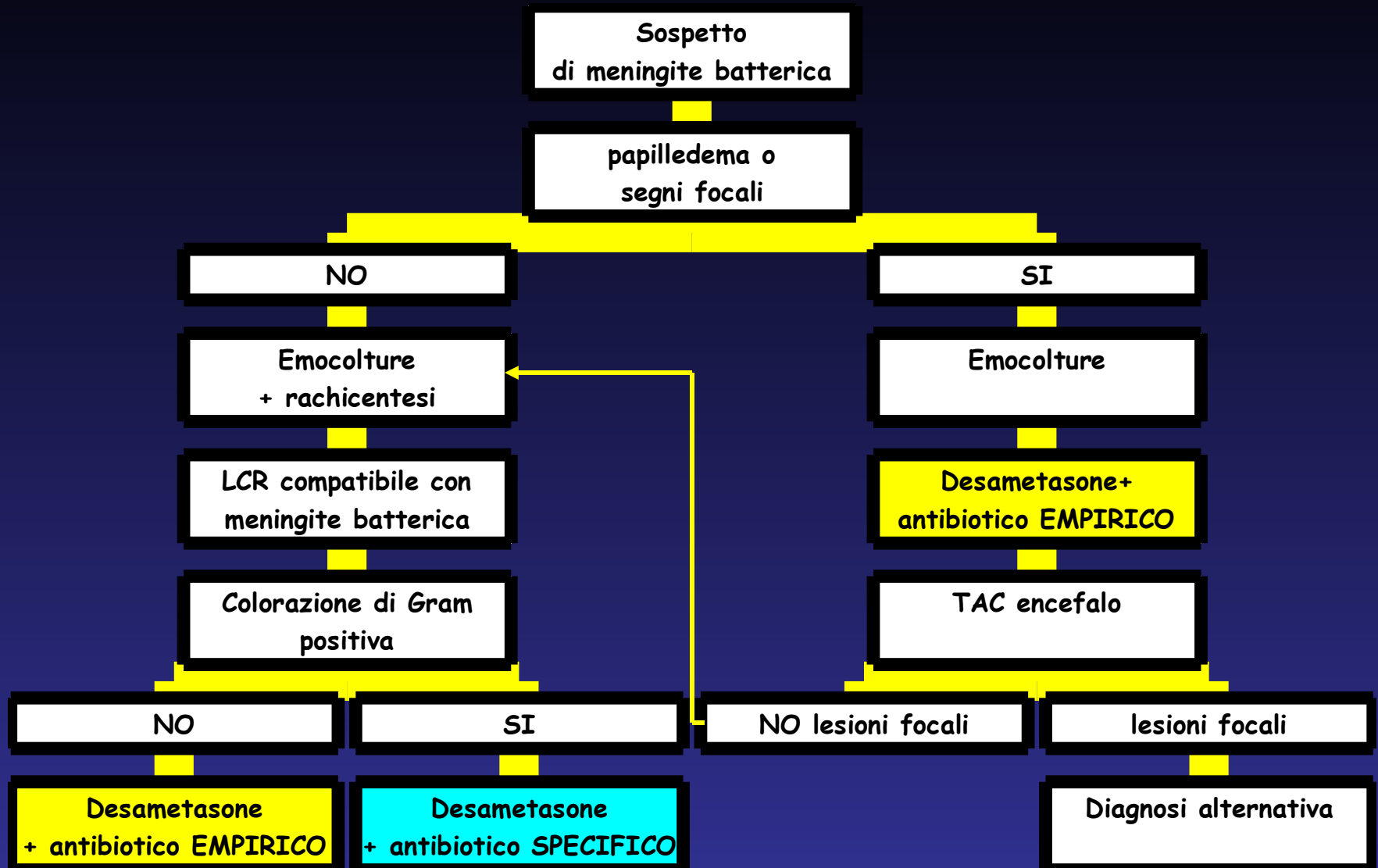


**LA MENINGITE:  
INQUADRAMENTO  
DIAGNOSTICO E TERAPIA  
il parere dell'infettivologo**

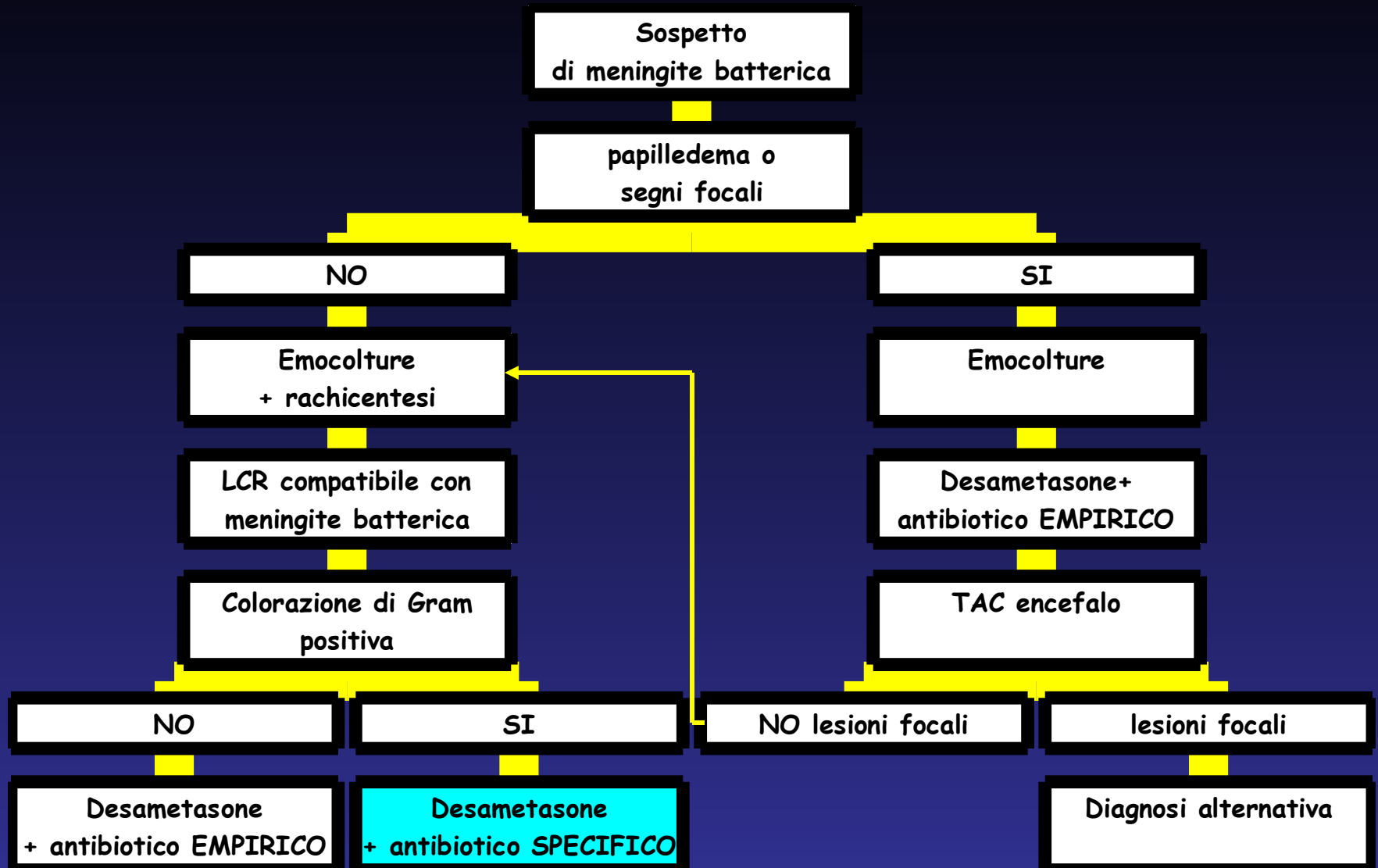
**Fabio Franzetti**

Dipartimento di Scienze Cliniche  
Unità di Malattie Infettive e Tropicali  
Azienda Ospedaliera "Luigi Sacco"  
Università di Milano

