og pneumókokka meðal óbólusettra vegna hjarðarónæmis (7).

1.8 Inngangur rannsóknarinnar

Heilahimnubólga af völdum baktería alvarlegur og lífshættulegur sjúkdómur. Afar mikilvægt er að þekkja sjúkdóminn vel, orsakir hans, greiningaraðferðir og meðferðarmöguleika. Nauðsynlegt er að vita hverjir eru helstu orsakavaldar á hverjum stað svo beita megi markvissri meðferð (5-9).

Fjölmargar rannsóknir hafa verið gerðar til að varpa nánara ljósi á sjúkdóminn, bæta greiningarhæfnina, finna markvissari meðferð og meðhöndl aukaverkanir. Verulegur árangur hefur náðst á undanförnum áratugum. Með komu sýklalyfja um miðja síðustu öld varð gjörbreyting á meðhöndlun sjúkdómsins og lifun batnaði verulega. Með tilkomu bólusetninga hefur fjöldi barna með heilahimnubólgu minnkað umtalsvert (7, 13-15, 59, 60).

Síðasta rannsókn á heilahimnubólgu í íslenskum börnum var gerð fyrir rúmum áratug. Sú rannsókn var afturvirk og náði til áranna 1973 til 2000 (59). Frá þeim tíma hafa mögulega orðið breytingar á sjúkdómnum á Íslandi, meðal annars með tilliti til upphafseinkenna, breytinga í sýklalyfjanæmi baktería og breytinga á faraldsfræði þeirra með tilkomu

bólusetninga. Ástæða er til að endurtaka þessa athugun og horfa til síðastliðinna 10 ára á svipaðan hátt. Talsverð framþróun hefur verið í greiningartækni og gjörgæslumeðferð auk þess sem bólusetningar hófust gegn meningókokkum af hjúpgerð (serogroup) C árið 2002 (58). Nú gefst því tækifæri til að meta faraldsfræði og birtingarmynd sjúkdómsins á Íslandi af nákvæmni. Mikilvægt er einnig að meta árangur bólusetninga gegn meningókokkum af flokki C eftir að bólusetningar hófust. Fræðilegt og klínískt gildi þessa hluta er því mikið. Rannsóknin mun einnig leggja grunninn að frekari rannsóknum og mati á árangri bólusetninga gegn penumókokkum sem hófust í apríl síðastliðnum.

Rannsóknin mun vonandi gefa mikilvægar faraldsfræðilegar og klínískar upplýsingar til þess að meta þennan alvarlega sjúkdóm á Íslandi.

2. Markmið rannsóknarinnar

Markmið rannsóknarinnar var tvíþætt:

- Að finna hvaða bakteríur hafa valdið heilahimnubólgu hjá börnum á Íslandi síðustu 15 ár, aldur barnanna, kyn og helstu einkenni, greiningaraðferðir, meðferð og afdrif.
- Að meta hvort orsakir sjúkdómsins síðastliðna áratugi (1975-2010) hafi breyst með því að kanna hvort breyting hafi orðið á því hvaða bakteríur valda oftast heilahimnubólgu á Íslandi. Enn fremur að meta breytingar samhliða bólusetningum.

3. Efniviður og aðferðir

Framkvæmd var afturskyggn faraldsfræðileg rannsókn á heilahimnubólgu í börnum á Íslandi frá 1.janúar 1995 til 31.desember 2010. Miðað var við aldurinn 0 til 18 ára.

Leitað var að tilfellum í ræktunarniðurstöðum Sýklafræðideildar Landspítalans, sjúkraskrám Landspítalans og Sjúkrahússins á Akureyri, auk þess sem krufningaskýrslur voru kannaðar. Úr skrám Sýklafræðideildar Landspítalans voru fundnir þeir einstaklingar sem höfðu fengið jákvæðar ræktanir úr mænuvökva á tímabilinu. Úr sjúkraskrám Landspítala og Sjúkrahússins á Akureyri var leitað eftir einstaklingum með ICD greiningarnúmer sem gat bent til heilahimnubólgu (sjá viðauka 1). Einnig var notast við sérstakan gagnagrunn um ífarandi sýkingar af völdum pneumókokka, Hib og meningókokka sem var til staðar (Magnús Gottfreðsson). Greining á heilahimnubólgu var byggð á klínískri mynd, almennri mænuvökvarannsókn, ræktunum, greiningu erfðaefnis baktería (með PCR), niðurstöðum mótefnavakaleitar í mænuvökva og jákvæðum blóðræktunum (sjá nákvæm inntökuskilyrði í viðauka 2).

Í einu tilfelli vantaði öll gögn um innlögnina, annað en nótur hjúkrunarfræðings. Í því tilfelli var stuðist við öruggar munnlegar heimildir af atvikinu, ásamt upplýsingum frá Sýklafræðideild Landspítalans um jákvæða ræktun á *H.influenzae* úr mænuvökva.

Allir einstaklingar sem fengu heilahimnubólgu á Íslandi á þessu tímabili voru teknir með, hvort sem þeir voru íslenskir eða erlendir ríkisborgarar. Íslendingar sem veiktust á erlendri grund voru ekki teknir með.

Eftirfarandi atriði voru skráð úr sjúkraskrám og metin: Greiningardagsetning, aldur við greiningu, kyn, sýkill, fyrri sjúkdómar (undirliggjandi sjúkdómar), klínisk einkenni fyrir og við innlögn, mænuvökvarannsókn, blóðrannsókn, blóðræktanir, mænuvökvaræktanir, háls- eða nefræktanir, PCR, mótefnavakaleit, meðferð og fylgivandamál.

Ekki var alltaf tekið fram hvort ákveðin einkenni eða fylgikvillar voru til staðar eða ekki. Ef ekkert var minnst á einkennið/fylgikvillann var gert ráð fyrir því að það/hann hafi ekki verið til staðar.

Við mat á nýgengi heilahimnubólgu eftir árstíðum var árinu skipt í fjóra ársfjórðunga: Vetur (desember, janúar og febrúar), vor (mars, apríl og maí), sumar (júní, júlí og ágúst) og haust (september, október og nóvember).

Auk vinnslu á klínískum upplýsingum frá 1995 út árið 2010 voru jákvæðar niðurstöður mænuvökvaræktana Sýklafræðideildar Landspítalans frá árinu 1975 út árið 2010 skráðar. Einungis mest meinvaldandi bakteríurnar voru skoðaðar: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* og GBS. Í þeim hluta var skráð niður tegund bakteríu, kyn, dagsetning og aldur sjúklings við greiningu.

Við skráningu upplýsinga í gagnagrunn og tölfraðilega útreikninga var notast við forritin FileMaker, Excel og SPSS. Framkvæmd voru eftirtalin próf: Kí-kvaðrat, óparað T próf, aðhvarfsgreining (regression) og Kruskal-Wallis (non-parametrísk ANOVA).

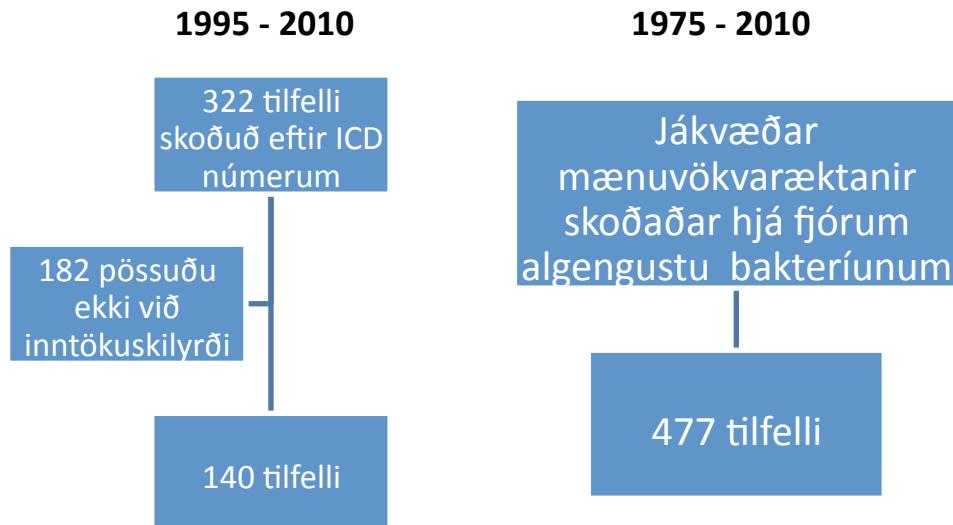
Við úrvinnslu gagna var notast við rannsóknarnúmer, eingöngu aðilar rannsóknarinnar geta tengt rannsóknarnúmer við einstaklinga.

Ekki var aflað sérstaks samþykkis frá sjúklingum eða aðstandendum þeirra hvað varðar faraldsfræðilega hluta rannsóknarinnar.

Leyfi fyrir rannsókn fékkst hjá Vísindasiðanefnd (VSNb2010110017/03.7) og Persónuvernd (2010111027AT--). Heimild fyrir aðgangi að sjúkraskrám fengust hjá Lækningaforstjóra Landspítala og Framkvæmdastjóra lækninga á Sjúkrahúsini á Akureyri. Ábyrgðarmaður rannsóknarinnar var Ásgeir Haraldsson, professor í barnalækningum.

Rannsóknin var unnin á Sýklafræðideild Landspítalans, Barnaspítala Hringsins og við Háskóla Íslands.

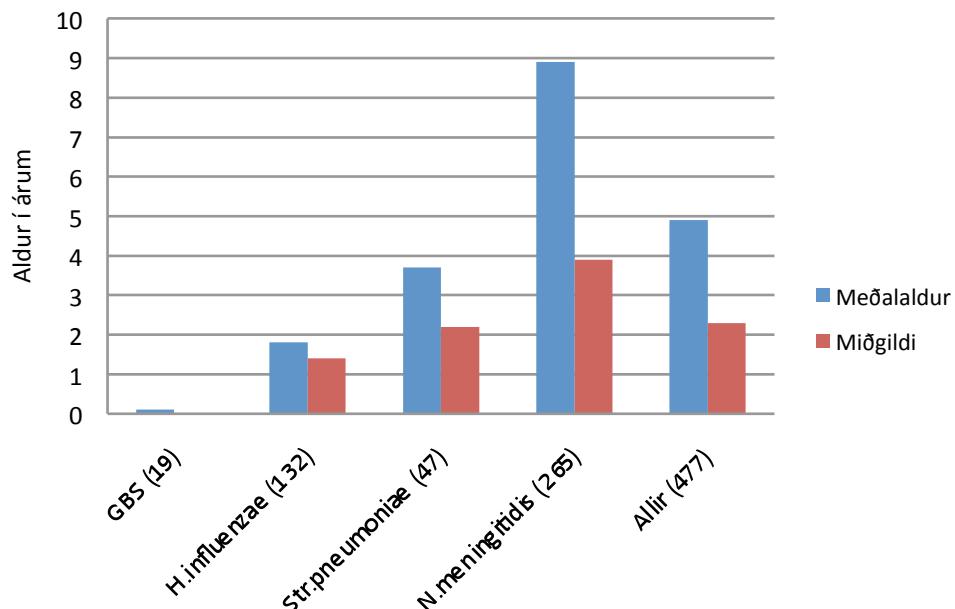
4. Niðurstöður



Fyrir tímabilið 1.janúar 1995 til 31.desember 2010 voru 322 sjúkraskrár skoðaðar, leitarskilyrði voru víð. Af þessum einstaklingum voru 140 með heilahimnubólgu sem pössuðu við inntökuskilyrðin. Þar af voru 70 (50%) drengir og 70 (50%) stúlkur. Af sjúkraskránum voru 182 útilokaðar þar sem skilyrði voru ekki uppfyllt. Frá 1.janúar 1975 til 31.desember 2010 fundust 477 tilfelli úr jákvæðum mænuvökvaræktunum. Frá 1975 til 2010 var fjöldi drengja 244 (51%) en stúlkur voru 233 (49%).

Meðalaldur allra einstaklinga frá 1975 til 2010 var 4,9 ár, en miðgildið var 2,3 ár (Bil: 0 til 18,5). Meðalaldur, miðgildi og bilið fyrir aldur barna sem sýktust af fjórum mest meinvaldandi og algengustu bakteríunum frá árinu 1975 til 2010 má sjá á mynd eitt.

Meðalaldur og miðgildi 1975 til 2010



Mynd 1: Meðalaldur og miðgildi algengustu bakteríanna frá 1975 til 2010. Fjöldi tilfella á tímabilinu er í sviga fyrri aftan nafn bakteríunnar. Bil fyrir Hib: 0 til 9,7 og SD er 1,5. Bil fyrir N.meningitidis: 0,1 til 18,5 og SD er 6,3. Bil fyrir Str.pneumoniae: 0 til 17,2 og SD er 3,7. Og bil fyrir GBS er 0 til 0,2 og SD er 0,1. Bilið fyrir alla er 0 til 18,5 og SD er 5,6.

Aldur þeirra sem greindust með aðrar bakteríur en fjórar algengustu frá 1995 til 2010 má sjá í töflu IV. Fjöldi tilfella sem greindist af bakteríunni má sjá í sviga fyrir aftan nafn bakteríunnar.

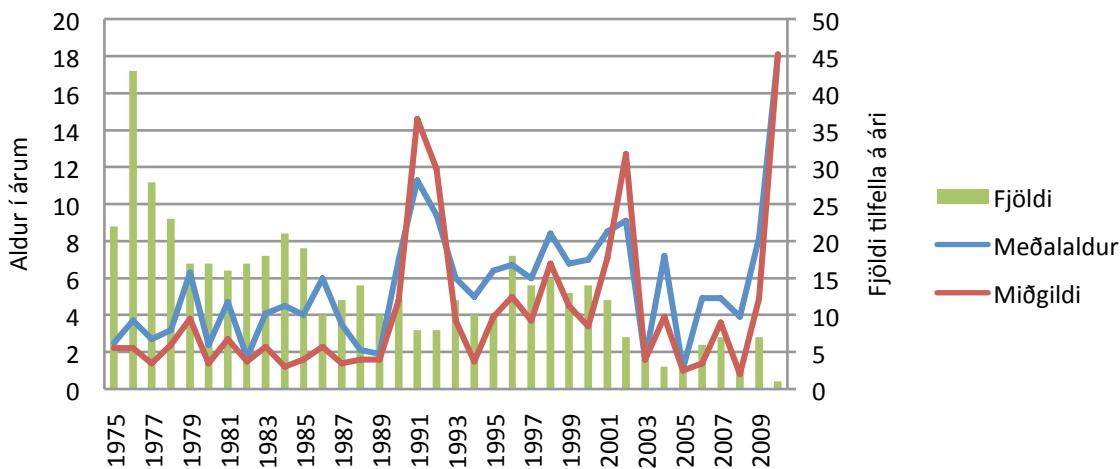
Tafla IV

Baktería	Ár	Meðalaldur	Miðgildi
<i>E.coli</i> (1)		0,1	
<i>S.aureus</i> (2)		0,1 og 0	
<i>Stap.coag.neikv.</i> (1)		15,8	
<i>Str.milleri</i> (1)		16,1	

Á mynd tvö má sjá fjölda tilfella á árabilinu 1975-2010, ásamt meðalaldri og miðgildi allra sem sýktust af heilahimnubólgu ár hvert. Frá 1995 til 2010 eru öll tilfelli heilahimnubólgu tekin með, en frá 1975 til 1994 eru við með tölur þar sem sýkingarvaldurinn er einhver af fjórum algengustu bakteríunum.

Marktækur munur var á aldursbreytingu á tímabilinu ($p < 0,001$).

