

Okužbe osrednjega živčevja: katere mikrobiološke preiskave, kateri antibiotiki, odmerki, trajanje zdravljenja

Matjaž Jereb

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKCL

Medicinska fakulteta, UL

e-naslov: matjaz.jereb@kclj.si

Okužba osrednjega živčevja

- Povzročitelji: virusi, bakterije, glive in paraziti.
- Mesto okužbe:
 - Meningitis - vnetje možganskih ovojnic
 - Encefalitis - vnetje možganov
 - Mielitis - vnetje hrbtenjače
 - Absces, empiem - lokalizirano gnojno vnetje, poznamo možganske, subduralne ter epiduralne.



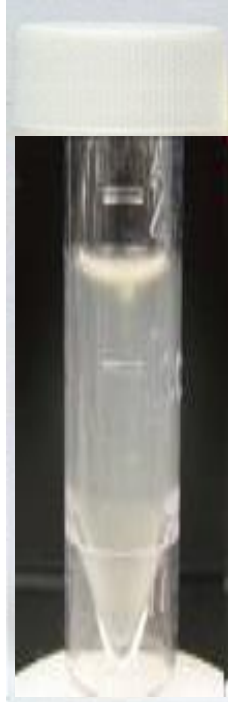
- Gnojna vnetja predstavljajo urgentno stanje v infektologiji!

Meningitisi

gnojni



akuten



serozni

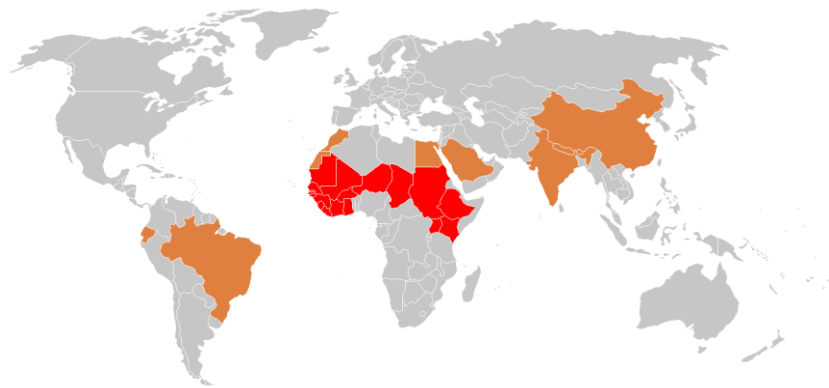


kroničen (virusi, mikobakterije, glive, paraziti...)



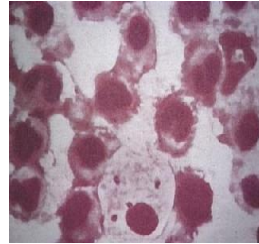
Gnojni meningitis

- Incidenca 4 do 6 primerov na 100 000 preb.
- 'Meningitis Belt' – 100 to 800 primerov/100.000

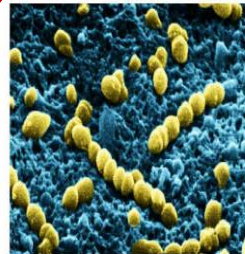


Gnojni meningitis -etiologija

N. meningitidis



S. pneumoniae



H. influenzae



**<1. meseca streptokoki skupine B, E.
coli, L. monocytogenes in G neg. b.**

> 50 let L. monocytogenes

Gnojni meningitis –posebne okoliščine

- **Zmanjšana imunost**: *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *L. monocytogenes*, aerobic GNB (vključno *Ps.aeruginosa*)
- **Poškodba lobanjske baze**: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, beta-hemolytic Strep. A
- **Poškodba glave ali nevrokirurški poseg**: *S. aureus*, *S. epidermidis*, aerobic GNB
- **CSF obvod**: *S. epidermidis*, *S. aureus*, aerobic GNR, *Propionibacterium acnes*

Gnojni meningitis - klinična slika





	Van de Beek D N Engl J Med 2004	Dauchy FA EJCMID 2007	Domingo P J Infect 2013	Siguardardottir B AIM 1997	Bodilsen J SJID 2014
št. bolnikov	696	60	295	119	172
glavobol	87%	87%			58%
slabost	74%		45%		
mening. znak	83%		69%	82%	65%
izpuščaj	26%		20%	52%	
TT > 38 st C	77%	93%	95%	97%	87%
motnja zavesti	69%	30%	54%	66%	68%
žariščni znaki	34%	23%	15%		21%
TT + mening z. + motnja zavesti	44%		41%	51%	45%