# Le meningiti: algoritmo diagnostico-terapeutico (Mandell, 2005)



# Le meningiti: algoritmo diagnostico-terapeutico (Mandell, 2005)



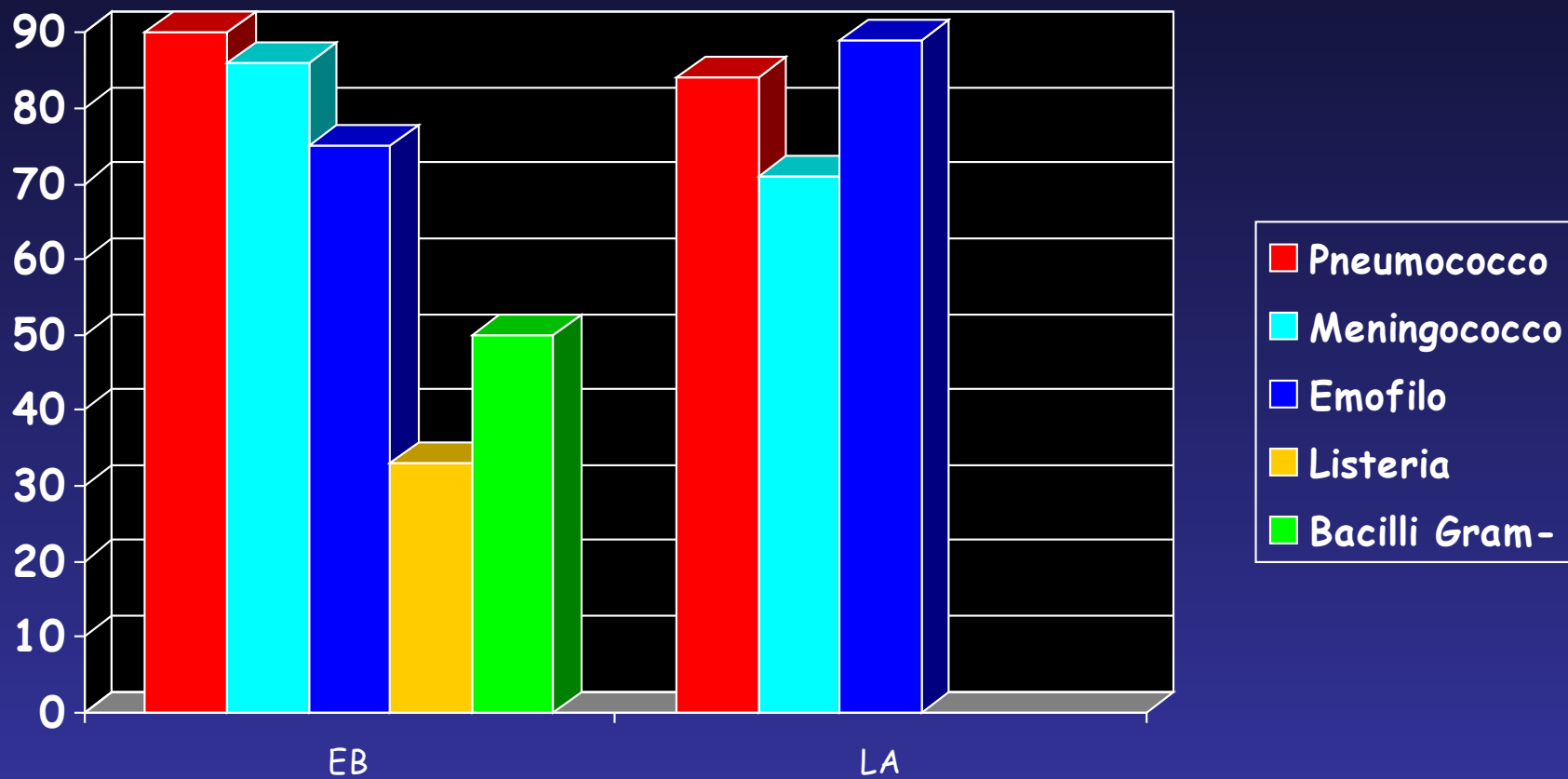
# La colorazione di Gram

(Cohen Powderly, 2004, Sanford, 2007)

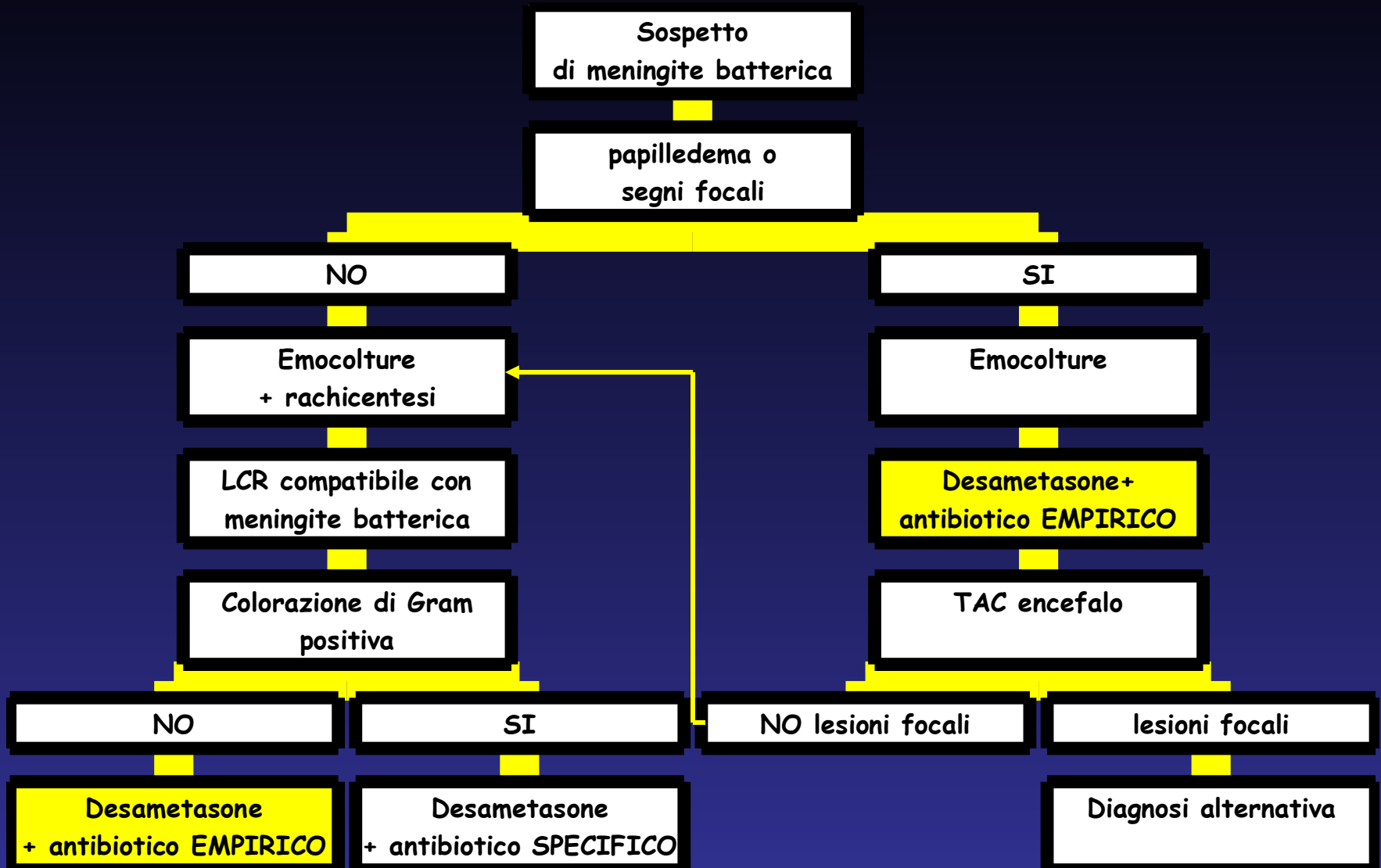
Diplococchi Gram <b>POS</b>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	CEF III +/- VAN	VAN + RIF, MER, MOX (LEV)
Cocchi Gram <b>POS</b>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	PEN o AMP	CEF III, CAF o VAN
	<i>Staphylococcus spp.</i>	OXA o VAN	LNZ
Bacilli Gram <b>POS</b>	<i>Listeria monocytogenes</i>	AMP + GEN	CTX o MER o LNZ + RIF
Coccobacilli Gram <b>NEG</b>	<i>Haemophilus influenzae</i>	CEF III	CAF
Diplococchi Gram <b>NEG</b>	<i>Neisseria meningitidis</i>	PEN o CEF III	CAF o MOX
Bacilli Gram <b>NEG</b>	Enterobatteri	CEF III + GEN	CIP o MER
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftaz + TOB	