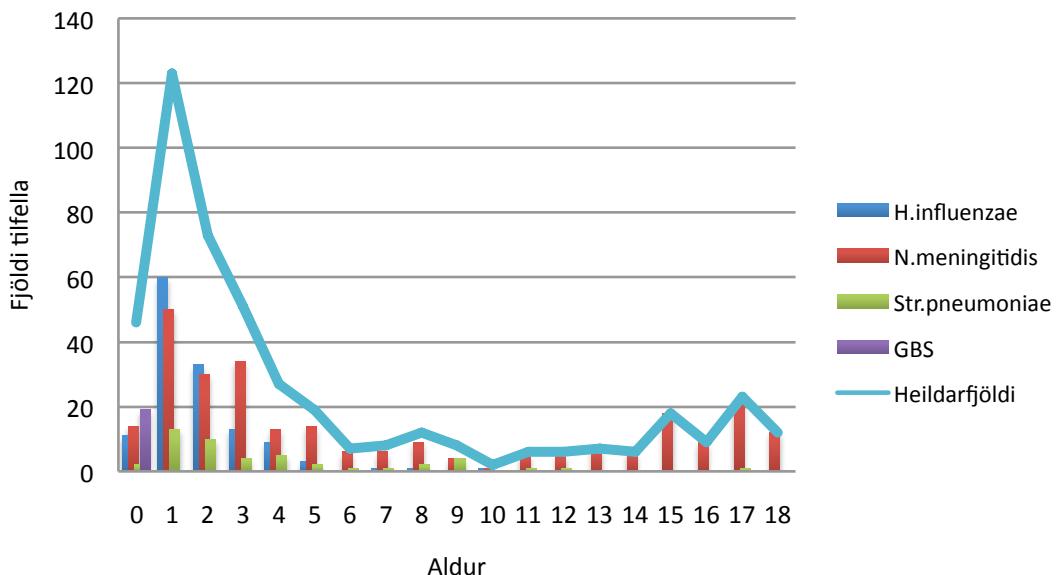
Fjöldi tilfella, meðalaldur og miðgildi aldurs, 1975-2010



Mynd 2: Meðalaldur, miðgildi aldurs og fjöldi tilfella heilahimnubólgu frá 1975 til 2010.

4.1 Bakteríur og aldursdreifing

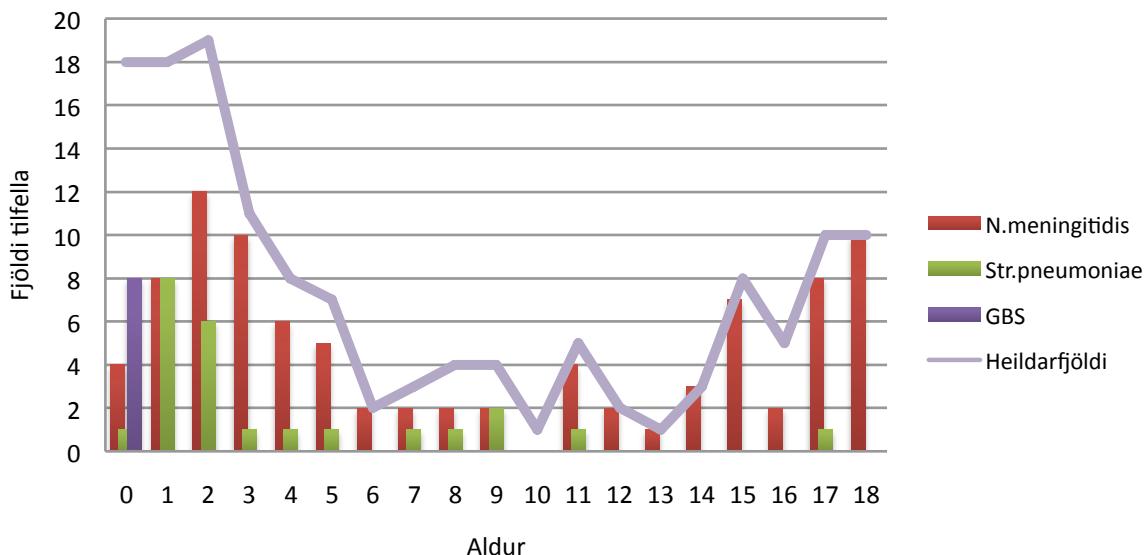
Orsakavaldar eftir aldri 1975-2010



Mynd 3: Aldursdreifing fjögurra algengustu bakteríanna í börnum á Íslandi, frá 1975 til 2010. Heildarfjöldinn er miðaður út frá öllum bakteríum sem orsókuðu heilahimnubólgu á tímabilinu.

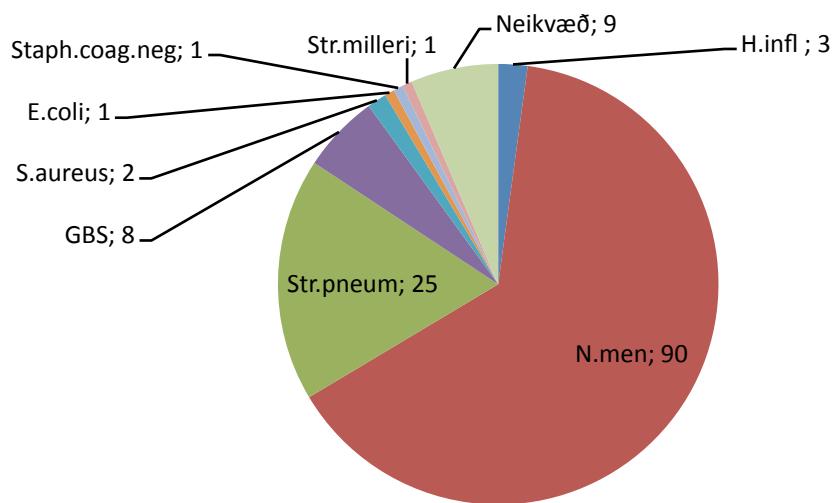
Á myndum þrjú og fjögur má sjá aldur barna með heilahimnubólgu og bakteríurnar sem valda sýkingunni.

Orsakavaldar eftir aldri 1995-2010



Mynd 4: Aldurs dreifing þriggja algengustu bakteríanna í heilahimnubólgu í börnum á Íslandi frá 1995 til 2010. Heildarfjöldinn er miðaður út frá öllum bakteríum sem orsókuðu heilahimnubólgu á tímabilinu. Einungis 3 tilfelli Hib greindust á þessu tímabili.

Bakteríur heilahimnubólgu 1995-2010



Mynd 5: Allir bakteríu sýkingarvaldar heilahimnubólgu 1995 til 2010.

Á mynd fimm má sjá algengustu bakteríurnar sem valda heilahimnubólgu, samantektin nær frá ársbyrjun 1995 og út árið 2010.

4.2 Nýgengi

Nýgengi lækkaði marktækt ($p < 0,001$) á tímabilinu frá 1975 til 2010 (tafla V og VI, mynd sex). Árið 1976 var faraldur meningókokka í gangi, en ef því ári var sleppt var munurinn enn marktækur ($p = 0,001$).

Tafla V

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Nýgengi per 100.000 börn (63)	12	22	17	18	16	17	15	8	9	4	4	7	8	4	8	1

- ❖ Nýgengi árin 1995 til 2010 var 10,5 tilfelli á hver 100.000 börn ≤ 18 ára.
- ❖ Nýgengi eftir bólusetninguna gegn meningókokkum árið 2002, það er frá 2003 til 2010, var 5,5 tilfelli á hver 100.000 börn ≤ 18 ára.
- ❖ Nýgengi fyrir bólusetninguna gegn meningókokkum, frá 1995-2002 var 15,6 tilfelli á hver 100.000 börn ≤ 18 ára.

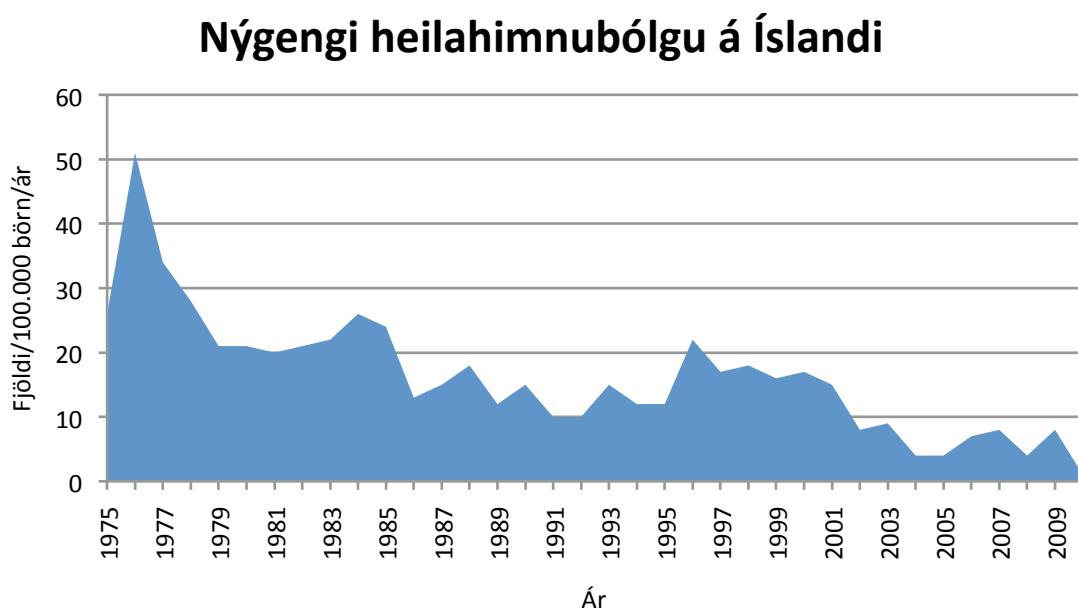
Nýgengi heilahimnubólgu vegna fjögurra algengustu bakteríanna frá 1975 til 1994 var á bilinu 10 til 51 per 100.000 börn ≤ 18 ára (tafla VI, mynd sex).

Tafla VI

	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984
Nýgengi per 100.000 börn(63)	26	51	34	28	21	21	20	21	22	26
	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994
Nýgengi per 100.000 börn(63)	24	13	15	18	12	15	10	10	15	12

- ❖ Nýgengi frá 1975 til 1994 var 21 tilfelli per 100.000 börn ≤ 18 ára.

- ❖ Nýgengi frá 1975 til 1994, ef árinu 1976 var sleppt, var 19 tilfelli per 100.000 börn.
- ❖ Nýgengi fyrir bólusetninguna gegn Hib, frá 1975 til 1989, var 24 tilfelli per 100.000 börn.
- ❖ Nýgengi eftir bólusetninguna gegn Hib, frá 1990 til 1994, var 12 tilfelli per 100.000 börn.



Mynd 6: Nýgengi heilahimnubólgu á Íslandi frá 1975 til 2010, á hver 100.000 börn ≤ 18 ára á ári.

4.3 Einkenni

Klínisk einkenni voru mismunandi eftir bakteríutegundum (tafla VII).

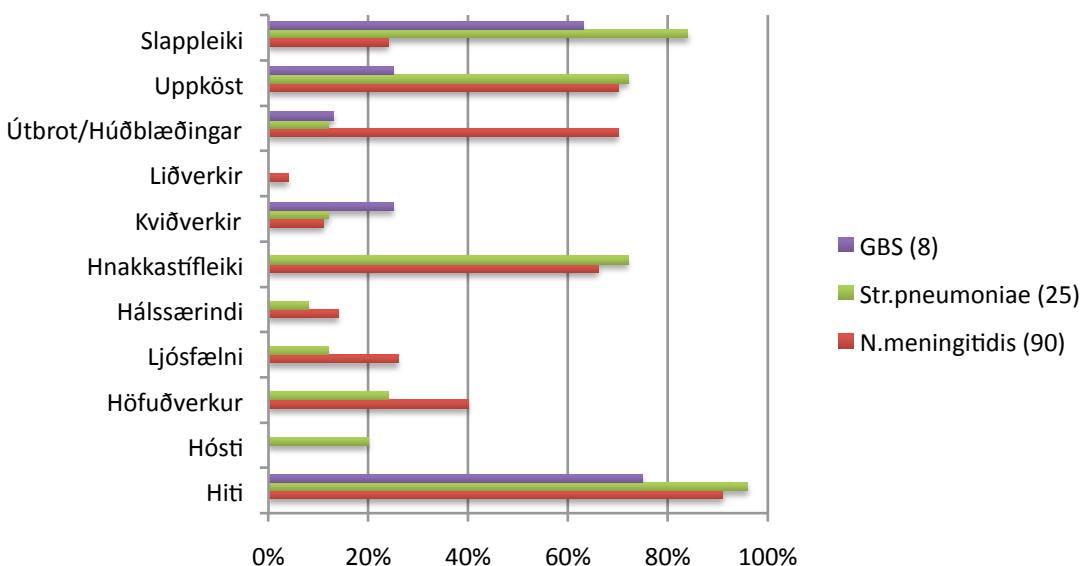
Tafla VII

Baktería/Einkenni	Hiti	Hósti	HV	LF	Hállssærindi	HS	KV	LV	Útbrot/HB	UK	Slappleiki
N.meningitidis (90)	91%	8.8%	40%	26%	14%	66%	11%	4%	70%	70%	24%
Str.pneumoniae (25)	96%	20%	24%	12%	8%	72%	12%	0%	12%	72%	84%
GBS (8)	75%	0%	0%	0%	0%	0%	25%	0%	13%	25%	63%

Hlutfall sjúklinga með algengustu bakteríurnar sem höfðu tilgreint einkenni. HV=höfuðverkur, LF=ljósfælni, HS=hnakkastíleiki, KV=kviðverkir, LV=liðverkir, HB=húðblæðingar, UK=uppköst. Í sviga fyrir aftan nafn bakteríunnar er fjöldi tilfella á tímabilinu 1995 til 2010 sem greindist með heilahimnubólgu vegna bakteríunnar.

Mynd sjö sýnir algengustu einkennin með tilliti til bakteríu.

Algengi einkenna hjá algengustu bakteríunum



Mynd 7: Algengustu bakteríurnar og hlutfall tilfella sem fékk einkennið.

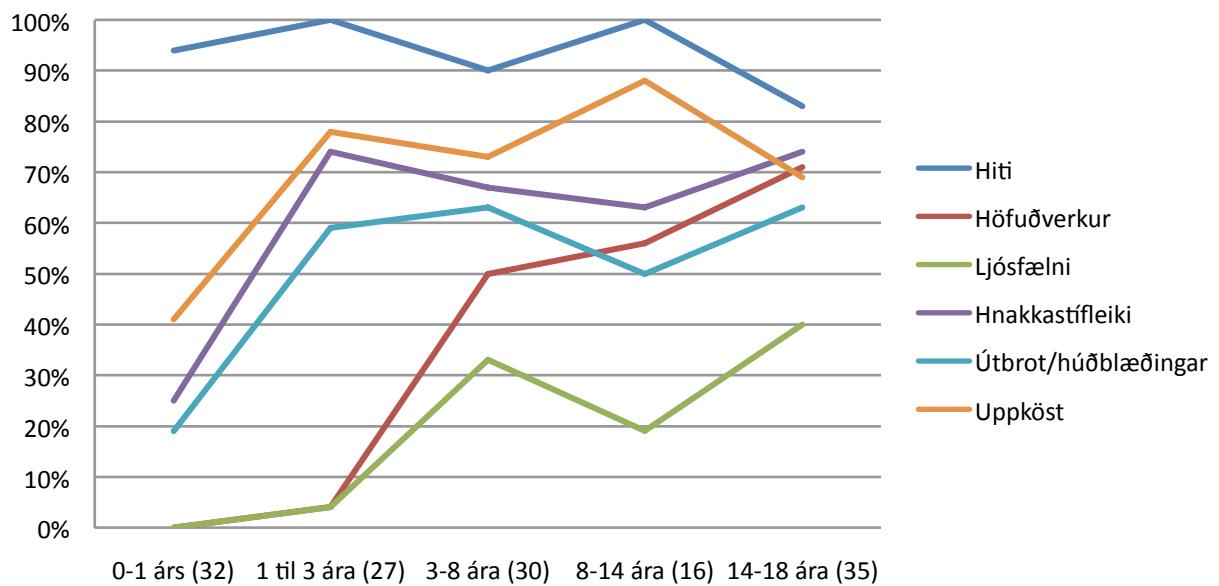
Í töflu VIII má sjá fylgni einkenna við aldursflokk. Mynd átta sýnir algengustu einkennin í línuriti miðað við aldur. Erfitt getur verið fyrir ungabörn að tjá höfuðverk, hálssærindi og kviðverki, svo taka þarf tillit til þess þegar einkennin eru skoðuð með tilliti til aldurs.