Gnojni meningitis - klinična slika v praksi

- 67 letna bolnica zbolela akutno 15.4.2017 zjutraj s hudo bolečino v desni rami, ,popoldne mrzlica
- Na SNMP TT 38,2°C ➡ kirurg / rtg rame bp
- Simptomatska terapija ➡ 16.4.2017 ob 2.¹⁵ ➡ infektolog
- Neprizadeta, orientirana, vitalno stabilna TT 36,6°C, meningealni znaki negativni, bolečina in omejena gibljivost d. ramenskega sklepa
- (Levko 12,3 CRP 60 mg/l, PCT 1,27 ng/ml)



Gnojni meningitis - klinična slika v praksi

- Glavobol in zmedenost v sprejemni ambulanti tekom obravnave, ko je čakala na odpustno dokumentacijo
- LP  moten likvor (*S. pneumoniae*)
- CT glave bp
- Sprejem v EIT KIBVS  lateralizacija, stopor
- Intubacija MV, kontrolni CT glave  hud možganski edem
- ICP = 50 mmHg  globoka sedacija

Gnojni meningitis - klinična slika v praksi

- 22. 4. odstranjena ICP elektroda
- 29.4 ekstubirana → 4.5 oddelek
- 16.5. odpuščena, pokretna, pogovorljiva, orientirana

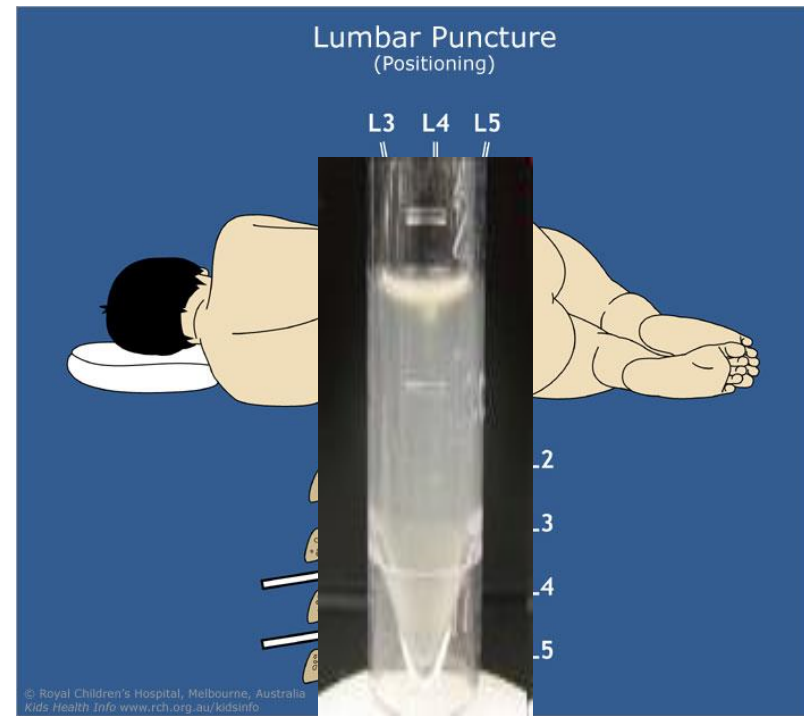
Diagnostični postopki

Slabost

Bruhanje

Glavobol

Motnja zavesti



Biokemične značilnosti likvorja



	<u>Normalno</u>	<u>Bakterije</u>	<u>Virusi</u>	<u>TBC</u>
Celice	0-5 L/mm ³	>1000/mm ³	<1000/mm ³	25-500/mm ³
Nevtrofilci	0	prevladujejo	zgodaj	+/- porast
Limfociti	5	pozno	prevladujejo	porast
Sladkor	40-80 mg/dl	znižan	normalen	znižan
	66%	< 40%	normalno	< 30%
Beljakovine	5-40 mg/dl	povišane	+/-povišane	povišane
Kultura	negativna	pozitivna	negativna	+TBC
Dir. razmaz	negativen	pozitiven	negativen	pozitiven

Gnojni meningitis - diagnostični postopki

- **Metanaliza – Vikse J, et al. Int J Infect Dis 2015; 38: 68-75.**

Raziskava	označevalec	„cut-off“	Občutljivost (%)	Specifičnost (%)
Abdelkader 2014	PCT	1,2	68,8	83,3
Jereb 2001	PCT	0,5	90	100
	CRP	50	90	92
Knudsen 2007	PCT	0,25	90	92
	CRP	5	90	92
Makoo 2010	PCT	0,5	100	87
	CRP	4	90	75
Morales 2014	PCT	0,74	95	100
Ray 2007	PCT	2,13	87	100
	CRP	9	67	86
Schwarz 2000	PCT	0,5	69	100
	CRP	2,2	78	74
Viallon 2011	PCT	0,28	97	100
	CRP	0,8	94	57