# Identificazione di batteri nel LCR: esame batterioscopico (EB) vs test rapidi (LA)

- **Culture:** Positività = 70-85% dei casi (H.Sacco 2000-2005 = 61%)
- **Es. batterioscopico** = 60-90% dei casi (H.Sacco = 61%); dipende da:
  - 1) carica batterica: 2) precedente antibioticoterapia (-20%); 3) **specie patogena**



# Le meningiti: algoritmo diagnostico-terapeutico (Mandell, 2005)



# Terapia EMPIRICA delle meningiti: orientamento diagnostico

## 1. Dati epidemiologici

- frequenza globale degli agenti eziologici

*- Distribuzione per regione dei casi di meningite batterica secondo l'agente eziologico*

Regione	Agente eziologico							Totale	
	Strep n.i	SP	NM	HI	MTb	LM	altri		
Abruzzo	2	6	5	3	0	0	5	10	31
Basilicata	0	1	2	0	1	0	0	0	5
Calabria								5	18
Campania								1	47
Emilia-Romagna								16	91
Friuli-Venezia Giulia								5	32
Lazio								20	87
Liguria								6	24
Lombardia								43	222
Marche								2	15
Molise								0	2
Piemonte								16	68
Puglia								10	34
Sardegna								0	7
Sicilia								28	72
Toscana								7	61
Trentino-Alto Adige								11	61
Umbria								1	5
Valle D'Aosta								0	1
Veneto	4	33	25	4	4	3	6	22	101
<b>Totale</b>	<b>29</b>	<b>283</b>	<b>275</b>	<b>75</b>	<b>36</b>	<b>32</b>	<b>51</b>	<b>203</b>	<b>984</b>
	<b>3%</b>	<b>29%</b>	<b>28%</b>	<b>8%</b>	<b>4%</b>	<b>3%</b>	<b>5%</b>	<b>(20%)</b>	

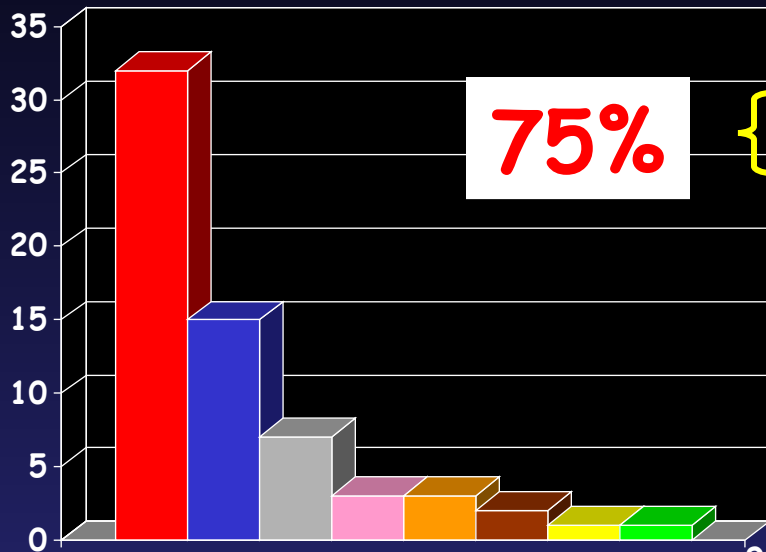
**1999**

**NM + SP = 57%**

**(71% degli identificati)**

# Eziologia delle meningiti batteriche

(Ospedale Sacco, 2000-2004; Regione Toscana 1999-2004)

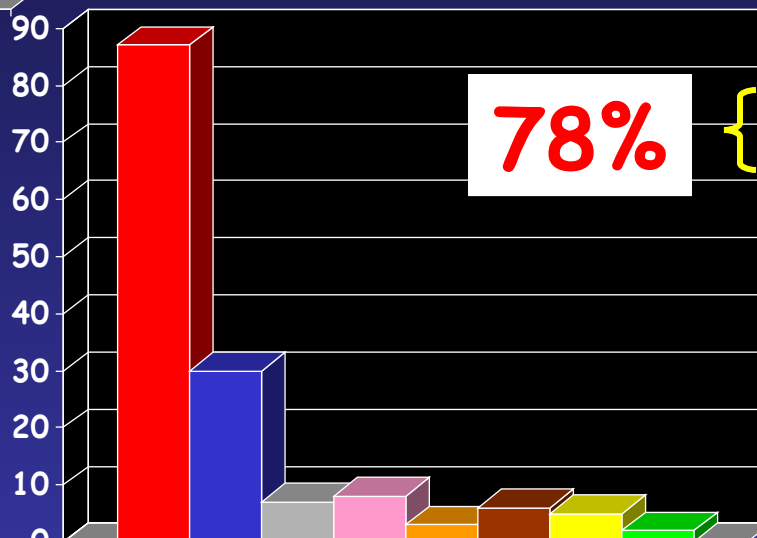


75%

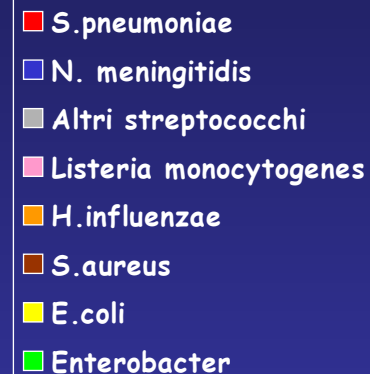
TOT 97 casi  
12% non identificati



TOT 197 casi  
24% non identificati



78%



# Terapia delle meningiti

(lineeguida IDSA, 2004)