Tafla VIII

Aldur	Hiti	Hósti	HV	LF	Hálssærindi	HS	KV	LV	Útbrot/HB	UK	Slappleiki
0-1 ára (32)	94%	13%	0%	0%	0%	25%	16%	0%	19%	41%	44%
1-3 ára (27)	100%	22%	4%	4%	4%	74%	7%	0%	59%	78%	48%
3-8 ára (30)	90%	0%	50%	33%	10%	67%	17%	3%	63%	73%	37%
8-14 ára (16)	100%	0%	56%	19%	19%	63%	6%	6%	50%	88%	44%
14-18 ára (35)	83%	11%	71%	40%	34%	74%	11%	6%	63%	69%	31%

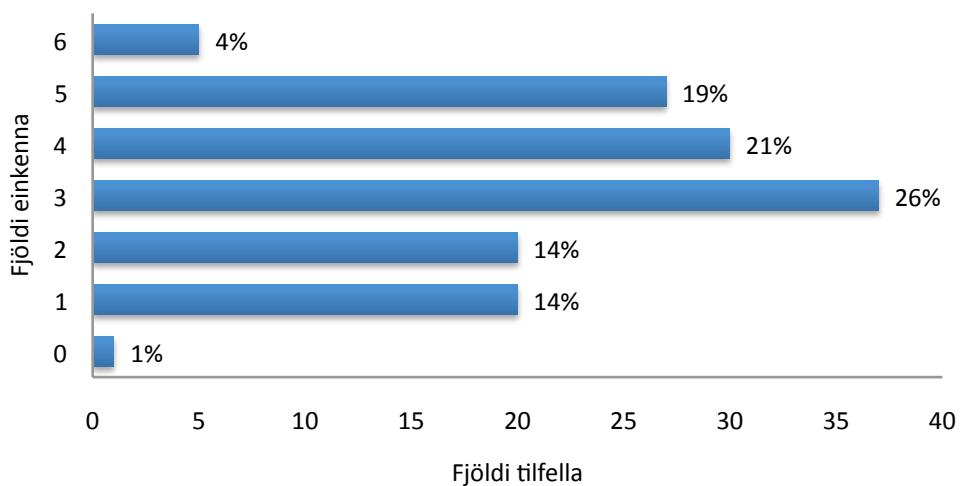
Hlutfall sjúklinga í hverjum aldursflokk sem höfðu tilgreint einkenni. HV=höfuðverkur, LF=ljósfælni, HS=Hnakkastíleiki, KV=kviðverkir, LV=liðverkir, HB=húðblæðingar, UK=uppköst. Talan í sviganum er fjöldi einstaklinga sem flokkast undir þann aldursflokk sem fékk heilahimnubólgu á tímabilinu 1995-2010.

Algengustu einkenni og aldur



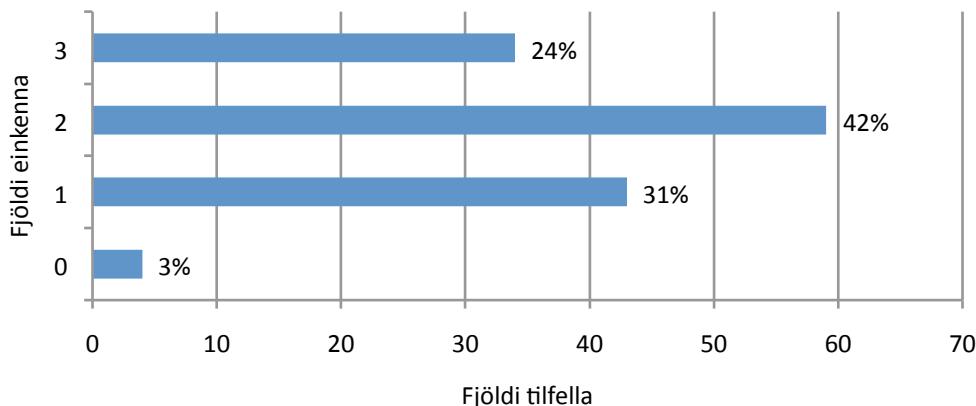
Mynd 8: Algengustu einkenni barna með heilahimnubólgu eftir aldri. Talan í sviganum merkir fjölda einstaklinga sem tilheyrðu viðeigandi aldursflokk.

Fjöldi einkenna hjá börnum, miðað við sex algengustu einkennin



Mynd 9: 1995-2010: Margir greindust með fleiri en eitt af algengustu sex einkennunum: Hita, höfuðverk, ljósfælni, hnakkastíleika, útbrot/húðblæðingar og/eða uppköst.

Fjöldi einkenna hjá börnum, miðað við hita, höfuðverk og hnakkastífleika



Mynd 10: 1995-2010: Margir greindust með fleiri en eitt af premur helstu einkennunum:
Hita, höfuðverk og hnakkastífleika.

Margir greindust með fleiri en eitt af algengustu einkennunum (hita, höfuðverk, ljósfælni, hnakkastífleika, útbrot/húðblæðingar og/eða uppköst). Eitt barn var án allra þessara einkenna. Það var með verulega aukin HBK í blóði og mænuvökva, ásamt hækjun á próteinum í mænuvökva. Á mynd níu má sjá hve margir voru með eitt einkenni, tvö, þrjú og allt upp í sex einkenni. Á mynd tíu má sjá hve margir voru með hita, höfuðverk og/eða hnakkastífleika. Fjögur börn voru án þessara þriggja einkenna. Þau voru öll með verulega hækjun á HBK í blóði. Þrjú þeirra voru einnig með verulega hækjun á HBK og próteinum í mænuvökva.

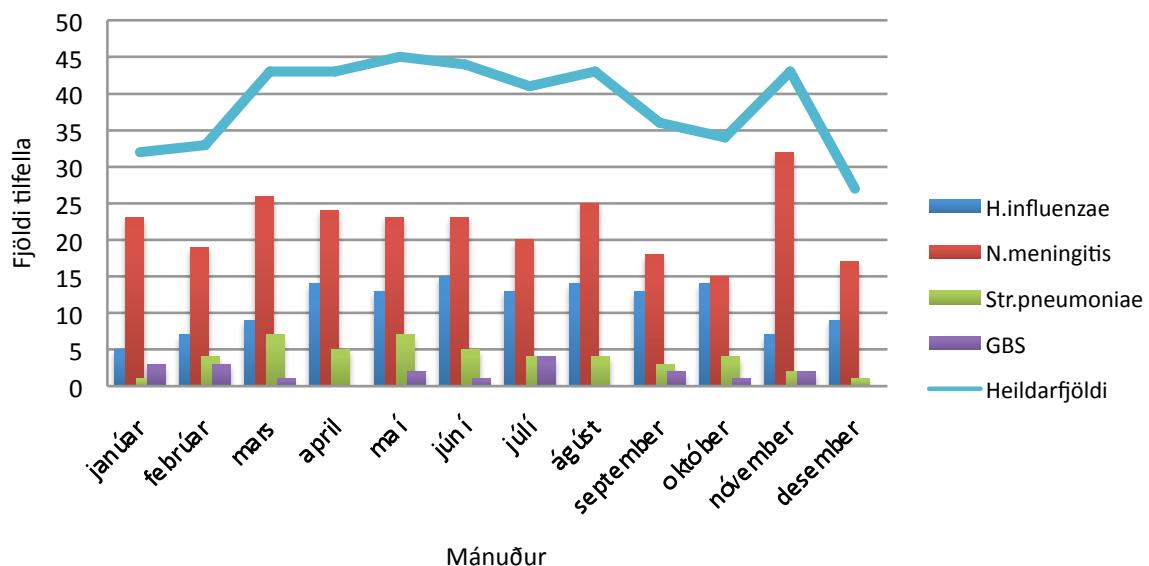
4.4 Árstíðadreifing

Munur á fjölða tilfella eftir mánuðum var óverulegur (mynd 11). Ef miðað var við heildarfjölda sýkinga skar vetur sig marktækt ($p < 0,001$) frá vori, sumri og hausti, en ekki var marktækur munur milli seinni þriggja hópanna.

Marktækur munur var á dreifingum Hib, pneumókokka og meningókokka eftir árstíðum ($p \leq 0,05$), en ekki á dreifingu GBS. Það gildir fyrir dreifingu hverrar bakteríu milli árstíða

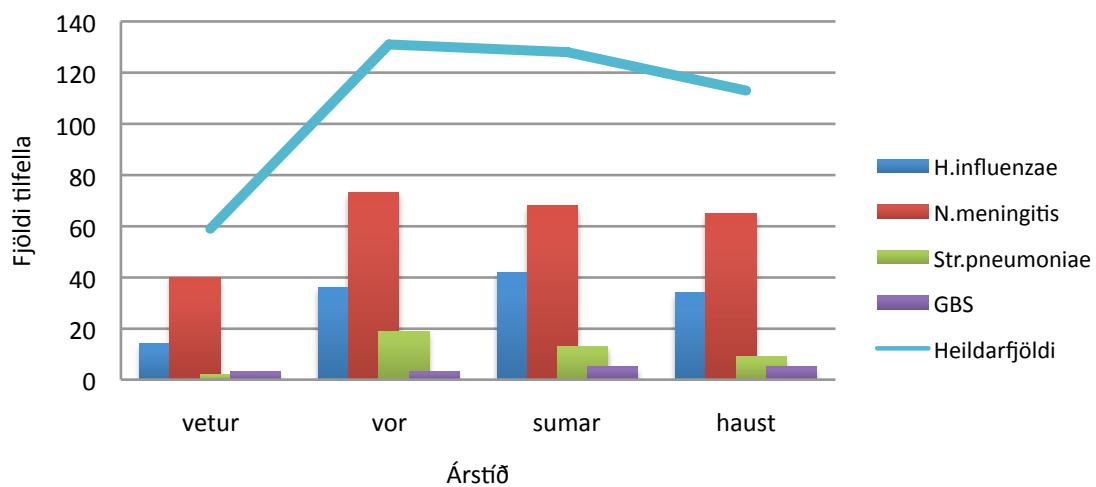
voru eftirfarandi: Hib: $p=0,00282$, meningókokkar: $p=0,014407$, pneumókokkar: $p=0,002634$ og GBS: $p=0,801252$ (mynd 12).

Fjöldi tilfella í hverjum mánuði 1975-2010



Mynd 11: Dreifing heilahimnubólgu vegna fjögurra algengustu bakteríanna á milli mánaða á tímabilinu 1975 til 2010.

Árstíðamunur 1975-2010



Mynd 12: Dreifing heilahimnubólgu milli árstíða frá 1975-2010.
Fjórar algengustu bakteríurnar sjást á þessu riti.

4.5 Mænuvökvarannsóknir

Fyrir tímabilið 1995-2010 voru einungis þrjár bakteríur með fleiri en þrjú tilfelli. Þær voru skoðaðar með tilliti til mænuvökvarannsókna.

Af 140 börnum fundust niðurstöður um hvít blóðkorn í mænuvökva í 123 (tafla IX).

Tafla IX

HBK í MV /mm3	≤ 8	8-100	100-1000	1000-5000	5000-10000	10000 +
<i>N.meningitidis</i> (87)	11%	24%	13%	28%	11%	13%
<i>S.pneumoniae</i> (22)	0%	23%	27%	32%	9%	9%
GBS (7)	0%	14%	29%	14%	29%	14%

Hvít blóðkorn í mænuvökva. Hlutfall hverrar bakteríu sem var með niðurstöðu á vissu bili. Talan í sviganum tilgreinir fjölda tilfella í hverjum bakteríuhópi. Eðlilegt gildi er merkt með rauðu.

Af 140 börnum greindum með heilahimnubólgu fundust upplýsingar um mænuvökvaræktanir hjá 122. Gert er ráð fyrir að mænuvökvaræktun hafi ekki verið framkvæmd hjá hinum. Af þeim voru 31 (25%) með neikvæða mænuvökvaræktun (tafla X) en 91 (75%) með jákvæða. Í rannsókninni allri voru níu börn með óþekktan sýkingarvald heilahimnubólgunnar. Í átta af þessum níu tilfellum voru gerðar ræktanir sem komu út neikvæðar. Í níunda tilfellinu var ekki gerð mænuvökvarannsókn.

Tafla X

Neikvæð mænuvökvaræktun	Fjöldi
Óþekktur sýkingarvaldur	8
Jákvæð blóðræktun	7
Aðrar leiðir til greiningar (16 tilfelli)	PCR
	Latex kekkjunarpróf
	Hálsstrok
	Nefstrok
	Annað
	4

Það voru 18 tilfelli þar sem ekki var gerð mænuvökvarannsókn. Sýkingavaldurinn fannst með öðrum leiðum í 17 af þessum 18 tilfellum.

Af 140 einstaklingum fundust niðurstöður um próteingildi mænuvökva hjá 117. Sjá töflu XI.

Tafla XI

Prótein í MV g/L	≤ 0,15	0,15-0,6	0,6-1	1-100	100-1000	1000-5000	5000+
<i>N.meningitidis</i> (80)	4%	3%	1%	1%	36%	44%	11%
<i>S.pneumoniae</i> (15)	7%	0%	0%	13%	22%	40%	7%
GBS (5)	20%	0%	0%	80%	0%	0%	0%

Próteingildi í mænuvökva allra með heilahimnubólgu að árunum 1995 til 2010. Prósentuhlutfall hverrar bakteríu sem var með niðurstöðu á vissu bili. Talan í sviganum tilgreinir fjölda tilfella í hverjum flokki. Eðlilegt gildi er merkt með rauðu.

Tafla XII

Glúkósi í MV mmól/L	≤ 1	1-2,1	2,1-3,9	3,9-5	5+
<i>N.meningitidis</i> (62)	23%	15%	29%	23%	11%
<i>S.pneumoniae</i> (20)	35%	25%	15%	20%	5%
GBS (6)	50%	17%	33%	0%	0%

Glúkósagildi í mænuvökva allra heilahimnubólgtarfella á árunum 1995 til 2010. Prósentuhlutfall hverrar bakteríu sem var með niðurstöðu á vissu bili. Talan í sviganum tilgreinir fjölda tilfella í hverjum flokki. Eðlilegt gildi er merkt með rauðu.

Af 140 börnum fundust niðurstöður um glúkósamagn í mænuvökva hjá 122 (tafla XII).

Alls voru fjögur börn með heilahimnubólgu sem voru með öll mænuvökvgildin innan eðlilegra marka (HBK, glúkósa og prótein). Þau börn voru öll með hækkuð HBK í blóði.

Í viðbót við þessi fjögur voru átta börn með tvö mænuvökvgildi eðlileg. Þau voru einnig öll með hækkuð HBK í blóði.

4.6 Blóðrannsóknir

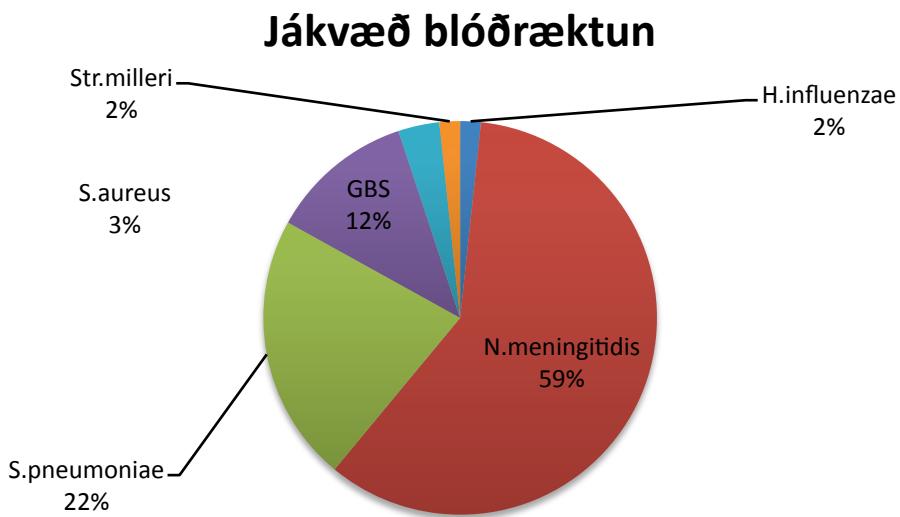
Niðurstöður mælinga á hvítum blóðkornum í blóði fundust fyrir 137 einstaklinga af 140.