Gnojni meningitis - diagnostični postopki v praksi

- 67 letni bolnik zbolel akutno ob 2.00 z vročino 39,5°C
- Ob 05.50 hropenje, grand mal epi napad
-  ?
- Nevrolog – CT glave bp
- Levko $13,3 \times 10^9/l$, CRP 31mg/ml, PCT 9,26ng/ml
? 

Gnojni meningitis - diagnostični postopki v praksi

- LP = L 3258 x 10⁶/l

Gnojni meningitis - diagnostični postopki

- PCR
- **Zlati standard: osamitev bakterije iz likvorja**

Gnojni meningitis - diagnostični postopki

- **kultura likvorja pozitivna v 60 do 90%**
- **rezultati kasnijo**
- **predhodna antibiotična terapija vodi v lažno negativne izvide**

Diagnostični postopki- lateks aglutinacija

- Občutljivost testa:

H. influenzae 78–100%

S. pneumoniae 59–100%

N. meningitidis 22–93%

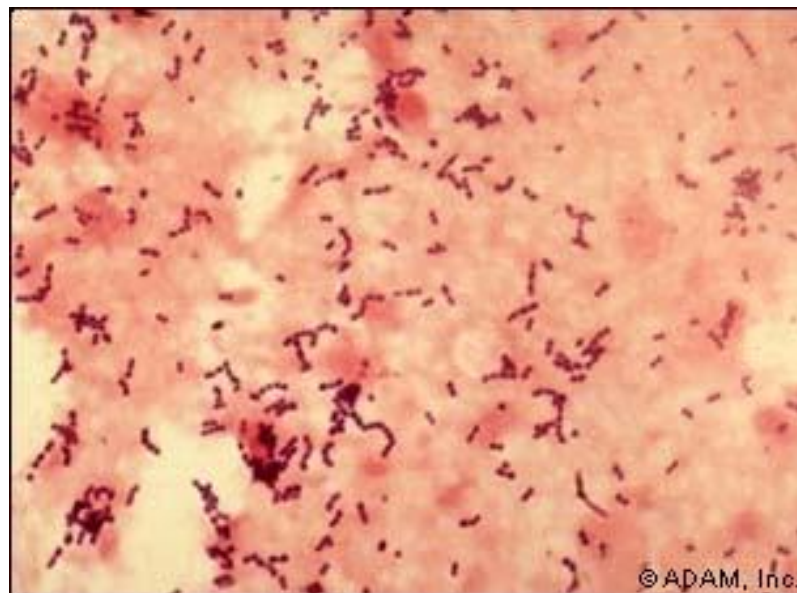
- atb terapija pred LP zniža občutljivost testa s 60% na 7%

van de Beek D, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial Meningitis. Clin Microbiol Infect 2016; S3: S37-62.

Gnojni meningitis - diagnostični postopki

barvanje po gramu

- senzitivnost 60 do 90%
- specifičnost > 97%
- < 10^3 (25%), 10^3 do 10^5 (60%), > 10^5 (97%)
- vrsta bakterije (25-35% *L. monocytogenes*, 50% HiB, 70-90% *N. meningitidis*, 90% *S. pneumoniae*)