*Neisseria meningitidis*

CEFALOSPORINE III gen

*Haemophilus influenzae*

CEFALOSPORINE III gen

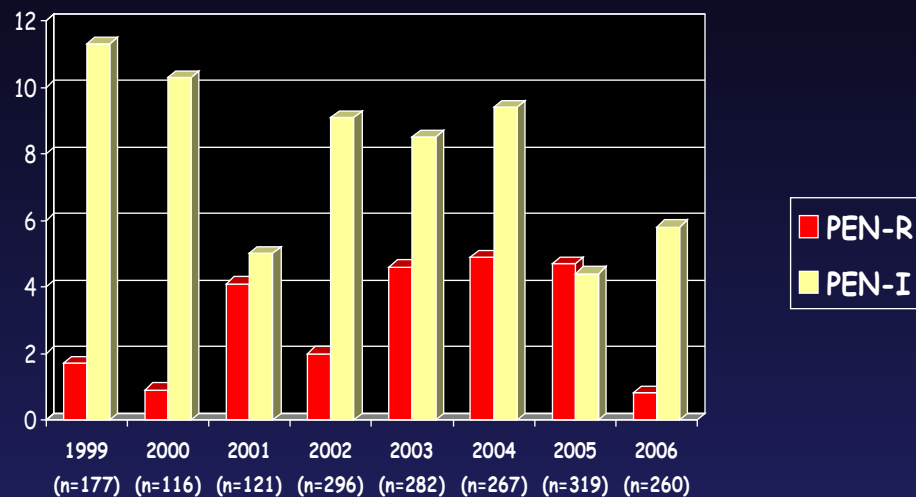
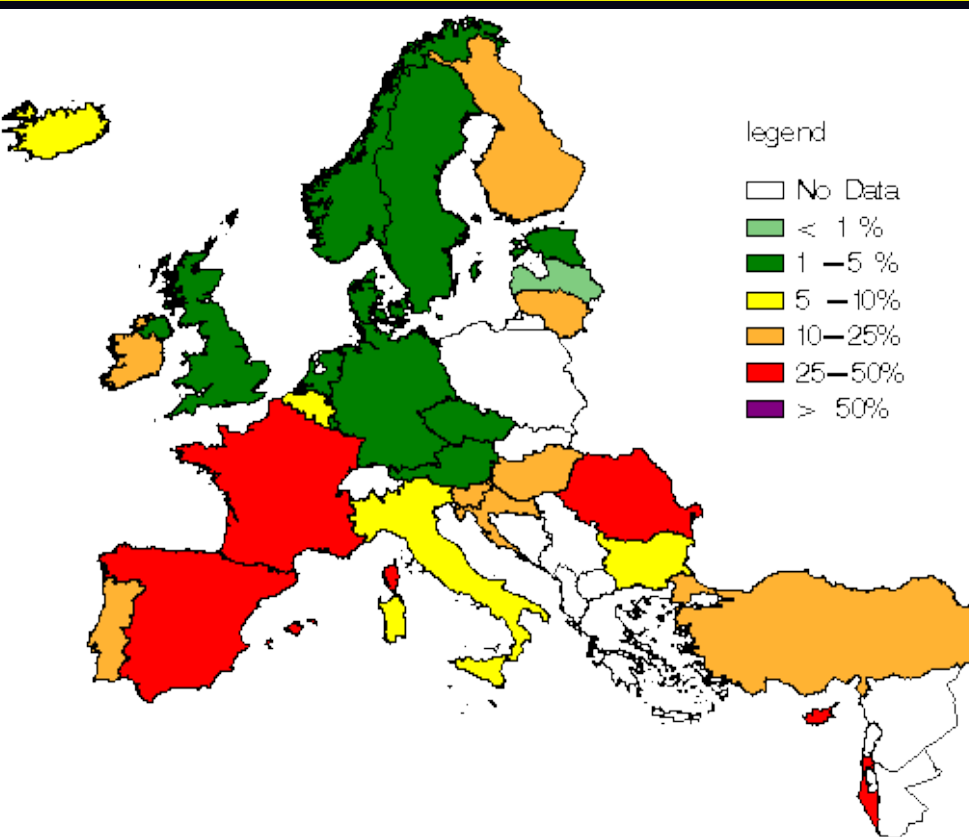
*Streptococcus pneumoniae*

CEFALOSPORINE III gen  
+ VANCOMICINA

# Meningite da PRSP: fattori prognostici

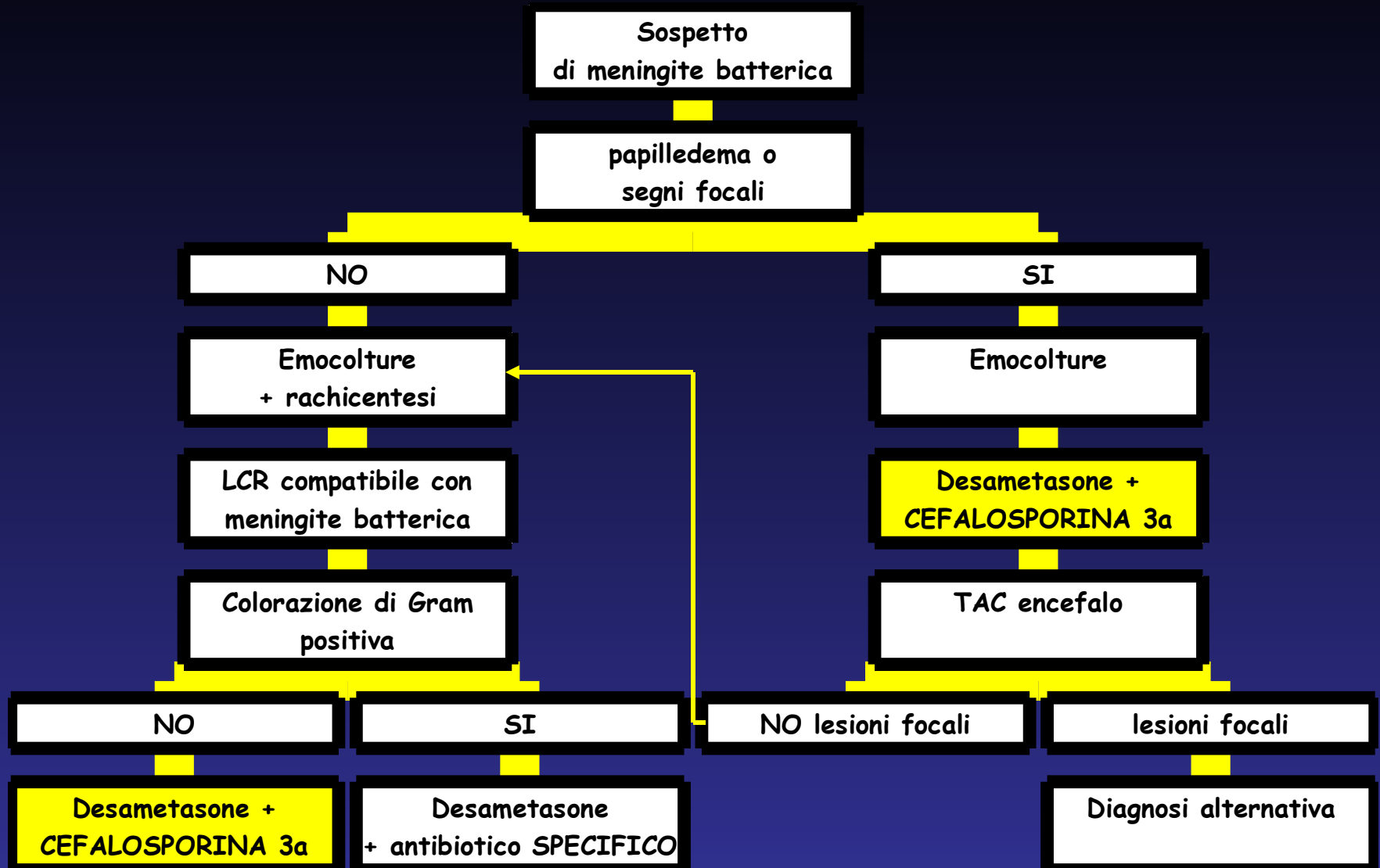
- In bambini con meningite pneumococcica **NON** c'era associazione tra resistenza e mortalità (Buchingham, *Ped J Inf Dis*, 2001)\* **US** (n=34)
- In pazienti con meningite pneumococcica in ICU, la non-sensibilità alla penicillina **NON** è associata ad una prognosi peggiore (Aubertin, *AJRCCM*, 2002) **F** (n=80)
- L'isolamento di un ceppo non-sensibile alla penicillina è un fattore predittivo di mortalità in pazienti in ICU con meningite pneumococcica (Aubertin, *Crit Care Med*, 2006) **F** (n= 148)
- Ceppi non sensibili alla penicilina **NON** sono associati alla mortalità in bambini con meningite pneumococcica (Thabet, *Arch Pediatr*, 2007) **Tun** (n=73)

# Sensibilità di *S.pneumoniae* ad antibiotici in Italia nel 2006



			n			tot	%		
			S	I	R	n	S	I	R
<i>S.pneumoniae</i>	2006	penicillina	243	15	2	260	93,5	5,8	0,8