Sjá töflu XIII.

Tafla XIII

HBK í blóði x10 ⁹ /L	3,2-9,1	9,1-15	15-25	25-35	35+
<i>N.meningitidis</i> (90)	9%	17%	53%	14%	7%
<i>S.pneumoniae</i> (16)	25%	25%	38%	0%	12%
GBS (8)	25%	13%	63%	0%	0%

Prósentuhlutfall hverrar bakteríu sem var með niðurstöðu á vissu bili. Talan í sviganum tilgreinir fjölda tilfella í hverjum flokki. Rautt er eðlilegt gildi hvítkorna í blóði.



Mynd 13: Bakteríur sem ræktuðust í sjúklingum sem voru bæði með Heilahimnubólgu og jákvæða blóðræktun á tímabilinu 1995 til 2010. Tilfelli blóðsýklasóttar flokkast einnig hér undir.

Af 140 einstaklingum fundust niðurstöður um blóðræktanir hjá 113. Af þessum 113 voru 54 (48%) með neikvæða blóðræktun og 59 (52%) með jákvæða. Bakteríurnar sem ræktuðust hjá þessum 59 einstaklingum má sjá á mynd 13.

Þau tilfelli sem voru með jákvæða blóðræktun, en mænuvökvaræktun var ekki gerð (13), eða var neikvæð (7), voru 20 talsins.

4.7 Sjaldgæfir sýkingarvaldar

Tafla XIV

	Fjöldi tilfella	Fjöldi tilfella á tímabilinu fyrir utan tilfelli af völdum þriggja algengustu sýkingarvaldana á tímabilinu 1995 til 2010 (meningókokkar, pneumókokkar og GBS) voru átta (tafla XIV).
<i>E.coli</i>	1	
<i>Staph.coag.neg.</i>	1	
<i>S.aureus</i>	2	
<i>Str.milleri</i>	1	
<i>H.influenzae</i>	3	
Samtals	8	

4.8 Endurteknar sýkingar

Tveir einstaklingar sem fengu heilahimnubólgu á tímabilinu fengu sýkingu oftar en einu sinni.

- ❖ Barn sem fékk sýkingu fyrst hálfs árs og þá vegna pneumókokka af hjúpgerð 19A og síðan 19 mánaða vegna Hib NT (non typable).
- ❖ Barn sem sýktist sjö ára, átta ára og níu ára, alltaf af pneumókokkum en hjúpgerðirnar voru mismunandi: 19F, 16 og 7F.

4.9 Hjúpgerðir

Tafla XV

Ár	Greindar hjúpgerðir <i>S.pneum</i>	
1995	9V	Af 25 pneumókokkatilfellum á tímabilinu 1995-2010 fundust
1995	19F	hjúpgerðir fyrir 20 tilfelli (tafla XV).
1996	4	
1996	19	Af þremur Hib tilfellum á tímabilinu var eitt af týpu b árið 1995
1996	16	(bólusett var gegn Hib árið 1989), eitt af týpu f árið 1998 og eitt NT
1996	pool T	(non typable) árið 2009.
1997	7F	
1997	7F	
1998	19F	Af 90 meningókokkatilfellum á tímabilinu greindist ákveðin grúppa
1998	14	í 67 tilfellum: Grúppa B greindist í 39 tilfellum en grúppa C í 28.
2000	18B	Aðeins eitt tilfelli af grúppu C greindist eftir bólusetningu gegn
2001	6B	MenC árið 2002.
2003	7F	
2004	7F	
2006	14	Af átta GBS tilfellum á tímabilinu fannst hjúpgerð hjá sjö börnum,
2006	23F	en það voru hjúpgerðir Ia, III (fjögur tilfelli), IV og V.
2007	14	
2007	15	
2008	19A	
2008	23F	

4.10 Fylgikvillar

Tafla XVI

Fylgikvillar	Fjöldi
Flogaveiki	1
Mígreni	1
Kvíði	1
Vitsmunaskerðing/námsörðugleikar	3
Höfuðverkjarköst	1
Taugalömun	1
Taugafylgikvillar	1
Skert sjón	1
Blinda	1
Tvísýni	4
Heyrnartap	4
Jafnvægisskeriðng	1
Vatnshöfuð	1
Lifrarstækkun	1
Áhrif á hjartavöðva	1

Af þeim sem fengu heilahimnubólgu á tímabilinu 1995-2010 (140 börn) fengu 20 (14%) fylgikvilla. Þrír voru með fleiri en einn (tafla XVI).

4.11 Lyf

Tafla XVII

Flokkur	Undirflokkur	Lyf	Fjöldi sem fékk lyfið	%
β lactam lyf	Pencillin	Pencillin (ekki tilgreint nánar)	43	29%
		Amoxicillin/ampicillin (Aminopencillin lyf)	11	8%
		Cloxacillin (β lactamasa ónæmt sérhæft pencillin lyf)	1	1%
	Cephalosporin	Cephalosporin (ekki tilgreint nánar)	7	5%
		Cefotaxime (Claforan®)	3	2%
		Ceftriaxone (Rocephalin®)	77	55%
Prótein myndunar hamli	Licosamíð	Dalacin/Clindamycin	2	1%
Glýkópeptíð lyf		Vancomycin	1	1%

Aðalsýklalyf allra tilfella af heilahimnubólgu í börnum frá 1995 til 2010

Upplýsingar um lyfjanotkun við heilahimnubólgu fundust í 139 tilfellum af 140. Af þessum 139 tilfellum var aðal sýklalyfið kannað.

Í töflu XVII má sjá aðalsýklalyf sem var notað vegna allra heilahimnubólgtillfella á árabilinu 1995 til 2010. Af 139 tilfellum sem voru með skráða lyfjanotkun voru sex með tvö aðallyf, og eru þau bæði talin með í töflunni.

Þrjú börn fengu cefotaxime sem aðallyf, þau voru tveggja vikna, tveggja mánaða og rúmlega tveggja ára. Alls 77 fengu ceftriaxone sem aðallyf, aldur þeirra barna var allt frá fjögurra mánaða og upp í 18 ára. Öll börnin sem fengu ampicillin sem aðallyf voru yngri en sex mánaða.

Í 38 (27%) tilfellum af 139 var aðalsýklalyfið ekki gefið á fyrsta degi meðferðar, en í 101 (73%) tilfelli var það gefið strax. Í þessum 38 tilfellum liðu mismargir dagar þar til aðallyfið var gefið, allt frá einum degi (13) upp í fimm (1). Tveir dagar liðu í 13 skipti, þrír dagar í tíu skipti og fjórir dagar í eitt skipti.

4.12 Afdrif

Á árunum 1995 til 2010 léust sjö einstaklingar af 140 greindum með heilahimnubólgu, eða 5% af öllum sem fengu sýkinguna á tímabilinu. Þar af voru þrjú tilfelli vegna meningókokka, þrjú vegna pneumókokka og eitt vegna Hib. Tveir voru mikið utan aldursdreifingarinnar, einn 18 ára drengur og annað 11 ára barn. Fyrir utan þessi tvö frávik var meðalaldur þeirra sem léust af völdum sýkingarinnar 3,1 ár. Meðaltalið með 11 ára barninu er 4,4 ár og meðaltal allra sem léust 6,4 ár. Yngsta barnið var 1,1 árs og það elsta var 18,1 árs. Miðgildi allra sem léust var 3,8 ár (bil: 1,1 til 18,1 ár) (Tafla XVIII).

Tafla XVIII

Baktería	Fjöldi látinna	Ár	Athugasemdir	Aldur	Aðdragandi
N.meningitidis gr.B	3	2000		5,6	6(2) klst.
		2001		11,0	25(1) klst.
		2010		18,1	9(5) klst.
H.influenzae type b	1	1995	Var óbólusett og langveik	3,6	Vantar innlögn.
Str.pneumoniae hjúpgerð 19F	1	1998		3,5	15(3) klst.
Str.pneumoniae hjúpgerð 7F	1	2003		1,6	24(6) klst.
Str.pneumoniae hjúpgerð 14	1	2006		1,1	48(6) klst.

Mislangur tími leið frá upphafi einkenna, til skyndilegrar versnunar og síðan til dauða. Í töflu XVIII má sjá tímamann sem leið frá upphafi einkenna til dauða, og í sviga er tímamann frá skyndilegri versnun til dauða.

Á tímabilinu frá 1975-2010 lést 21 barn vegna heilahimnubólgu, eða 4,4%.

Dánarhlutfall vegna heilahimnubólgu í börnum á Íslandi hefur ekki minnkað á tímabilinu.

4.13 Bólusetningar

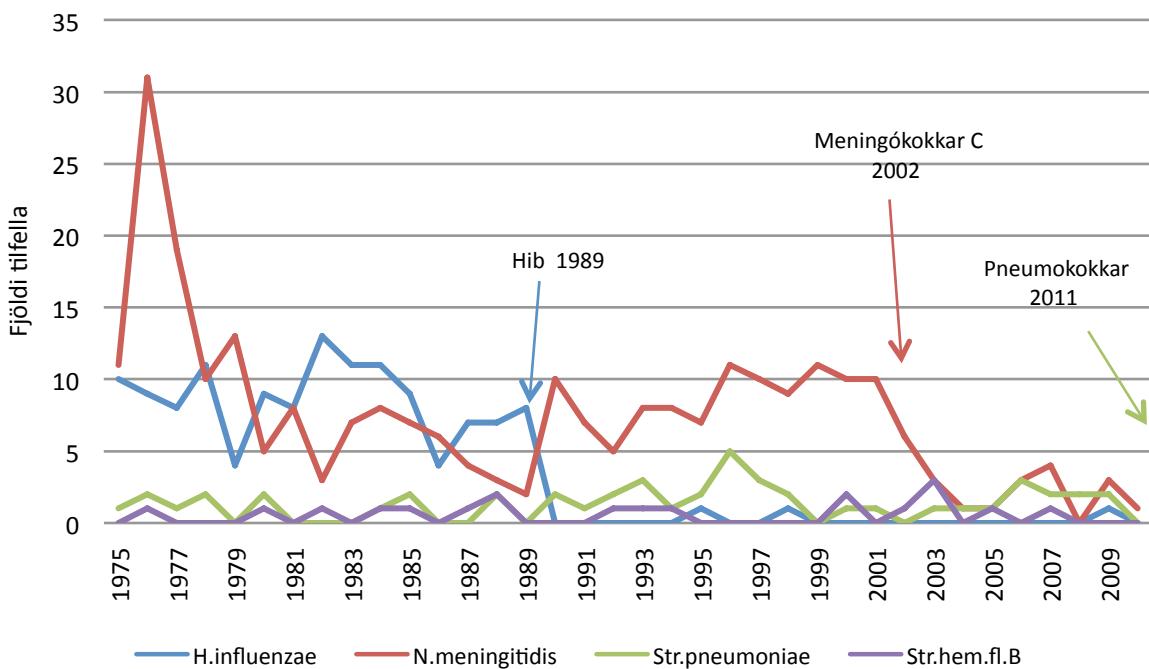
Fyrir bólusetningu gegn Hib árið 1989 voru tilfelli á ári af *H.influenzae* að meðaltali 8,6 en 0,14 eftir bólusetningu. Munurinn á algengi *H.influenzae* fyrir og eftir bólusetningu var marktækur með $p < 0,001$.

Fyrir bólusetningu gegn meningókokkum árið 2002 greindust að meðaltali 8,9 tilfelli meningókokka árlega. Frá 1995 til 2002 voru þar af 26 tilfelli af grúppu B og 27 tilfelli af grúppu C. Eftir bólusetningu voru tilfellin tvö á ári, og greindust einungis meningókokkar af grúppu B í bólusettum börnum. Meðalfrávik fyrir bólusetningar var 5,5 ár en 1,4 ár eftir bólusetningu. Munurinn á árlegum fjölda tilfella fyrir og eftir bólusetningu var marktækur með $p < 0,001$.

Ef faraldsárið 1976 var tekið út var munurinn á meningókokkum áfram marktækur fyrir og eftir bólusetningu með $p < 0,001$.

Kannað var hvort marktæk breyting væri á aldri allra barna sem greindust með heilahimnubólgu fyrir og eftir bólusetningarnar tvær. Fyrir bólusetninguna gegn Hib (frá 1975 til 1989) var meðalaldur barna sem greindist með heilahimnubólgu 3,5 en eftir bólusetningu (1990 til 2010) var meðalaldurinn sjö ár. Marktækur munur var á árlegum meðalaldri allra barna með heilahimnubólgu fyrir bólusetninguna gegn Hib og eftir hana, með $p < 0,001$. Fyrir bólusetninguna gegn meningókokkum (1975 til 2002) var meðalaldur barna sem greindust með heilahimnubólgu 4,8 ár en eftir bólusetningu (2003 til 2010) var hann orðinn 4,9. Það var ekki marktækur munur á aldri barna fyrir og eftir bólusetninguna gegn meningókokkum með $p = 0,637$.

Heilahimnubólga í börnum á Íslandi 1975-2010



Mynd 14: Heilahimnubólga barna á Íslandi 1975-2010. Bólusetningar gegn Hib árið 1989, N.meningitidis árið 2002 og Str.pneumoniae árið 2011 eru merktar inn. Sjá má áhrif Hib og meningókokka bólusetninganna á ritinu.

Á þessu riti sjást fjórir algengustu orsakavaldar heilahimnubólgu á tímabilinu.

Á mynd 14 má sjá fjölda tilfella af heilahimnubólgu af völdum fjögurra algengustu meinvaldandi bakteríanna á tímabilinu 1975 til 2010, og áhrif bólusetninganna á fjölda tilfellanna.

Eftir bólusetninguna gegn Hib hafa einungis þrjú tilfelli greinst af *H.influenzae*, og þar af einungis eitt vegna típu b, en það var í stúlkum sem var óbólusett og fjölveik. Eftir bólusetninguna gegn MenC hefur einungis eitt tilfelli af grúppu C greinst á Íslandi, en það var í óbólusettum dreng frá Asíu.

5. Umræða

5.1 Rannsóknin

Helstu niðurstöður rannsóknarinnar benda til að tilfellum heilahimnubólgu á Íslandi hafi farið fækkandi síðustu áratugi. Þá hefur aldur barnanna sem sýkjast einnig hækkað marktækt frá 1975. Afar greinilegar breytingar sjást á nýgengi sýkinganna, en eftir bólusetninguna gegn Hib árið 1989 hefur einungis eitt tilfelli heilahimnubólgu af völdum Hib greinst. Sömu sögu er að segja um bólusetninguna gegn MenC, en síðan bólusetningin hófst árið 2002 hefur einungis eitt tilfelli af MenC greinst. Árangurinn er ótvíræður.

5.1.1 Meðalaldur og miðgildi

Ef skoðaður er meðalaldur og miðgildi aldurs (mynd 1) með tilliti til mismunandi sýkingarvalda heilahimnubólgu, má glögglega sjá mun. Með áberandi lægstan meðalaldur og lægsta miðgildið eru börn með GBS sýkingu. Flest þeirra sem sýkjast af þeim eru innan við hálf árs gömul. Það samræmist öðrum rannsóknum, bæði íslenskum (33, 36) og erlendum (4, 35), að GBS sýkir nánast einungis börn undir eins árs aldri. Samkvæmt yfirlitsgrein er GBS algengasta orsök heilahimnubólgu í börnum yngri en eins árs í mörgum vestrænum löndum (4), og kemur sjúkdómurinn vanalega fram í fyrstu viku lífs (4). GBS herjar einnig á ófrískar konur og aldraða (33, 35). Aukning hefur verið á GBS sýkingum í ungum börnum á Íslandi síðustu árin (36). Umræður hafa verið uppi um nauðsyn skimunar fyrir GBS á meðgöngu og vonir eru bundnar við bólusetningu gegn GBS (36, 64).

Mjög nálægt GBS í meðalaldri og miðgildi er Hib, sem sýkir aðallega börn milli þriggja mánaða og fimm ára. Þetta passar við það sem almennt er vitað, en samkvæmt yfirlitsgrein er Hib aðallega sjúkdómur ungra barna (4, 65). Hib sýkir aðallega þennan aldurshóp því í börnum yngri en þriggja mánaða eru mótefnin gegn Hib frá móður ennþá til staðar. Upp úr þriggja ára aldri fara þau síðan sjálf að framleiða sérhæfð mótefni (4).

Þar á eftir koma pneumókokkarnir með meðalaldur 3,7 ár og miðgildi aldurs 2,2 ár, og meningókokkarnir, með lang hæsta meðalaldurinn 8,9 ár og miðgildið 3,9 ár. Þessar tvær

bakteríur eru algengastar á fyrsta aldursári. Meningókokkasýkingar eru sjaldgæfar í börnum undir þriggja mánaða aldri af sömu ástæðum og Hib, en ólíkt Hib finnast meningókokkar og pneumókokkar bæði í börnum á öllum aldri og í fullorðnum (4, 30).

Sjá má breytingu á meðalaldri og miðgildi eftir árum (mynd tvö), en aldur barna með heilahimnubólgu hækkaði marktækt á tímabilinu. Mest áberandi stökkið upp á við er tveimur árum eftir bólusetninguna gegn Hib. Þá fer meðalaldurinn upp í 11,3 ár og miðgildið upp í 14,6 ár. Þetta er mögulega vegna þess að árið 1989 varð næstum því útrýming á heilahimnubólgu af völdum Hib, en Hib herjar aðallega á börn upp í þriggja ára aldur (4), svo meðalaldur og miðgildi aldurs hækkar.

5.1.2 Bakteríur og aldur

Ef horft er til heilahimnubolgutilfella eftir aldri milli 1975 og 2010 (myndir þrjú og fjögur) má sjá two áberandi toppa, sem einnig hafa sést í öðrum erlendum rannsóknum (15, 66, 67). Annar toppurinn er hjá börnum upp að tveggja til þriggja ára aldri, og er hann auðskýranlegur. Börnin eru ekki ennþá búin að byggja upp ónæmiskerfið sitt, eru móttækilegri fyrir sýkingum og/eða ekki búin að fá viðeigandi bólusetningar (5, 19, 58). Fjórar algengustu bakteríurnar valda allar heilahimnubólgu í þessum yngsta aldursflokk, en GBS og Hib sýkja eldri börn minna. Fjöldi tilfella fellur þegar börnin eldast, efir því sem bólusetningarnar koma inn og ónæmiskerfi barnanna styrkist. Seinni toppurinn er ekki eins auðskýranlegur, en hann samanstendur nánast einungis af meningókokkasýkingum. Hann er hjá unglungum frá um það bil 14 ára aldri upp í 18 ára. Við fyrstu sýn er engin augljós skýring á þessu, en við nánari athugun fara málín að skýrast betur. Talið er að seinni toppurinn, sem meningókokkar orsaka, tengist því að á þessum aldri eru börn að byrja í framhaldsskóla (BNA: College) (67-69). Þau flytjast þá oft milli landshluta og hitta og umgangast mjög marga jafnaldra sína daglega, og eru oft í miklu margmenni. Þess vegna eru þau berskjálðaðari fyrir sýkingum meningókokka, sem koma oft í faröldrum og þrífast vel í margmenni (67-69). Rannsóknir hafa sýnt að börn í framhaldsskóla, borin saman við börn í sama aldursflokk sem eru ekki í framhaldsskóla, eru í aukinni áhættu og eru útsettari fyrri smiti meningókokka (67, 68, 70). Aðrar rannsóknir hafa sýnt fram á að börn í framhaldsskóla séu í sama áhættuflokk og börn á sama aldri sem eru ekki í

framhaldsskóla, en að þau sem búa á heimavist séu í mun hærri áhættuflokki (67, 70, 71). Í bandarískri skýrslu frá 1999 er mælt með að bólusetja öll börn sem eru að fara í framhaldsskóla til að koma í veg fyrir meningókokkafaraldra (25, 68). Sumir leggja til að það gæti verið landfræðilegur munur á framhaldsskóla meningókokka hópsýkingum (67) og sýnir ný yfirlitsgrein að þessi unglingsoppur sést ekki í öllum löndum. Ekki er vitað af hverju það er (27). Kenningar hafa verið uppi um að það sé vegna nýrra klóna af bakteríunni (27). Okkar niðurstöður varðandi aldurstoppana eru í samræmi við þessar rannsónir.

Á mynd fimm má sjá allar bakteríurnar sem orsokuðu heilahimnubólgu á tímabilinu 1995 til 2010. Þessi mynd segir mikið um algengustu sýkingarvalda heilahimnubólgu, þrátt fyrir miklar breytingar á faraldsfræði bakteríanna undanfarin ár (25, 32, 46, 60, 61). Aðalatriði myndarinnar er hve ógnar fáir (3,6%) sem greinast með heilahimnubólgu, greinast með aðra sýkingarvalda en skaðræðisbakteríurnar fjórar: Meningókokka, pneumókokka, Hib og GBS. Ef skoðuð er rannsókn Ingu Maríu Jóhannsdóttur um heilahimnubólgu í börnum á Íslandi frá 1973 til 2000 (59) má sjá svipaða sögu, en hjá henni greindust fjórar bakteríur á 28 ára tímabili fyrir utan meningókokka, pneumókokka, Hib og GBS, sem voru að baki fimm tilfella (1%). Erlendar rannsóknir á heilahimnubólgu hafa sýnt svipaðar niðurstöður: 3,4% (26), 5,4% (72) og 12,7% (65). Engin þessara rannsókna horfði einungis á börn. Tölur sáust allt upp í 29% (73) í Kóreu, en sú rannsókn náði yfir börn \leq 18 ára. Bandarísk rannsókn á börnum upp að 17 ára aldri sýndi 2,2% tilfella utan fjögurra algengustu bakteríanna (26). Með þessar tölur fyrir framan sig veltir maður því fyrir sér hve mikið gagn bólusetning gegn öðrum grúppum meningókokka en C, ásamt bólusetningu gegn GBS, gæti gert í viðbót við þau mjög miklu áhrif sem bólusetningarnar gegn Hib, MenC og pneumókokkum hafa haft. Mögulega væri hægt að komast mjög nálægt því að útrýma heilahimnubólgu í börnum. Framtíðin gæti því verið mjög björt. Því er hægt að binda miklar vonir við þróun bóluefna gegn GBS og meningókokkum.

5.1.3 Nýgengi

Nýgengi heilahimnubólgu lækkaði marktækt ($p < 0,001$) á tímabilinu (töflur V og VI og mynd sex). Margar orsakir eru á bakvið þessa lækkun á nýgengistölum. Bólusetningar gegn Hib og meningókokkum spila stóran þátt, en þessi lækkun hefur einnig sést annars staðar samkvæmt nýlegum erlendum yfirlitsgreinum (25, 32, 46, 61), og í íslenskum (59, 60) og erlendum rannsóknum (26, 65, 73). Niðurstöður okkar eru því í samræmi við niðurstöður erlendra rannsókna.

Árið 1976 var meningókokkafaraldur á Íslandi (59). Það ár var nýgengið 51 tilfelli á 100.000 börn ≤ 18 ára. Það ár greindust 43 börn með heilahimnubólgu, þar af 31 barn vegna meningókokka. Árið á undan og á eftir var nýgengið hinsvegar mun lægra. Prófað var að taka það ár út, vegna mögulegrar skekkju sem faraldurinn ylli, en niðurstaðan var sú að ennþá var marktæk lækkun á nýgenginu yfir tímabilið ($p = 0,001$).

Í rannsókninni okkar fannst einungis eitt tilfelli heilahimnubólgu árið 2010. Taka skal því með fyrirvara, því hugsast getur að þegar ICD númerum var safnað í byrjun mars 2011 hafi læknar enn átt eftir að skila af sér skýrslum frá síðustu mánuðum 2010.

5.1.4 Einkenni

Klínísk einkenni heilahimnubólgu geta verið margvísleg (4, 5, 7, 8, 12, 19, 38). Í sjúkraskrám voru skoðuð helstu einkenni sjúklinga fyrir og við komu á spítalann. Það helsta sem ber að nefna varðandi þau er léleg skráning í sjúkraskrár, það er, að segja hvort einkennið var til staðar eða ekki. Oft er ýjað að hlutum, en þeir ekki teknir fram. Eins og til dæmis hvort börn séu slöpp eða hafi kviðverki eða sé illt í hálsinum. Útbrot og húðblæðingar voru einnig skráð mjög frjálslega og mismunandi orð notuð um sama hlutinn vítt og breitt í sjúkraskránum. Einnig var hiti oft „eðlilegur“, „vægt hækkaður“ eða „vægt lækkaður“. Algengt var að tala um „eðlileg lífsmörk“. Ef ekki var minnst á einkenni í sjúkraskrá voru þau talin neikvæð í þessari rannsókn. Þess vegna getur verið að það séu færri skráðir með hvert einkenni en raunin var.

Athyglisvert er að skoða einkenni barna undir eins árs aldri, en hjá þeim er hiti eina afgerandi einkennið. Flest þeirra voru án sértækra einkenna og þar af leiðandi voru þau mun erfiðari í greiningu, en það samræmist því sem áður var vitað (4, 7, 8, 37, 38). Meira fór að bera á öðrum einkennum en hita við hækkandi aldur.

Niðurstöður rannsóknar okkar sýna sláandi fjölda barna með heilahimnubólgu sem eru án helstu einkenna, eins og höfuðverkjar, ljósfælni, hnakkastíleika, útbrota/húðblæðinga og uppkasta. Þó flest börn séu með hita, eru þó líka einhver þeirra hitalaus. Ef skoðuð voru sex algengustu einkennin (hiti, höfuðverkur, hnakkastíleiki, útbrot/húðblæðingar, uppköst og ljósfælni) má sjá að um 30% barnanna voru einungis með tvö eða færri einkenni. Einungis 23% fengu fimm til sex af þessum einkennum. Einnig var skoðað hve margir voru voru með hita, höfuðverk og/eða hnakkastíleika, en 34% barnanna var með eitt eða færri af þessum þremur meginneinkennum. Einungis fjórðungur barnanna var með þessi þrjú einkenni. Þetta gerir það að verkum að heilahimnubólga getur verið mjög erfið í greiningu, þar sem ósértæk einkenni eru oft ríkjandi. Þess vegna ber að vera stöðugt á varðbergi, og passa að líta aldrei framhjá ósértækum einkennum í börnum án umhugsunar.

Þegar algengi einkenna var skoðað með tilliti til baktería sást að sjaldan var afgerandi munur á einkennum milli sýkingarvalda (mynd sjö, tafla VII). Helsti munurinn var sá að þegar litið var til útbrota/húðblæðinga voru meningókokkarnir algengastir, en þetta er í samræmi við umfjöllun í nýrri yfirlitsgrein (4). GBS tilfellin sýndu öll frekar ósértæk einkenni sem kemur ekki á óvart enda börnin flest afar ung.

Þessar niðurstöður okkar samræmast erlendum rannsóknum á einkennum heilahimnubólgu í börnum. Samkvæmt mörgum rannsóknum er hiti, stundum einn og sér (74), algengasta kvörtunin hjá börnum með heilahimnubólgu (75-78), en eins og við má búast er hann einkennandi fyrir marga aðra sjúkdóma, og því er sértæki hans fyrir heilahimnubólgu mjög lítið. Sértæki hnakkastíleika er mun meira (74-77, 79) fyrir heilahimnubólgu, en tvær rannsóknir, önnur frá Súdan (79) og hin frá Malawi (74), sýndu hve hnakkastíleiki varð algengari með aldrinum, sem samræmist okkar niðurstöðum. Þar voru 44% barna undir eins árs hnakkastíf, 63% barna eins til fimm ára og 86% barna eldri en fimm ára (74). Fjarvera hnakkastíleika tengdist helst yngstu börnunum (79).

Nokkrar rannsóknir skoðuðu börn sem fengu heilahimnubólgu en voru án klínískra einkenna, en þá var heilahimnubólgan staðfest með mænuástungu og ræktunum, en það samræmist niðurstöðum okkar. Rannsókn frá Indlandi sýndi að 40% sjúklinga voru án einkenna (75) en önnur frá Nígeríu sýndi 30,3% (80). Önnur rannsókn frá Nígeríu sýndi að flest börn sem voru án einkenna voru undir tveggja ára aldri (80% < tveggja ára, $p = 0,005$) (81). Þetta staðfestir enn frekar okkar niðurstöður, og segir okkur hve ótrúlega mikilvægt það er að átta sig á hve fá ung börn eru með sértæk einkenni, og að við greiningu á þessari alvarlegu sýkingu getum við ekki einungis treyst á klínísk einkenni.

5.1.5 Árstíðir

Breytileiki í mánaðardreifingu heilahimnubólgutilfella var óverulegur, en ef mánuðirnir voru flokkaðir í árstíðir mátti sjá að veturninn skar sig úr, með marktækt fæstum greindum tilfellum. Þetta er athyglisverð niðurstaða, en ekki fannst samsvörun við fyrri rannsókn á heilahimnubólgu í börnum á Íslandi sem birtist árið 2002, en þar greindust flest tilfelli síðsumars og var dreifingin nokkuð jöfn yfir árið (59).

5.1.6 Rannsóknir

Almennt er heilahimnubólga staðfest með rannsóknum og er þar mænuvökvarannsókn mikilvægust (5, 8, 12, 17, 19, 37, 38, 40), en hún fékkst í 123 tilfellum af 140. Athyglisvert er að sjá hve margir gengust undir mænuvökvarannsókn (17). Margar ástæður geta legið þar að baki, til dæmis að ástand sjúklings gerði það óhjákvæmilegt að sleppa mænuástungu eða að hann var með of háan innankúpuþrýsting svo mænustunga var ekki ráðlögð. Augljóslega er þó bagalegt þegar mænuvökvarannsókn liggur ekki fyrir.

Mænuvökvaræktun var gerð í 122 tilfellum. Aðrar leiðir voru notaðar til greiningar í 17 tilfellum af þeim 18 sem ekki fengu hana. Mikilvægi réttrar bakterugreiningar er afar mikið.

Hækkun hvítra blóðkorna í mænuvökva er sterkt vísbending um heilahimnubólgu (40). Allir sjúklingar voru með fjölgun á hvítum blóðkornum í mænuvökva (>8 HBK/mm³), fyrir utan

11% af meningókokkatilfellum, sem voru með lægra gildi hvítra blóðkorna. Eins og við mátti búast er þetta í góðu samræmi við það sem vænta mátti.

Flestir sjúklinganna voru með hækkun á próteinum eins og eðlilegt er í heilahimnubólgu (4, 5, 7, 19, 40). Með lág eða eðlileg prótein voru þó 7% allra heilahimnubólgu tilfella og reyndust flestir þeirra vera með GBS sýkingu. Hækkuð prótein í mænuvökva gáfu þannig einnig mjög góða vísbendingu um heilahimnubólgu í rannsókn okkar.

Lækkun á glúkósa í mænuvökva er merki um heilahimnubólgu (4, 5, 7, 19, 40). Rúmlega helmingur sjúklinganna (55%) með heilahimnubólgu á tímabilinu var með eðlileg eða hækkuð glúkósagildi meðan einungis 45% voru með lækkuð gildi. Gildi glúkósa er þess vegna ekki jafn sterkur þáttur að skoða þegar grunur leikur á um heilahimnubólgu. Engu að síður er mjög mikilvægt að fylgjast með gildinu.