# Le meningiti: algoritmo diagnostico-terapeutico (Mandell, 2005)



# Terapia RAGIONATA delle meningiti: orientamento diagnostico

## 1. Dati epidemiologici

- frequenza globale degli agenti eziologici
- stagionalità

## 2. Caratteristiche del paziente

# Terapia RAGIONATA delle meningiti: orientamento diagnostico

## 1. Dati epidemiologici

- frequenza globale degli agenti eziologici
- stagionalità

## 2. Caratteristiche del paziente

- età

# Eziologia delle meningiti per età nel paziente immunocompetente

	3-50 anni	> 50 anni
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	++	++
<i>Neisseria meningitidis</i>	++	++
<i>Haemophilus influenzae</i>	-	-
<i>Streptococcus agalactiae</i>	-	-
<i>Escherichia coli</i>	-	-
<i>Listeria monocytogenes</i>	-	+
Bacilli aerobi gram-NEG	-	+

# Terapia delle meningiti in base a gruppi di età

1 mese- 50 anni	<b>CEFALOSPORINA III generazione</b>
> 50 anni	<b>AMPICILLINA + CEFALOSPORINA III generazione</b>

(Cohen & Powderly, 2004)

# Terapia delle meningiti in base a gruppi di età

1 mese- 50 anni	CEFTRIAXONE o CEFOTAXIME
> 50 anni	AMPICILLINA + CEFTAZIDIME

# Terapia RAGIONATA delle meningiti: orientamento diagnostico

## 1. Dati epidemiologici

- frequenza globale degli agenti eziologici
- stagionalità

## 2. Caratteristiche del paziente

- Età
- Condizioni predisponenti

# DD delle meningiti: caratteristiche anamnestiche

Etilismo, cirrosi epatica	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Gravidanza	<i>Listeria monocytogenes</i>	
Trapianto renale, cardiaco	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
Neutropenia	Enterobatteri	Miceti
HIV	<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>
	<i>Nocardia</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>

# Terapia EMPIRICA delle meningiti: orientamento diagnostico

## 1. Dati epidemiologici

- frequenza globale degli agenti eziologici
- stagionalità

## 2. Caratteristiche del paziente

- Età
- Condizioni predisponenti
- Focus infettivo/Presentazione clinica

# DD delle meningiti: manifestazioni cliniche concomitanti

Cellulite del volto	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
Otite media, sinusite, mastoidite, polmonite	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
Fistola CSF	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	

Endocardite	<i>Staphylococcus aureus</i>	
Pericardite	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Spondilo-discite	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Artrite settica	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Segni neurologici focali	<i>Listeria monocytogenes</i>	

# Condizioni neurologiche predisponenti alle meningiti batteriche

	Frattura base cranica	Interventi di Neurochirurgia
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	++	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	+	-
<i>Staphylococcus aureus/epidermidis</i>	-	++
<i>Streptococcus pyogenes</i>	+	-
<i>Listeria monocytogenes</i>	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	+
Bacilli aerobi gram-NEG	-	+

# Terapia delle meningiti: variazioni sul tema...

	Agenti eziologici	Mandell, 2004	IDSA, 2004	Powderly, Cohen, 2004	Sanford 2007
Frattura base cranica	SP, HI, SP	<b>VAN</b> + CEF III	<b>VAN</b> + CEF III	-	-
Trauma cranico o interventi nch o shunt LCR	<b>Enterobatteri, PA, SA, SE,</b>	<b>VAN</b> + CTZ o CPM	<b>VAN</b> + CTZ o CPM o MER	CTZ + OXA/ <b>VAN</b> + AMI	<b>VAN</b> + CTZ o CPM
Immunodeficit/ alcolismo	SP, NM, <b>LM</b> <b>Enterobatteri</b> e <b>PA</b>	<b>VAN</b> + AMP + CTZ o CPM	NS	PEN/AMP + CEF III	<b>VAN</b> + AMP + CEF III

# Problematiche del trattamento delle meningiti batteriche con vancomicina

Clinica	Meningite da PNSSP: efficacia VAN 7/11 e CFTRX 14/14 (posologia? Desametasone?) (Ahmed 1997, Viladrich 1991)
Interferenze con desametasone	<ul style="list-style-type: none"><li>- Riduzione di penetrazione e ritardo nella sterilizzazione del LCR (Paris 1994, Cabellos 1995): aumenti posologici?</li><li>- Nessuna riduzione in LCR in età pediatrica (Klugman 1995)</li><li>- Nessuna interferenza (Ricard 2007)</li></ul>
Sinergismo	Con le cefalosporine di III gen. (modello animale).
Posologie	<ul style="list-style-type: none"><li>- Concentrazioni plasmatiche ideali 15-20 mg/L -</li><li>- Somministrazione intratecale o intraventricolare?</li></ul>
Tossicità	<p style="text-align: center;"><b>Acute Interstitial Nephritis Associated with Coadministration of Vancomycin and Ceftriaxone: Case Series and Review of the Literature</b></p> <p style="text-align: center;">Roda Plakogianni: (Pharmacotherapy 2007;27(10):1456-1461)</p>

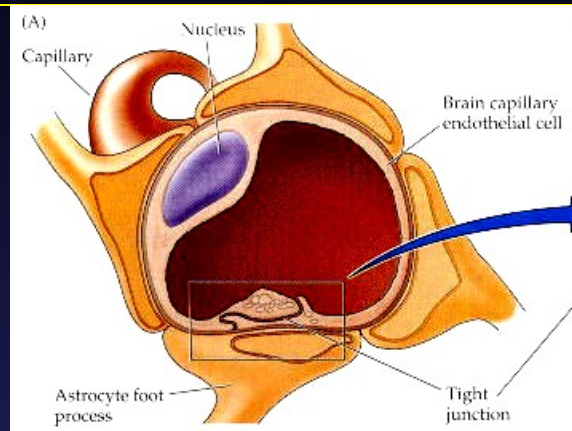
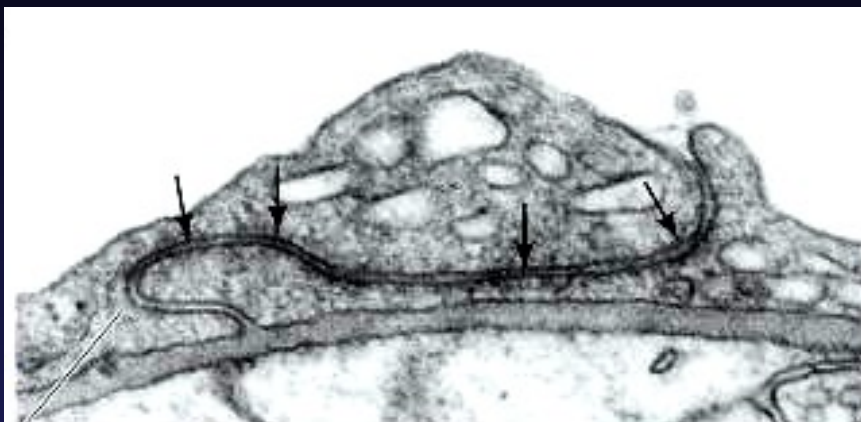
# Fattori che orientano la scelta degli antimicrobici nel trattamento delle meningiti

- Caratteristiche dell'antibiotico
  - Farmacocinetica
  - Batteriocidia e sinergismo
  - Farmacodinamica

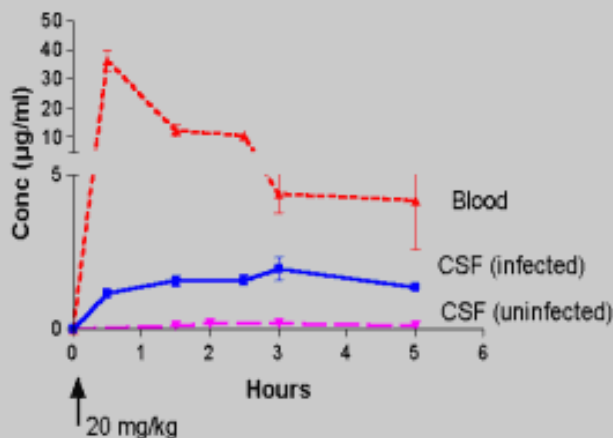
# Fattori che orientano la scelta degli antimicrobici nel trattamento delle meningiti