Fjöldi hvítra blóðkorna í blóði er almennt merki um sýkingar (4, 5, 7, 19, 40). Þó er vel þekkt, ekki síst hjá nýburum, að hvítum blóðkornum getur fækkað í alvarlegum sýkingum, t.d. blóðsýkingu og heilahimnubólgu. Í rannsókn okkar voru 12% með eðlileg gildi eða lág, og 88% með hækkuð gildi. Þessar niðurstöður koma ekki á óvart en undirstrika það að eðlilegur eða minnkaður fjöldi hvítra blóðkorna getur samrýmst heilahimnubólgu.

Þegar skoðaðar voru ræktanir úr blóði kom í ljós að þær voru einungis jákvæðar í um helmingi þeirra þeirra sjúklinga sem þær voru teknar hjá. Með þessar niðurstöður í höndunum mætti mögulega velta því fyrir sér hve nauðsynleg blóðræktun er í greiningu heilahimnubóglu. Þegar betur er að gáð má vera ljóst að ræktun úr blóði er vissulega mikilvægur þáttur í að greina sýkingarvald heilahimnubólgu. Ef sýkingarvaldurinn finnst ekki í mænuvökva er mjög jákvætt að geta fundið hann í blóði til að geta valið viðeigandi meðferð. Einnig verður að hafa í huga að þessi börn eru oft verulega veik og mikilvægt að hefja meðferð sem fyrst. Oft er því ekki tími til að taka röð blóðræktana.

Þessar niðurstöður staðfesta það sem áður hefur komið fram, að mænuvökva- og blóðrannsóknir eru mjög mikilvægur þáttur í greiningu á heilahimnubólgu.

5.1.7 Sjaldgæfir sýkingarvaldar

Átta tilfelli greindust á tímabilinu 1995 til 2010 sem voru ekki vegna algengu sýkingarvaldanna þriggja: Pneumókokka, meningókokka og GBS (tafla XIII).

Eitt tilfelli greindist af *E.coli*, eitt tilfelli af kóagulasa neikvæðum staphylókokkum, tvö tilfelli af *S.aureus*, eitt tilfelli af *Str.milleri* og þrjú tilfelli af *H.influenzae*, en niðurstöðum um þetta ber saman við rannsókn sem gerð var um síðustu aldamót á heilahimnubólgu í börnum á Íslandi (59).

E.coli og kóagulasa neikvæðir staphylókokkar eru þekktir valdar að heilahimnubólgu (4, 17, 65, 73).

Þekkt er að *S.aureus* valdi heilahimnubólgu hjá sjúklingum með dren, líffærafræðilega galla eða undirliggjandi sjúkdóma (5, 17, 82). Þó var ekki hægt að staðfesta það hjá okkar sjúklingum. Annað barnið var 35 vikna nýburi sem greindist tíu daga gamall, en hitt barnið var fimm vikna og kom inn með nokkurra daga sögu um hita. Læknar höfðu grun um líffærafræðilegan galla í seinna tilfellinu en það fékkst ekki staðfest. Sama gildir um *Str.milleri*, en það barn greindist með bein- og mergbólgu í fleygbeini (sphenoidal osteomyelitis), og talið var að sýkingin hafi farið gegnum beinið og sýkt þannig mænuvökvan. *Str.milleri* er algeng orsök heilahimnubólgu í svona tilfellum (17).

Niðurstöður okkar eru þannig í samræmi við það sem áður var þekkt.

5.1.8 Endurteknar sýkingar

Tveir einstaklingar sem fengu heilahimnubólgu á tímabilinu fengu sýkinguna oftar en einu sinni.

Barn sem fékk sýkingu fyrst hálfss árs og þá vegna pneumókokka af hjúpgerð 19A og síðan 19 mánaða vegna Hib NT (non typable). Þetta barn var með mænuvökvaleka í vinstra eyra í fyrra skiptið sem skýrir pneumókokkana, en vegna fyrri sýkingarinnar varð það flogaveikt og heyrnaskert. Mænuvökvalekinn var lagaður milli sýkinganna með bót, og fékk barnið „ventriculoperitoneal“ dren til að lækka innankúpuþrýstinginn. Vegna heyrnarskerðing-

arinnar fékk það kuðungsígræðslu (cochlear implant). Mögulegt gæti verið að seinni sýkingin hafi verið vegna þessarra fylgikvilla, og þó bót væri komin á lekann var opið milli miðeyrnarýmisins og heilarýmisins enn til staðar.

Barn sem sýktist sjö ára, átta ára og níu ára, alltaf af pneumókokkum, en hjúpgerðirnar voru mismunandi: 19F, 16 og 7F. Stuttu fyrir fyrstu sýkinguna fékk barnið högg á andlitið, fór til læknis en ekkert athugavert fannst við skoðun. Eftir þriðju sýkinguna fór lækna að gruna að eitthvað væri að baki þessum þremur sýkingum. Í kjölfarið greindist mænuvökvaleki í hægri sáldbeinsskúta (sinus ethmoidalis) sem gert var við. Höfuðáverkar eru þekktir að því að valda pneumókokkaheilahimnubólgu (4). Barnið var einnig með þekktan IgG₂ skort.

Ekki verða dregnar ályktanir af þessum tveimur tilfellum þó vissulega séu þau bæði afar áhugaverð og lærðómsrík. Hafa ber mænuvökvaleka alltaf í huga þegar barn fær heilahimnubólgu af völdum baktería oftar en einu sinni.

5.1.9 *Fylgikvillar*

Athugun á fylgikvillum var ekki eitt af aðalmarkmiðum í þessari rannsókn, en ef þeirra var getið í sjúkraskrá sjúklings voru þeir skráðir niður. Ekki var leitað sérstaklega að síðbúnnum fylgikvillum í nýlegri sjúkraskrám.

Skráning fylgikvilla var ábótavant. Tuttugu (14%) einstaklingar voru með skráða fylgikvilla, og þar af voru þrír með fleiri en einn. Erfitt er að fullyrða að einungis 14% þáttakanda í þessari rannsókn hafi verið með fylgikvilla, þó svo að þessi tala samræmist lægstu töluum úr erlendum rannsóknum (46, 47, 52), því aðrar rannsóknir kveða á um mun hærra hlutfall (49). Oft er um síðbúna fylgikvilla að ræða eða þá að fólk gerir sér ekki nægilega vel grein fyrir að um fylgikvilla er að ræða. Það þyrfti að fylgja öllum sjúklingunum vel eftir, og í mörg ár eftir sýkinguna, til að gera góða rannsókn á fylgikvillum heilahimnubólgu í börnum á Íslandi. Augljóslega er hér áhugavert efni í aðra rannsókn.

5.1.10 Lyf

Upplýsingar um lyfjanotkun fundust í 139 tilfellum af 140. Í þessum tilfellum var aðalsýklalyfið kannað, en það er það sýklalyf sem sjúklingur fékk í lengstan tíma.

Í 99% tilfella fengu sjúklingar pencillin eða breiðvirk cephalosporin sem aðallyf, en pencillin var gefið í 38% tilfella og cephalosporin í 62%. Þetta samræmist handbók Barnaspítalans en samkvæmt henni er gert ráð fyrir að ceftriaxone eða cefotaxim (þriðju kynslóðar cephalosporin) séu aðallyf gegn heilahimnubólgu hjá börnum eldri en þriggja mánaða. Við ráðlagða meðferð barna upp að þriggja mánaða aldri bætist ampicillin, auk þess sem ceftriaxone er ekki gefið nýburum (vegna áhrifa á gallútskilnað). Það er vegna þess að GBS, *L.monocytogenesis* og Gram neikvæðir stafir eru þekktir sýkingarvaldar í yngsta aldurshópnum (17). Í eldri hópunum þar sem *Str.penumoniae* er algengari þarf að taka tillit til mögulegs sýklalyfjaónæmis og er því ceftriaxone valið. Okkar niðurstöður um aðalsýklalyf samræmast þessu.

Í nýlegri safnrannsókn frá Panama er talað um að cefotaxime eða ceftriaxone (bæði breiðvirk cephalosporin) séu fyrstu lyf barna gegn heilahimnubólgu, ásamt því að ampicillini er bætt við í eins til þriggja mánaða börnum (4), en lyfjagjöf fer mikið eftir aldri barns, eins og líklegir sýkingarvaldar (4, 12, 16). Fleiri safnrannsóknir eru sammála rannsókninni frá Panama um lyfjagjöf (7, 12, 16). Af sjúklingum í okkar rannsókn fengu 65% ampicillin, cefotaxim eða ceftriaxone sem fyrstu meðferð, en ef við tökum með þau penicillin og cephalosporin lyf sem voru ekki nánar undirflokkuð, þá erum við komin upp í 98% sjúklinga.

Tvö börn fengu clindamycin og eitt vancomycin. Barnið sem fékk vancomycin var annað af tveimur á tímabilinu 1995-2010 sem fékk heilahimnubólgu vegna *S.aureus*. Það hafði fengið meðferð í fjóra daga með ampicillini og cefotaximi en *S.aureus* ræktaðist enn í mænuvökva. Þá var skipt yfir á vancomycin og svaraði það þeirri meðferð eftir two daga. Annað barnið með clindamycin meðferðina fékk fyrst meðferð gegn meningókokkum með ceftriaxone en eftir sex daga meðferð og legu á gjörgæslu ræktaðist *S.aureus* í barkasogi og var þá clindamycini bætt við til öryggis, og var barnið á því í sjö daga. Hitt clindamycin barnið var það eina á tímabilinu með heilahimnubólgu af völdum *Streptococcus milleri*.

Það var strax sett á pencillin en niðurstöður mænuvökvaræktana lágu mjög fljótt fyrir og var þá skipt yfir á clindamycin.

Í 38 tilfellum (27%) var aðalsýklalyfið ekki gefið á fyrsta degi meðferðar. Í 36 af þessum tilfellum liðu einn til þrír dagar þar til aðalsýklalyfið var gefið. Algengast var að sjúklingur fengi fyrst mjög breiðvirkt sýklalyf en þegar niðurstöður ræktunar lágu fyrir var skipt yfir á minna breiðvirkt sýklalyf. Það kom einnig fyrir að sjúklingur svaraði ekki fyrstu meðferð, svo það var skipt yfir í annað lyf. Það var þó mun sjaldnar tilfellið.

5.1.11 Afdrif

Á tímabilinu 1975 til 2010 lést 21 barn vegna heilahimnubólgu, eða 4,4% af öllum greindum síðustu 36 ár. Ef einungis er horft á síðustu 16 árin létust sjö einstaklingar af völdum heilahimnubólgu, 5% af öllum greindum á tímabilinu. Dánarhlutfall hefur því ekki breyst síðustu áratugi á Íslandi. Miðað við dánarhlutfall barna erlendis stöndum við ágætlega að vígi, en tölur eins og 2%(4, 46, 52, 57), 9% (49), 9,5%(73), 10% (11) og upp í 20 til 30% (57) hafa sést á Vesturlöndum, en mun hærri í þróunarlöndunum (8, 83). Samkvæmt nýlegri yfirlitsgrein er dánarhlutfall nýbura 10 til 25% og ungra barna þrjú til 7% (18).

Síðustu 16 árin létust þjú börn vegna pneumókokka, þrjú vegna meningókokka og eitt vegna Hib.

Skoðuð voru einkenni allra barna sem létust á tímabilinu. Þau voru öll með almenn einkenni til að byrja með (hita, höfuðverk, uppköst, óværð, kvef) og um leið og einkennin fóru versnandi var kallað á sjúkrabíl, sent eftir lækni eða barnið sent með þyrlu á sjúkrahús. Í einu tilfelli lá barnið inni á spítala þegar veikindin hófust. Eitt barn lést áður en læknir kom í vitjun, annað lést í sjúkrabílnum á leiðinni á spítalann, og önnur létust á sjúkrahúsi. Tvö börn létust skömmu eftir komu á spítala, eitt sjö klukkutínum eftir komu og það síðasta daginn eftir innlögn á spítala.

Þrjú börn dóu vegna pneumókokka. Ef þau hefðu veikst eftir árið 2011 hefði mögulega mátt koma í veg fyrir dauðsföllin, því þá hófst bólusetning barna á Íslandi gegn tíu hjúpgerðum pneumókokka. Allar þessar hjúpgerðir eru hluti af nýja bóluefninu.

Þessar niðurstöður okkar undirstrika nauðsyn þess að greina heilahimnubólgu strax við fyrstu einkenni ef möguleiki er, og bregðast rétt við til að fá sem besta útkomu. Einnig, hve alvarleg sýkingin er og hvað sjúkdómsgangur getur verið hraður, oft án þess að nokkur fái rönd við reist.

5.1.12 Bólusetningar og hjúpgerðir

Eins og fram er komið leiddi rannsókn okkar í ljós greililega lækkun á nýgengi heilahimnubólgu síðustu áratugi (mynd sex og 14). Ef skoðuð er breytingin í faraldsfræðinni árin sem bólusett var gegn Hib og MenC má glögglega sjá mjög mikil áhrif bólusetninganna á nýgengið. Fjöldi árlegra tilfella fyrir og eftir bólusetningarnar tvær fellur marktækt sem er rökrétt sé tekið tillit til þess hve algengar sýkingarnar voru fyrir bólusetningar. Faraldsárið 1976 (59) var tekið út og marktæknin aftur prófuð, og var munurinn enn marktækur.

Einnig var athugað hvort breyting væri á aldri barna fyrir og eftir bólusetningar, og var munurinn marktækur fyrir og eftir bólusetninguna gegn Hib, en ekki fyrir og eftir bólusetninguna gegn meningókokkum. Það skýrist á því að Hib sýkir aðallega börn upp í fimm ára (4). Svo þegar svo mörg árleg tilfelli hjá ungu börnum falla út hækkaði meðalaldur og miðgildi aldurs eðlilega. Hinsvegar sýkja meningókokkar börn á öllum aldri (30), svo þegar sýkingum af völdum þeirra fækkar nánast jafnt á öllum árabilunum verður ekki þessi breyting á aldri fyrir og eftir bólusetninguna 2002.

Eftir bólusetninguna gegn Hib árið 1989 hafa einungis þrjú tilfelli greinst af *H.influenzae* heilahimnubólgu. Þar af einungis eitt af völdum hjúpgerðar b, sem bólusetningin virkar gegn, en sú stúlka var óbólusett og langveik. Eftir bólusetninguna gegn MenC hefur einungis eitt tilfelli greinst af hjúpgerð C í börnum á Íslandi (60), en það var óbólusettur asískur strákur. Nokkur tilfelli af meningókokkum B hafa greinst eftir MenC bólusetninguna.

Bólusetningar gegn Hib (5, 32, 84) og pneumókokkum (5, 14, 62, 84, 85) hafa virkað vel annars staðar í heiminum, samkvæmt safnrannsóknum og öðrum rannsóknum.

Ekki er bólusett gegn MenC á öllum Vesturlöndum (27), en það er vegna þess hve svæðabundinn sjúkdómurinn er (sem og dreifing hjúpgerða(24)), og er nýgengi meningókokka mjög mismunandi eftir löndum. Þess vegna þarf í raun að meta stöðuna í hverju landi og ákveða hvort þörf er á bólusetningu gegn MenC (27). Hæsta nýgengi meningókokkasjúkdóms er á heilahimnubólgbeltinu í miðri Afríku (sunnan Sahara, frá Senegal til Eþíópíu) (10, 24, 25, 27), en í meningókokka faröldrum þar sjást, samkvæmt yfirlitsgreinum, nýgengis tölur allt upp í 1000 tilfelli á hverja 100.000 íbúa, eða eitt prósent af þýðinu (10, 24, 27). Í Evrópu og Ameríku er sagan hinsvegar önnur, sjúkdómurinn er aðallega endemískur og nýgengið mun lægra, en tölur allt frá 0,3 og upp í 8,9 tilfelli á hver 100.000 börn sjást (24, 27, 30, 86). Af tólf hjúpgerðum meningókokka eru það sex sem valda flestum meningókokkasýkingum í heiminum (A, B, C, W-135 , X og Y) (24, 25, 27). Í Evrópu eru hjúpgerðir B og C fremstar í flokki, og valda 90% meningókokkasýkinga (24, 27).