- Caratteristiche dell'antibiotico
  - Farmacocinetica
    - Liposolubilità
    - Peso molecolare
    - Legame farmaco-proteico
    - Grado di ionizzazione a pH fisiologico
  - Batteriocidia e sinergismo
  - Farmacodinamica

# Scelta degli antimicrobici nelle meningiti: la barriera emato-encefalica

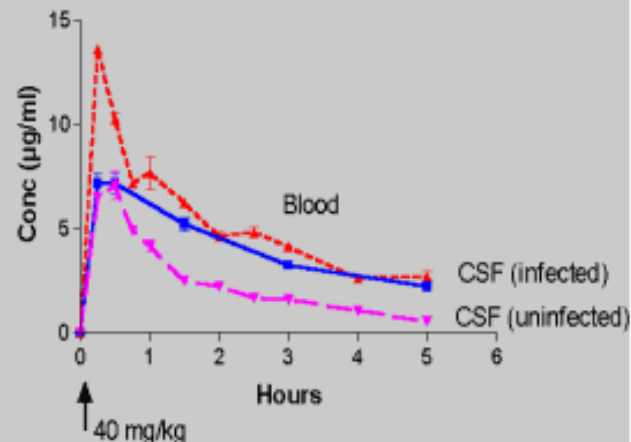


**Time course of vancomycin in CSF and blood**



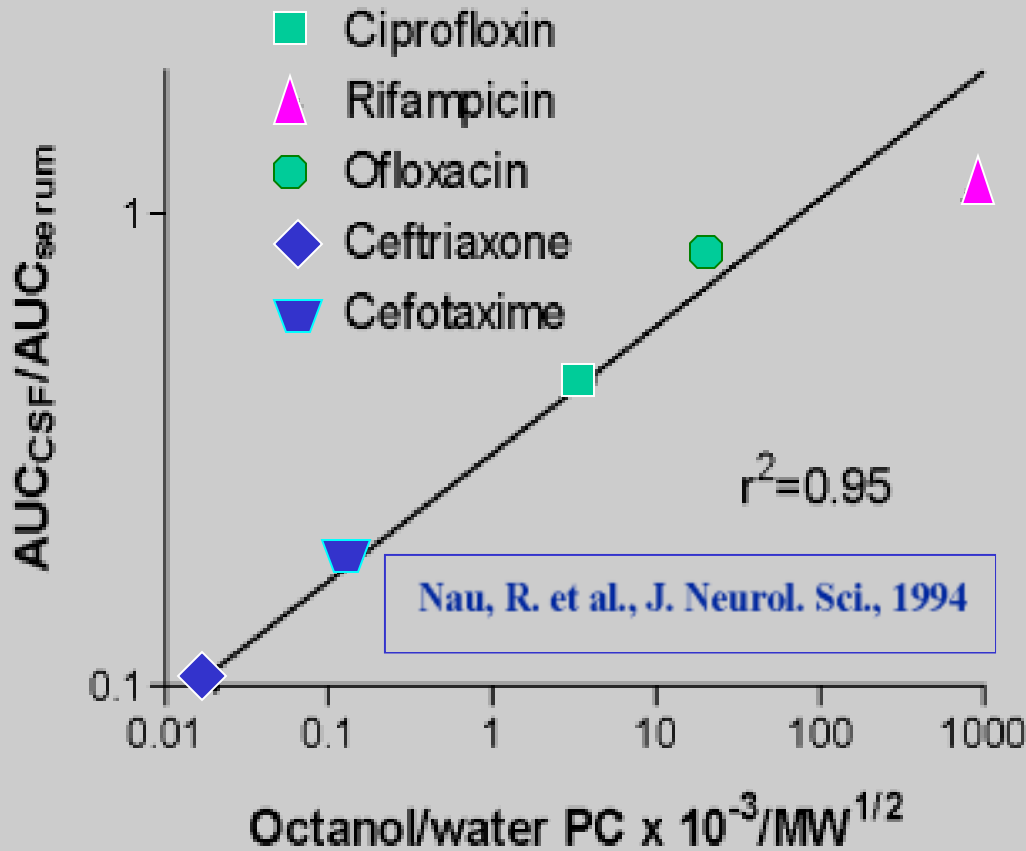
**13% vs. 1.1%**

**Time course of moxifloxacin in CSF and blood**



**81% vs. 47%**

# Scelta degli antimicrobici nelle meningiti: farmacocinetica degli antibiotici

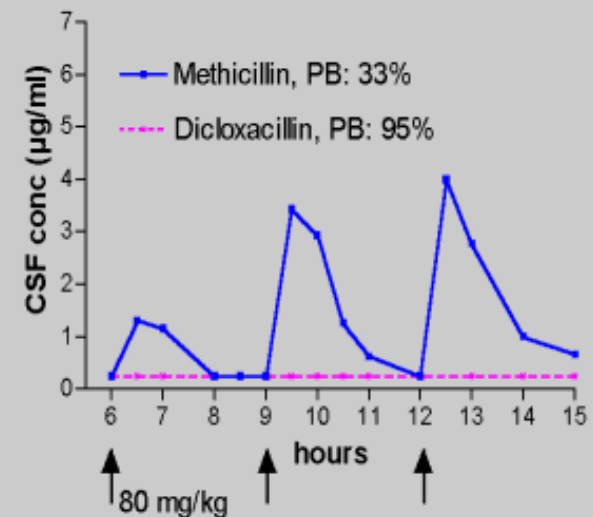


Liposolubilità e basso peso molecolare

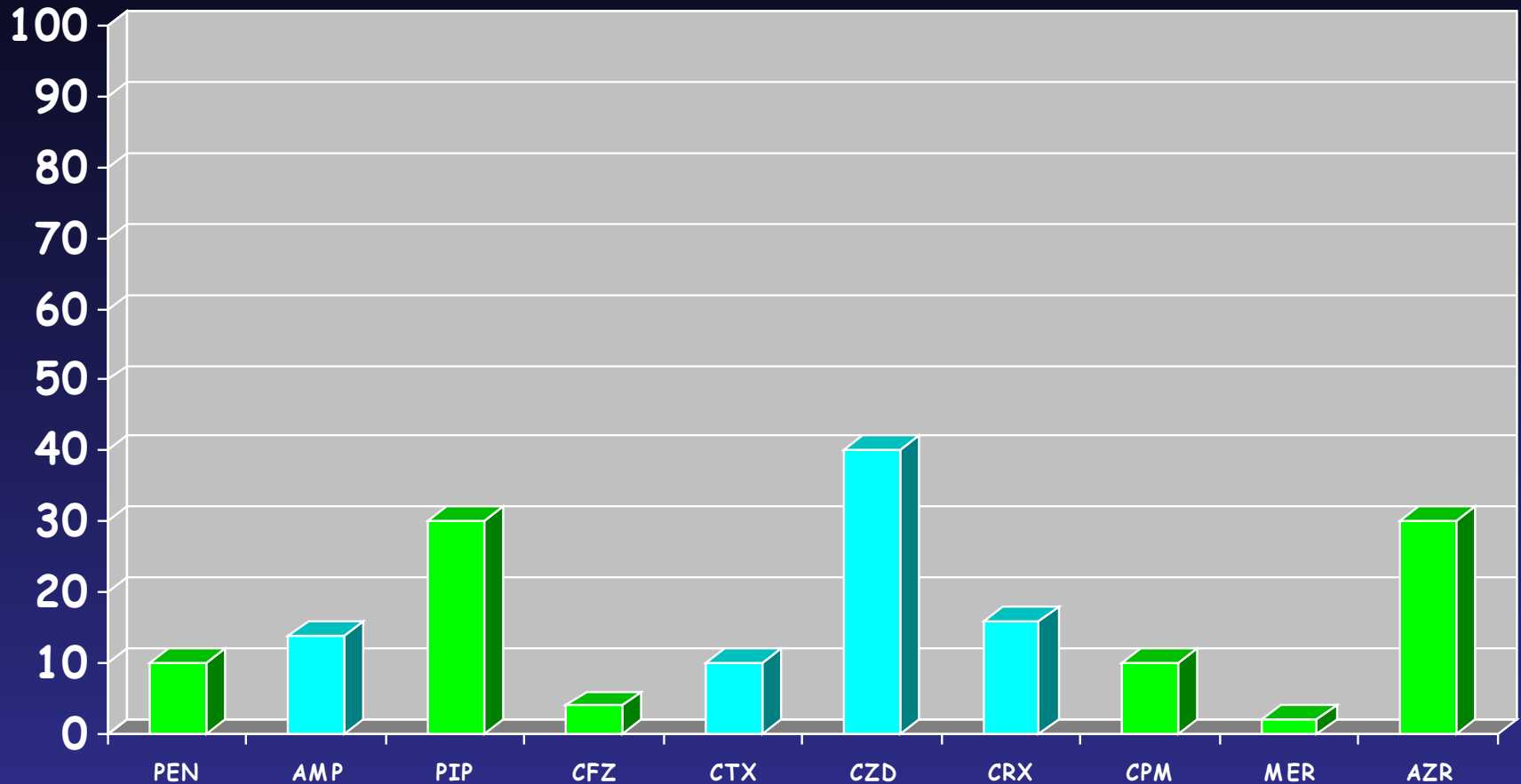
## Caratteristiche del LCR

- pH basso (lattato)
- Proteine elevate
- Sistemi attivi di trasporto

## Legame farmaco-proteico

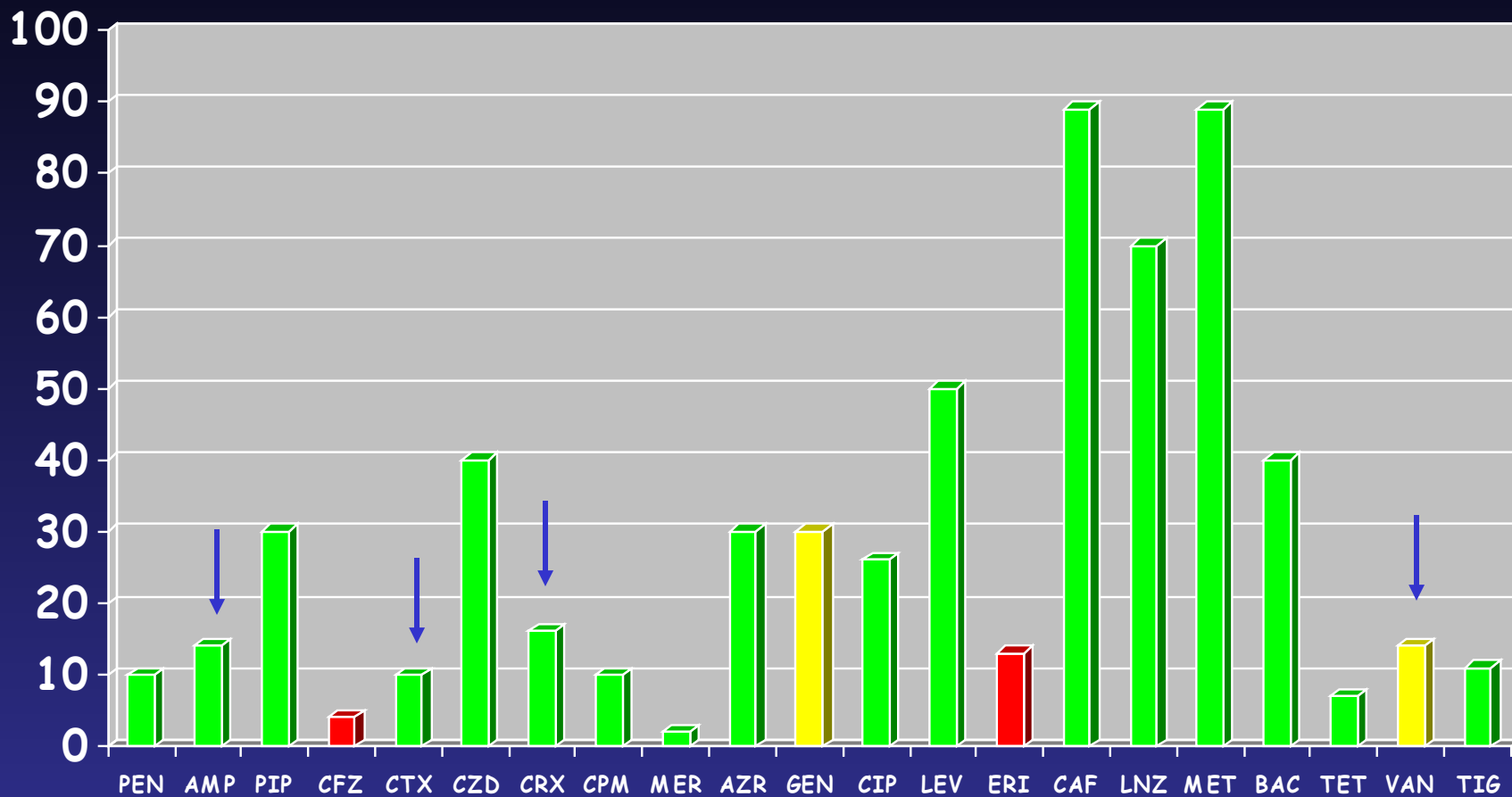


# Penetrazione liquorale degli antibiotici: beta-lattamine a confronto (Sanford, 2007)



rapporto CSF/plasma a meningi infiammate, valori max

# Penetrazione liquorale degli antibiotici (Sanford, 2007)



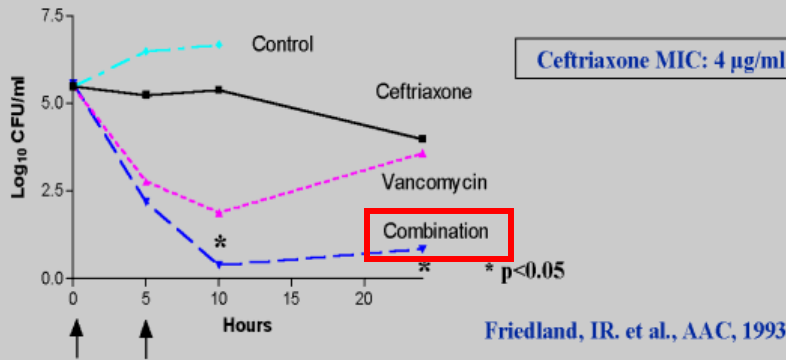
rapporto CSF/plasma a meningi infiammate, valori max

# Fattori che orientano la scelta degli antimicrobici nel trattamento delle meningiti

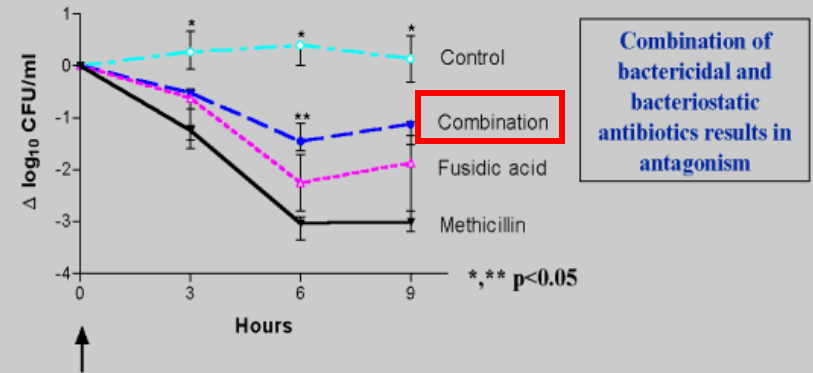
- Caratteristiche dell'antibiotico
  - Farmacocinetica
  - Batteriocidia e sinergismo
    - Killing rapido se  $[ ] > 10-20$  volte la MBC
    - Antagonismo battericidi/batteriostatici (CAF + genta)
  - Farmacodinamica