Vegna hás nýgengis MenC sýkinga á Íslandi var ákveðið að bólusetja hér strax árið 2002, en í Bretlandi var byrjað að bólusetja gegn MenC af sömu ástæðu árið 1999. Sú bólusetning hefur margborgað sig, og örugglega bjargað lífum. Mikið fall í fjölda greindra meningókokkatalfella á ári var greinanlegt eftir bólusetninguna (mynd 14). Bólusetningin gegn MenC hefur gengið vel víðar en á Íslandi samkvæmt rannsóknum og safnrannsóknum (25, 27, 66, 84, 87), og þess vegna eru meningókokkar B teknir við sem ríkjandi orsakavaldar í mörgum Evrópulöndum (27).

Fyrst meningókokkar B eru orðnir algengustu meningókokkarnir sem valda heilahimnubólgu gæti maður spurt sig af hverju ekki er bólusett gegn þeim ásamt MenC. Vegna byggingarlega líkinda fjölsykrunnar í hjúpi bakteríunnar við samloðunarsameindir (neural cell adhesion molecules) í taugafrumum mannafóstra, hafa verið settar fram kenningar um að bólusetning með fjölsykrum úr hjúpgerð B (eins og gert er með bóluefnin gegn hjúpgerð C) geti valdið sjálfsöfnæmi (88). Sú kenning er hins vegar umdeild og ósönnuð (89), en fyrir vikið hefur verið leitað annarra leiða til að vekja ónæmissvar gegn meningokkum B, til dæmis með smíði prótein bóluefna (27, 90, 91). Þessi prótein eru til staðar í öllum tegundum meningókokka, svo ef það heppnast að gera þetta bóluefni gæti það veitt vörn gegn öllum hjúpgerðum meningókokka (27). En við eigum enn þó nokkuð í land.

Ef hjúpgerðir greindra pneumókokkatilfella eru skoðaðar sjáum við jákvæða hluti. Í apríl 2011 var byrjað að nota 10-gilda bóluefnið Synflorix gegn tíu algengum pneumókokkastofnum (58), en koma má í veg fyrir sýkingar af völdum 75% af pneumókokkastofnum sem greindust í heilahimnubólgu hjá Íslenskum börnum frá 1995 til 2010 með þessu bóluefni (töflu XV). Einnig er til 13-gilt bóluefni (Prevenar) sem virkar gegn þremur stofnum til viðbótar, en einungis eitt tilfelli á tímabilinu var vegna einnar af hjúpgerðunum þremur sem bætast við í því bóluefni.

Augljóst er að bólusetningar hafa minnkað nýgengi heilahimnubólgu verulega mikið síðustu áratugi. Niðustöður allstaðar að úr heiminum staðfesta það. Því er bara að vona að pneumókokkabólusetningar sem eru ný hafnar hér á landi, ásamt MenC bólusetningum erlendis haldi áfram að minnka nýgengið enn meira. Einnig verður spennandi að sjá útkomu þróunarvinnu við bóluefni gegn meningókokkum B og GBS.

5.2 Styrkleikar og veikleikar

Styrkleikar þessarar rannsóknar eru að tekin voru með öll tilfelli á Íslandi á tímabilinu 1995 til 2010. Ekki var aðeins treyst á ICD greiningarnúmer til að finna tilfelli, heldur var leitað með því að fara yfir allar jákvæðar mænuvökvaræktanir, auk þess sem krufningaskýrslur voru yfirlarnar með tilliti til sjúkdómsgreiningarinnar. Rannsóknin er því lýðgrunduð og nær yfir tímabil þegar miklar breyingar eiga sér stað í bólusetningum hér á landi.

Í fyrri hluta rannsóknarinnar var farið yfir faraldsfræðilega þætti heilahimnubólgu hér á landi fyrir lengra tímabil. Vissulega má benda á að úrtakið frá 1975 til 1994 nái ekki yfir allar meinvaldandi bakteríurnar, heldur einungis þær fjórar algengustu: Hib, meningókokka, pneumókokka og GBS. Stuðst var við upplýsingar frá Sýklafræðideild Landspítalans um jákvæðar mænuvökvaræktanir (sem nái þó um allt landið) við mat á tilfellum, ásamt því að gagnagrunnur Sýklafræðideildarinnar um meningókokka- og pneumókokkasýkingar á þessu áribili var kannaður (Magnús Gottfreðsson). En miðað við hve fá tilfelli á tímabilinu 1995 til 2010 voru vegna annarra baktería en þessara fjögurra, er mjög líklegt að tölurnar frá 1975 til 1994 nái yfir flest tilfellen. Ef rannsókn Ingu Maríu Jóhannsdóttur á heilahimnubólgu af völdum baktería í börnum á Íslandi frá 1973 til 2000

er skoðuð (59) og borin saman við þessa rannsókn, þá greindust aðeins tvö tilfelli af öðrum bakteríum en fjórum algengustu frá 1975 til 1994, eitt tilfelli af *E.coli* og eitt með kóagulasa neikvæða staphylókokka.

Annað sem hefði mátt vera betra var skráning í sjúkraskrár, en oft vantaði upplýsingar um einkenni (hvort þau voru til staðar eða ekki), lyfjagafir og fylgikvilla, eða þá að skráningar voru ónákvæmar, til dæmis „eðlilegur blóðþrýstingur“.

5.3 Næstu skref

Eftir að hafa lokið þessari rannsókn á heilahimnubólgu í börnum á Íslandi má fara að velta fyrir sér öllu sem væri hægt að kanna nánar með tilliti til þessarar skelfilegu sýkingar.

Hægt væri að gera stærri rannsókn á heilahimnubólgu í börnum á Íslandi síðustu áratugina og horfa þá aðallega á fylgikvilla sýkingarinnar, sem geta verið miklir og alvarlegir, en þeir hafa verið mjög illa skráðir í sjúkraskrár undanfarna áratugi. Hægt væri að gera framsýna rannsókn, og fylgja sjúklingum eftir í fimm til tíu ár, með tilliti til heyrnar, sjónar, vitsmunaskerðingar og fleirri fylgikvilla. Mjög áhugaverð rannsókn frá Aruna Chandran et al birtist nýlega (49) sem tók mjög vel á fylgivillum, og fylgdi sjúklingum í að minnsta kosti fimm ár eftir sýkingu.

Einnig væri hægt að rannsaka steranotkun gegn heilahimnubólgu í börnum á Íslandi, en notkun þeirra hefur verið mjög umdeild og rannsóknir hafa sýnt mjög mismunandi niðurstöður (5, 8, 12, 43-45). Mjög áhugavert væri að sjá hvað sú rannsókn myndi leiða í ljós, en ef sterar eru gagnlegir gætu þeir breytt mjög miklu varðandi fylgikvilla sýkingarinnar, og bætt lífsgæði eftirlifenda mikið.

Allar þessar framfarir hafa þó ekki komið í veg fyrir dauðsföll af völdum sýkingarinnar, en dánarhlutfall vegna sýkingarinnar á Íslandi hefur staðið í stað undanfarna áratugi. Tuttugu og eitt barn hefur láttist frá 1975 og þar af sjö síðustu 16 árin. Mörg önnur lifa við örkuhl eftir sýkinguna. Mikilvægt er að halda áfram þróunarvinnu við ný sýklalyf og bóluefni, því enn er margt hægt að gera.

Að lokum er nauðsynlegt að halda áfram að fylgjast með heilahimnubólgu í börnum á Íslandi. Faraldsfræði sýkingarinnar er stöðugt að breytast með nýjum bólusetningum, nú

síðast í apríl 2011 gegn pneumókokkum. Einnig er mikilvægt að hafa gott yfirlit yfir einkenni sýkingarinnar, til að koma í veg fyrir að sýkingin fari framhjá læknum við skoðun.

Miðað við framfarir síðustu áratuga í greiningu sýkingarinnar, meðferð og horfum er allt þó á réttri leið.

5.4 Lokaorð

Niðurstöður okkar taka á mörgum og mjög mikilvægum þáttum heilahimnubólgu á nútíma Íslandi. Það er því von okkar að niðurstöður þessarar rannsóknar auki þekkingu og skilning á þessum illa vágesti og auki þannig möguleika okkar á enn betri árangri í meðhöndlun og greiningu heilahimnubólgu af völdum baktería í börnum á Íslandi.

6. Ályktanir

Nýgengi heilahimnubólgu af völdum baktería hjá börnum á Íslandi hefur farið lækkandi síðustu ár, og er það mikið fagnaðarefni og sigur fyrir íslensku heilbrigðisstéttina. Þar hafa bólusetningarnar gegn *H.influenzae* og *N.meningitidis* af grúppu C spilað stóran þátt, og hefur sú ákvörðun að bólusetja börn á Íslandi gegn MenC margborgað sig.

Líklegt er að bólusetningin sem hófst núna í apríl gegn *S.pneumoniae* gæti fækkað tilfellum af heilahimnubólgu hjá börnum enn frekar, en 75% pneumókokkastofna sem greindust í þessari rannsókn er að finna í nýja bóluefninu.

Nú þegar nýgengi heilahimnubólgu hefur lækkað svona mikið er enn mikilvægara fyrir lækna að vera á varðbergi gagnvart almennum og ósértækum einkennum heilahimnubólgu, því skjót viðbrögð eru mikilvæg og geta þau skilið á milli dauða og lífs. Aldrei er of varlega farið.

Reykjavík, 1.júní 2011

Kolfinna Snæbjarnardóttir

7. Þakkarorð

Mig langar til að þakka:

- ❖ Ragnari Ólafssyni og Magnúsi Jóhannssyni, fyrir aðstoð varðandi tölfræðilega útreikninga.
- ❖ Ingibjörgu Richter á upplýsinga- og tæknisviði Landspítala, fyrir aðstoð við söfnun tilfella.
- ❖ Jóhannesi Björnssyni og Ágústínu Guðmundsdóttur á rannsóknarstofu í meinafræði, fyrir hjálp við að nálgast krufningaskýrslur.
- ❖ Vesturhlíð og Tölvudeild Landspítalans.
- ❖ Andreu Andrésdóttur barnalækni, Snæbirni Friðrikssyni og starfsfólki skjalasafns Sjúkrahússins á Akureyri, fyrir mikla hjálpssemi og mjög hlýjar móttökur heima á Akureyri.
- ❖ Snæbirni Friðrikssyni, fyrir yfirlestur þessarar ritgerðar á ögurstundu.

Sérstakar þakkar fá:

- ❖ Leiðbeinendurnir mínr, og þá sérstaklega Ásgeir Haraldsson, Helga Erlendsdóttir og Magnús Gottfreðsson, fyrir ómetanlega leiðsögn og mikla hjálp.
- ❖ Magnús Gottfreðsson, fyrir gagnagrunn Sýklafræðideilda Landspítalans.
- ❖ Inga Lóa og ritrarar Barnaspítala Hringsins, fyrir óorganlega aðstoð við allt milli himins og jarðar.
- ❖ Herbergisfélagar mínr í nemaherbergini á 21-E, sem stóðu með mér gegnum sírt og sætt: Dagmar Dögg, Einar Freyr, Gunnhildur Vala, María Björg, Sonja Kristín og Svala.
- ❖ Föstudagshópurinn á Barnaspítalanum.
- ❖ Og að lokum Ásgeir Úlfarsson, fyrir að hlusta á vælið í mér allan liðlangan daginn og hugga mig á tínum mikillar bugunar.



8. Tilvísanir

1. Curnow B, Chai C, Choi C, Mandal A, Nolska W, Laskari C, et al. News-Medical.net: History of Meningitis. 2011 [cited 2011 12.maí]; Available from: <http://www.news-medical.net/health/History-of-Meningitis.aspx>.
2. Chiedozie A. EHow.com, Health: History of Meningitis. 2011 [cited 2011 12.maí]; Available from: http://www.ehow.com/facts_5485019_history-meningitis.html.
3. Quagliarello V, Scheld W. New perspective on bacterial meningitis. Clin Infect Dis. 1993;17:603-10.
4. Sáez-Llorens X, McCracken JGH. Bacterial meningitis in children. The Lancet. 2003;361(9375):2139-48.
5. Kliegman RM, Stanton BMD, St. Geme J, Schor N, Behrman RE. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2010.
6. Curnow B, Chai C, Choi C, Mandal A, Nolska W, Laskari C, et al. News-Medical.net: What is Meningitis? 2011 [cited 2011 12.maí]; Available from: <http://www.news-medical.net/health/What-is-Meningitis.aspx>.
7. Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. The Lancet Infectious Diseases. 2010;10:32-42.
8. Branco RG, Amoretti CF, Tasker RC. Meningococcal disease and meningitis. Jornal de Pediatria. 2007;83(7):46-53.
9. Ninis N, Phillips C, Bailey L, Pollock J, Nadel S, Britto J, et al. The role of healthcare delivery in the outcome of meningococcal disease in children: case-control study of fatal and non-fatal cases. BMJ. 2005;330.
10. Enhanced surveillance of epidemic meningococcal meningitis in Africa: A three-year experience. 2005 [cited 2011 26.maí]; 80:[Available from: <http://www.who.int/wer/2005/wer8037.pdf>.
11. Heath PT, Yusoff NKN, Baker CJ. Neonatal meningitis. Arch Dis Child, Fetal and Neonatal Edition. 2003;88:173-8.
12. Bashir HE, Booy R, Laundy M. Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. Archives of Disease in Childhood, BMJ Journals. 2003;88:615-20.
13. Kimmel SR. Prevention of meningococcal disease. American Family Physician. 2005;72(10):2049-56.
14. Tsai C, Griffin M, Pekka NJ, Grijalva C. Changing epidemiology of pneumococcal meningitis after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the United States. Clinical Infectious Diseases. 2008;46:1664-72.
15. Rennels M, Meissner H, Baker C, Baltimore R, Bocchini J, Bradley J, et al. Prevention and control of meningococcal disease: Recommendations for use of meningococcal vaccine in pediatric patients. Pediatrics. 2005;116(496):496-506.
16. Tunkel AR, Scheld W. Treatment of Bacterial Meningitis. Current Infectious Disease Reports. 2002;4:7-16.
17. Ryan KJ, Ray CG, editors. Sherris Medical Microbiology, An Introduction to Infectious Diseases. 4th ed. New York: McGraw-Hill, Medical Publishing Division; 2004.
18. Wang H-S, Kuo M-F, Huang S-C. Diagnostic approach to recurrent bacterial meningitis in children. Chang Gung Medical Journal. 2005;28(7):441-52.
19. Baron S. Medical Microbiology. 4 ed. Baron S, editor. Galveston: The University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996.
20. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. Robbins Basic Pathology. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.
21. Kim KS. Mechanisms of microbial traversal of the blood-brain barrier. Nature Reviews. 2008;6:625-34.