# Terapia delle Meningiti: antibiotici in associazione

Synergistic effect of combination therapy with vancomycin and ceftriaxone in pneumococcal meningitis



Antagonistic effect of combination therapy with methicillin and fusidic acid in staphylococcal meningitis



## • Sinergismo

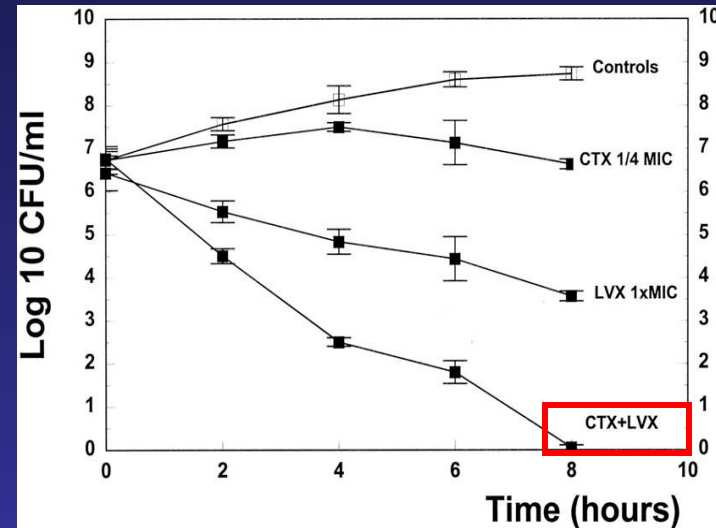
AMP+GEN, CRX+TRO, CRX+VAN,  
TRO+VAN, CTX+LEV

## • Indifferenza

CPM+VAN, MER+VAN, RIF+VAN,  
RIF+CRX, RIF+OFL, CLI+VAN,  
CRX+CLI, CLI+OFL, TRO+TMP/SMX

## • Antagonismo

PEN+CAF, MET+FUS



# Fattori che orientano la scelta degli antimicrobici nel trattamento delle meningiti

- Caratteristiche dell'antibiotico
  - Farmacocinetica
  - Batteriocidia e sinergismo
  - Farmacodinamica
    - Abt tempo-dipendenti
    - Abt concentrazione-dipendenti

# Caratteristiche farmacodinamiche degli antibiotici tempo dipendenti

- Tempo sopra la MIC (T/MIC o **T/MBC**)

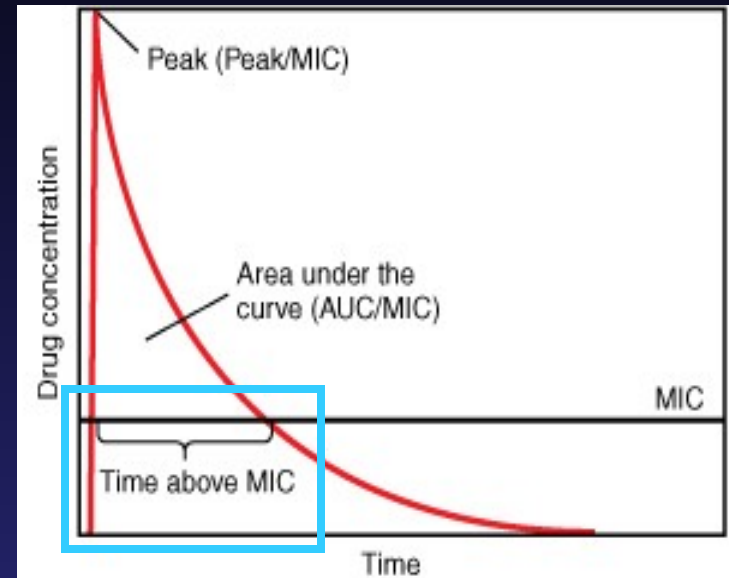
50-60% dell'intervallo di dosaggio

= efficacia 70%

- OTTIMIZZAZIONE = Aumentare le somministrazioni o infusione continua

- LIMITI:

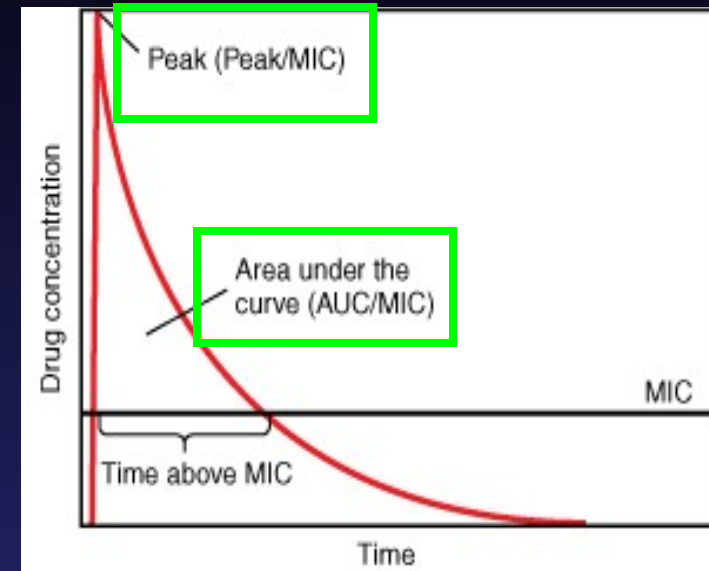
- Degradazione (per carbapenemi o amoxi-clav > 10% dopo 5 h)
- *Compliance*



- Beta-lattamine
- Glicopeptidi
- Linezolid
- Macrolidi

# Caratteristiche farmacodinamiche degli antibiotici concentrazione-dipendenti

- Concentrazione plasmatica massima e MIC ( $C_{max}/MIC$ ) > 10-12
- Area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo (AUC) e MIC/MBC (AUC/MIC o **AUC/MBC**)
  - > 30-50 ore x Gram-POS
  - > 125 x Gram-NEG
- OTTIMIZZAZIONE = monosomministrazione e alte dosi
- LIMITI:
  - Emivita plasmatica
  - Tossicità



- Fluorochinoloni
- Aminoglicosidi

# Terapia delle meningiti: alternative terapeutiche

Cohen 2004

Mandell 2004

IDSA, 2004

Sanford 2007

## *Neisseria meningitidis*

1ª scelta PEN-SEN

PEN o AMP

1ª scelta PEN-RES

PEN

o CEF III

CEF III

alternative

## *Streptococcus pneumoniae*

1ª scelta PEN-SEN

PEN

PEN o AMP

PEN o AMP

1ª scelta PEN-int

-

CEF III

VAN + CEF  
III

CEF III

1ª scelta PEN-RES

CEF III + VAN  
o RIF

VAN + CEF  
III +/- RIF

VAN + CEF III

alternative

# Terapia delle meningiti: alternative terapeutiche

	Cohen 2004	Mandell 2004	IDSA, 2004	Sanford 2007
<b><i>Neisseria meningitidis</i></b>				
1ª scelta PEN-SEN				
1ª scelta PEN-RES				
alternative	CEF III, CAF	CAF, FQ	PEN, AMP, CAF, FQ, AZR	CAF, MER, MOX
<b><i>Streptococcus pneumoniae</i></b>				
1ª scelta PEN-SEN				
1ª scelta PEN-int				
1ª scelta PEN-RES				
alternative	MER, CAF	FQ, MER		MER, MOX, CAF, CPM

FINE