22. Kim KS. Microbial translocation of the blood-brain barrier. International Journal for Parasitology. 2006;36:607-14.
23. Gottfreðsson M, Diggle M, Lawrie D, Erlendsdóttir H, Harðardóttir H, Kristinsson KG, et al. *Neisseria meningitidis* Sequence Type and Risk for Death, Iceland. Emerging Infectious Diseases. 2006;12(7):1066-73.
24. Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. Vaccine. 2009;27(Supplement 2):B51-B63.
25. Harrison Lee H. Epidemiological Profile of Meningococcal Disease in the United States. Clinical Infectious Diseases. 2010;50(s2):S37-S44.
26. Thigpen M, Whitney C, Messonnier N, Zell E, Lynfield R, Hadler J, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. N Engl J Med. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2011 May 26;364(21):2016-25.
27. Harrison L, Pelton S, Wilder-Smith A, Holst J, Safadi M, Plotkin S. The Global Meningococcal Initiative: Recommendations for reducing the global burden of meningococcal disease. Vaccine. 2011 Apr 18;29(18):3363-71. Epub 2011 Mar 3.
28. Media centre: Meningococcal meningitis. WHO; 2010 [cited 2011 28.maí]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/>.
29. Radetsky M. Duration of symptoms and outcome in bacterial meningitis: an analysis of causation and the implications of a delay in diagnosis. Pediatric Infectious Disease Journal. 1992;11:694-8.
30. Ramsey M, Fox A. Invasive *Neisseria Meningitidis* in Europe 2006. 2006 [cited 2011 25.maí]; Available from: http://www.hpa-bioinformatics.org.uk/euibis/documents/2006_meningo.pdf.
31. Tomasz A, editor. *Streptococcus pneumoniae*; Molecular Biology and Mechanisms of Disease. New York: Liebert Inc; 2000.
32. Gelling L. Progress toward elimination of Haemophilus influenzae type b invasive disease among infants and children - United States 1998-2000. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report. 2002;51:234-37.
33. Bjarnadóttir I, Kristinsson KG, Hauksson A, Vilbergsson G, Pálsson G, Dagbjartsson A. Beratíðni b-hemólýtískra streptókokka af flokki B meðal þungaðra kvenna á Íslandi og smitun nýbura. Læknablaðið. 2003;89:111-5.
34. Barcaite E, Bartusevicius A, Tameliene R, Kliucinskas M, Maleckiene L, Nadisauskienė R. Prevalence of maternal group B streptococcal colonisation in European countries. Acta Obstet Gynecol Scand. [Review]. 2008;87(3):260-71.
35. Schrag S, Zywicki S, Farley M. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. N Engl J Med. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2000 Jan 6;342(1):15-20.
36. Óladóttir GL, Erlendsdóttir H, Pálsson G, Björnsdóttir ES, Kristinsson KG, Haraldsson Á. Increasing Incidence of Late-onset Neonatal Invasive Group B Streptococcal Infections in Iceland. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2011;30(8).
37. Cant A, Riordan F. When to do a lumbar puncture. Arch Dis Child. 2002;87:237-7.
38. Curtis S, Stobart K, Vandermeer B, Simel DL, Klassen T. Clinical Features Suggestive of Meningitis in Children: A Systematic Review of Prospective Data. Pediatrics. 2010;126(5):952-60.
39. Best J, Hughes S. Evidence behind the WHO Guidelines: hospital care for children--what are the useful clinical features of bacterial meningitis found in infants and children? J Trop Pediatr. [Review]. 2008 Apr;54(2):83-6. Epub 2008 Feb 21.
40. Straus SE, Thorpe KE, Holroyd-Leduc J. How do I perform a lumbar puncture and analyze the results to diagnose bacterial meningitis? JAMA. 2006;296(16):2012-22.
41. Kanegaye J, Soliman Zadeh P, Bradley J. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. Pediatrics. 2001;108(11):1169-74.
42. Gottfreðsson M. Reykjavík2011.

43. Mai N, Chau T, Thwautes G, Choung L, Sinh D, Nghia D. Dexomethasone in Vietnamese Adolescents and Adults with Bacterial Meningitis. *The New England Journal of Medicine*. 2007;357(24):2431-40.
44. Greenwood B. Corticosteroids for Acute Bacterial Meningitis. *The New England Journal of Medicine*. 2007;357(24):2507-9.
45. Peltola H, Roine I, Fernandez J, Mata A, Zavala I, Ayla S, et al. Hearing Impairment in Childhood Bacterial Meningitis Is Little Relieved by Dexamethasone or Glycerol. *Pediatrics*. 2009;125(1):e1-e8.
46. Baraff L, Lee S, Scheinger D. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1993;12(5):389-94.
47. Edmond K, Clark A, Korczak V, Sanderson C, Griffiths U, Rudan I. Global and regional risk after disabling sequelae from bacterial meningitis: a systemic review and meta-analysis. *Lancet Inf Dis*. 2010;10:317-28.
48. Koomen I, Raat H, Schinkel A, Grobbee D, JJ, van Furth M. Academic and Behavioral limitations and health-related quality of life in school-age survivors of bacterial meningitis. *Quality of life Research*. 2005;14:1563-72.
49. Chandran A, Herbert H, Misurski D, Santosham M. Long-term Sequelae of Childhood Bacterial Meningitis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011;30(1):3-6.
50. de Jonge RCJ, van Furth AM, Wassenaar M, Gemke RJB, Terwee CB. Predicting sequelae and death after bacterial meningitis in childhood: A systematic review of prognostic studies. *BMC Infectious Diseases*. 2010;10(1):232.
51. Mace S. Acute bacterial meningitis. *Emerg Med Clin North Am*. 2008;26(281-317).
52. Oostenbrink R, Maas M, Moons K, Moll H. Sequelae after Bacterial Meningitis in Childhood. *Scand J Infect Dis*. 2002;34:379-82.
53. Lutsar I, Siirde T, Soopold T. Long term follow-up of Estonian children after bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1995 Jul;14(7):624-5.
54. Ramakrishnan M, Ulland A, Steinhardt L, Moisi J, Were F, Levine O. Sequelae due to bacterial meningitis among African children: a systemic literature review. *BMC Medicine*. 2009;7(47).
55. Feigin R, Cherry J, editors. *Textbook of Pediatric Infectious diseases*. Philadelphia: WD Saunders; 1992.
56. Anderson V, Anderson P, Grimwood K, Nolan T. Cognitive and executive function 12 years after childhood bacterial meningitis: effect of acute neurologic complications and age of onset. *J Pediatric Psycol*. 2004;29:67-81.
57. Saez-Llorens X, McCracken G. Bacterial meningitis in neonates and children. *Infect Dis Clin North Am*. [Research Support, Non-U.S. Review]. 1990 Dec;4(4):623-44.
58. Haraldsson Á, Gunnlaugsson G, Finnbogadóttir H, Briem H, Guðbjörnsdóttir H, Jónsson JS, et al. Bólussetningar barna. Landlæknisembættið; 2011 [updated 11.4.2011; cited 2011 6.maí]; Available from: <http://www.landlaeknir.is/pages/856#Gegn>.
59. Inga María Jónsdóttir óG, Pétur Lúðvígsson, Þróstur Laxdal, Magnús Stefánsson, Hjörðís Harðardóttir, Ásgeir Haraldsson. Heilahimnubólga af völdum baktería hjá eins mánaðar til 16 ára gömlum börnum á þremur barnadeildum á Íslandi. Læknablaðið. 2002;88.árg(5 tbl.).
60. Árnason S, Thors VS, Guðnason ó, Briem H, Kristinsson KG, Haraldsson Á. Bólussetning gegn Neisseria Meningitidis C á Íslandi. Reykjavík: Háskóli Íslands og Landspítali Háskólasjúkrahús2009.
61. Peltola H. Worldwide Haemophilus influenzae Type b Disease at the Beginning of the 21st Century: Global Analysis of the Disease Burden 25 Years after the Use of the Polysaccharide Vaccine and a Decade after the Advent of Conjugates. *Clinical Microbiology Reviews*. 2000;13(2):302-17.
62. Hsu H, Shutt K, Moore M, Beall B, Bennett N, Craig A. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *New England Journal of Medicine*. 2009;360:244-56.
63. Hagstofa Íslands: Mannfjöldi eftir kyni og aldri. Reykjavík: Hagstofa Íslands; 2011 [cited 2011 10.maí]; Available from: <http://www.hagstofan.is>.

64. Baker C, Paoletti L, Wessels M. Safety and immunogenicity of capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccines for group B streptococcal types Ia and Ib. *J Infect Dis.* 1999;179:142-50.
65. Hudeckova H, Jesenak M, Maria A, Svhrova V, Banovcin P. National analysis of bacterial meningitis in Slovakia, 1997-2007. *Public Health Rep.* 2010 Jan-Feb;125(1):129-36.
66. Bilukha O, Rosenstein N. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2000 Jun 30;49(RR-7):1-10.
67. Harrison L, Dwyer D, Maples C, Billmann L. Risk of meningococcal infection in college students. *JAMA.* 1999;281(20):1906-10.
68. Froeschle JE. Meningococcal disease in college students. *Clin Infect Dis.* 1999 Jul;29(1):215-6.
69. Jackson L, Schucat A, Reeves M, Wenger J. Serogroup C meningococcal outbreaks in the United States. An emerging threat. *JAMA.* 1995 Feb 1;273(5):383-9.
70. Neal K, Nguyen-Van-Tam J, Monk P, Brien S, Stuard J, Ramsey M. Invasive meningococcal disease among university undergraduates: association with universities providing relatively large amounts of catered hall accommodation. *Epidemiol Infect.* 1999 Jun;122(3):351-7.
71. Bruce M, Rocenstein N, Capparella J, Shutt K, Perkins B, Collins M. Risk factors for meningococcal disease in college students. *JAMA.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2001 Aug 8;286(6):688-93.
72. Silva W, Pinheiro A, Coutinho L, Marinho L, Lima L. Epidemiological profile of acute bacterial meningitis in the state of Rio Grande do Norte, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Aug;43(4):455-7.
73. Cho H, Lee H, Kang J, Kim K, Kim D, Kim Y, et al. The causative organisms of bacterial meningitis in Korean children in 1996-2005. *J Korean Med Sci.* 2010 Jun;25(6):895-9. Epub 2010 May 24.
74. Molyneux E, Walsh A, Phiri A, Molyneux M. Acute bacterial meningitis in children admitted to the Queen Elizabeth Central Hospital, Blantyre, Malawi in 1996-97. *Trop Med Int Health.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1998 Aug;3(8):610-8.
75. Pulickal A, Mathew A, Xavier D. Patterns and outcome of acute bacterial meningitis in a South Indian tertiary level hospital. *Indian J Public Health.* 2005 Oct-Dec;49(4):254-5.
76. Weber M, Herman J, Jaffar S, Usen S, Oparaugo A, Omosigho C, et al. Clinical predictors of bacterial meningitis in infants and young children in The Gambia. *Trop Med Int Health.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2002 Sep;7(9):722-31.
77. Chotpitayasanondh T. Bacterial meningitis in children: etiology and clinical features, an 11-year review of 618 cases. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1994 Mar;25(1):107-15.
78. Berkley J, Versteeg A, Mwangi I, Lowe B, Newton C. Indicators of acute bacterial meningitis in children at a rural Kenyan district hospital. *Pediatrics.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2004 Dec;114(6):e713-9.
79. Salih M, Ahmed H, Osman K, Kamil I, Palmgren H, Hofvander Y, et al. Clinical features and complications of epidemic group A meningococcal disease in Sudanese children. *Ann Trop Paediatr.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1990;10(3):231-8.
80. Akpede G. Presentation and outcome of sporadic acute bacterial meningitis in children in the African meningitis belt: recent experience from northern Nigeria highlighting emergent factors in outcome. *West Afr J Med.* 1995 Oct-Dec;14(4):217-26.
81. Akpede G, Abiodun P, Ambe J, Jacob D. Presenting features of bacterial meningitis in young infants. *Ann Trop Paediatr.* [Multicenter Study]. 1994;14(3):245-52.
82. Ersahin Y, Mutluer S, Guzelbag E. Cerebrospinal fluid shunt infections. *J Neurosurg Sci.* 1994 Sep;38(3):161-5.
83. Weekly epidemiological record. 2002 [cited 2011 26.maí]; 77:[Available from: http://who.int/immunization/wer7740meningococcal_Oct02_position_paper.pdf.

84. Laval CAB, Pimenta FC, Andrade JGd, Andrade SS, Andrade ALSSd. Progress Towards Meningitis Prevention in the Conjugate Vaccines Era. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2003;7(5):315-24.
85. Weinberger D, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet*. [Journal article]. 2011 Apr 12;12:12.
86. National Advisory Committee on Immunization (NACI): An advisory statement: Update on the invasive meningococcal disease and meningococcal vaccine conjugate recommendations. 2009; 36:[Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/09pdf/acs-dcc-3.pdf>.
87. Martínez A, Domínguez A, Oviedo M, Mingueu S, Jansá J, Codina G, et al. Epidemiology of the Meningococcal disease in Catalonia before and after Vaccination against Serogroup C. *Rev Esp Salud Pública*. 2009;83:725-35.
88. Finne J, Leinonen M, Makela P. Antigenic similarities between brain components and bacteria causing meningitis. Implications for vaccine development and pathogenesis. *Lancet*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1983 Aug 13;2(8346):355-7.
89. Stein D, Robbins J, Miller M, Lin F, Schneerson R. Are antibodies to the capsular polysaccharide of *Neisseria meningitidis* group B and *Escherichia coli* K1 associated with immunopathology? *Vaccine*. [Review]. 2006 Jan 16;24(3):221-8. Epub 2005 Aug 11.
90. Donnelly J, Medini D, Boccadifluoco G, Biolchi A, Ward J, Rappuoli R, et al. Qualitative and quantitative assessment of meningococcal antigens to evaluate the potential strain coverage of protein-based vaccines. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Nov 9;107(45):19490-5. Epub 2010 Oct 20.
91. Findlow J, Borrow R, Snape M, Dawson T, Holland A, John T, et al. Multicenter, open-label, randomized phase II controlled trial of an investigational recombinant Meningococcal serogroup B vaccine with and without outer membrane vesicles, administered in infancy. *Clin Infect Dis*. [Multicenter Study. Randomized Controlled Trial.]. 2010 Nov 15;51(10):1127-37. Epub 2010 Oct 18.

Viðauki 1

ICD 10 greiningarnúmer sem geta bent til heilahimnubólgu.

A32 og undirflokkar

A39 og undirflokkar

B37.5

G00 og undirflokkar

G01

G02 og undirflokkar (G00.0, G00.1, G00.2, G00.3, G00.8, G00.9)

G03.9

G05.0

G06.0

ICD 9 greiningarnúmer sem geta bent til heilahimnubólgu.

036 og undirflokkar

320 og undirflokkar

321 og undirflokkar

322 og undirflokkar

Viðauki 2

Nákvæm inntökuskilyrði

Eftirfarandi tilfelli voru tekin með í rannsókninni:

- 1) Barn sem fékk greiningarnúmer fyrir heilahimnubólgu og meinvaldandi baktería ræktaðist úr mænuvökva.
- 2) Barn sem fékk greiningarnúmer fyrir heilahimnubólgu og meinvaldandi baktería ræktaðist úr blóði, hvít blóðkorn voru há í mænuvökva og barnið fékk meðferð gegn heilahimnubólgu, þó svo að baktería hafi ekki ræktast úr mænuvökva.
- 3) Barn sem fékk ekki greiningarnúmer fyrir heilahimnubólgu en meinvaldandi baktería ræktaðist í mænuvökva, hvít blóðkorn voru hækkuð í mænuvökva og prótein var hækkað og/eða sykur lækkaður í mænuvökva ásamt því að barnið fékk fulla meðferð við heilahimnubólgu.
- 4) Barn sem fékk greiningarnúmer fyrir heilahimnubólgu en engar ræktanir voru jákvæðar fyrir meinvaldandi bakteríu, en önnur skilmerki heilahimnubólgu voru mjög skýr (sjá lið 3) og barnið fékk meðferð gegn heilahimnubólgu.
- 5) Barn sem fékk greiningarnúmer fyrir heilahimnubólgu og niðurstöður úr PCR eða mótefnvakaleit í mænuvökva voru jákvæðar fyrir meinvaldandi bakteríu, ásamt því að önnur skilmerki heilahimnubólgu voru skýr (sjá lið 3) og barnið fékk fulla meðferð gegn heilahimnubólgu, þó svo að engar ræktanir hafi verið jákvæðar fyrir meinvaldandi bakteríu.

Eftirfarandi tilfelli voru ekki tekin með í rannsókninni:

- 1) Barn sem fékk heilahimnubólgu vegna annarra orsaka en baktería.
- 2) Barn sem fékk heilahimnubólgu ICD númer en fékk ekki neinar jákvæðar ræktanir, fá eða engin hvít blóðkorn voru í mænuvökva og líkamleg einkenni voru ekki afgerandi.
- 3) Barn sem fékk ekki heilahimnubólgu ICD númer og engin afgerandi skilmerki bentu til heilahimnubólgu.