Diagnostični postopki

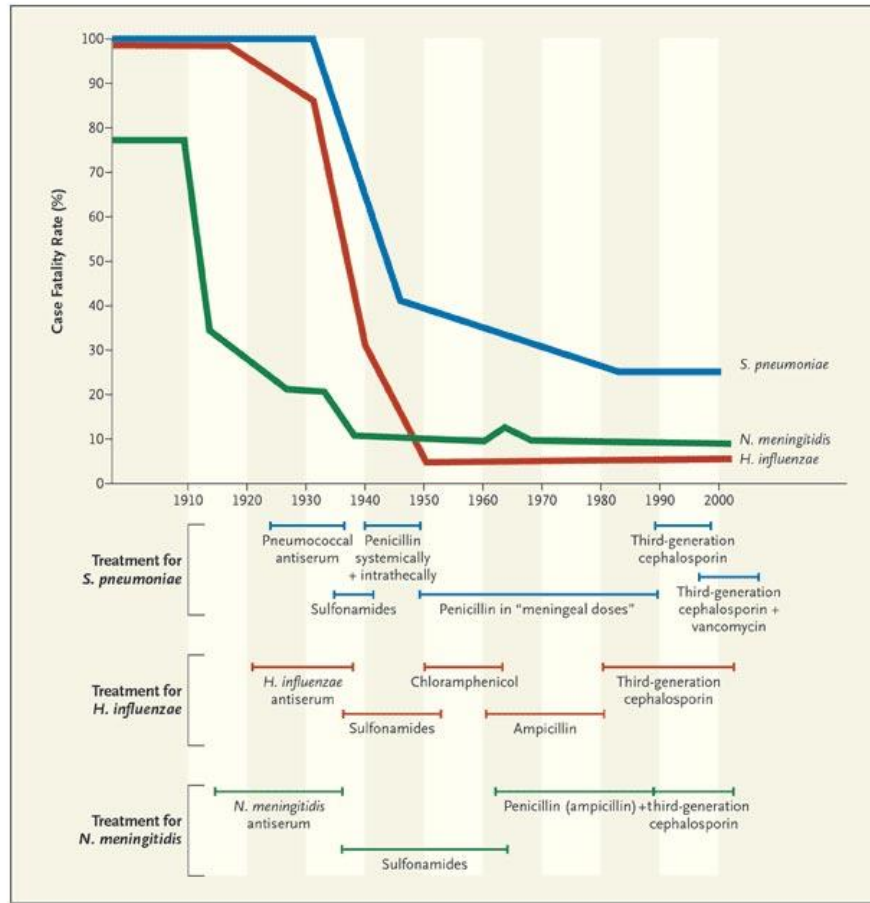
- **PCR**
- Občutljivost: *S. pneumoniae* 79–100 .
meningitidis 91–100% , *H. influenzae* 67–
100%
- specifičnost 95–100%

van de Beek D, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial Meningitis. Clin Microbiol Infect 2016; S3: S37-62.

Diagnostični postopki

- **Hemokulture**
- negativna kultura likvorja ali LP
kontraindicirana
- HK poz v 75% pri pnevmokoknem mgt, 50–90% pri H. influenzae in 40–60% pri meningokoknem mgt
- atb za 20% zniža verjetnost poz. HK

Gnojni meningitis - zdravljenje



Gnojni meningitis - zdravljenje

- **Bakterijski meningitis je urgentno stanje v medicini**
- **Baktericidni antibiotik, prehod preko krvno žilne pregrade, ustrezna koncentracija v likvorju**

Gnojni meningitis - zdravljenje

- Pk/Pd značilnosti med antibiotiki se razlikujejo
- Koncentracija antibiotika v likvorju vsaj 10x nad MBC
- Antibiotiki se v likvorju ne metabolizirajo
- Na prehod preko krvno možganske pregrade in na koncentracijo atb. v likvorju vplivajo:
lipofilnost/hidrofilnost, velikost molekule, električni naboj, vezava na plazemske beljakovine, dinamika likvorskega pretoka in odstranjevanje atb. s prenašalci
- Lipofilni atb.-flurokinoloni, kloramfenikol, rifampicin, sulfonamidi
- Hidrofilni atb.-betalaktami, vankomicin, aminoglikozidi

Gnojni meningitis - zdravljenje

- **Vezava antibiotikov na plazemske beljakovine je različna (penicilin G = 65%, ampicilin = 18 do 22%, cefotaksim = 30 do 50%, ceftriakson = 85 do 95%)**
- **Močnejša vezava na transporterje („organski prenašalec-3, belj. prenašalec-2 in P-glikoproteinski prenašalec) znižuje koncentracijo antibiotika v likvorju (visoka vezava = penicilin G, cefalosporini I gen.; nizka vezava = cefotaksim, ceftriakson, meropenem)**
- **Pri vnetju so fizikalnokemične lastnosti atb manj pomembne**

Gnojni meningitis - zdravljenje

- Diagnostični postopki ne smejo vplivati na začetek zdravljenja

odvzem HK



atb



radiološka diagnostika

Fokalni nevrološki znaki /
okvara možg. živcev NE
Epi napad
GCS <8
Huda imunosupresija

Gnojni meningitis - zdravljenje

Bodilsen et al. *BMC Infectious Diseases* (2016) 16:392
DOI 10.1186/s12879-016-1711-z

BMC Infectious Diseases

RESEARCH ARTICLE

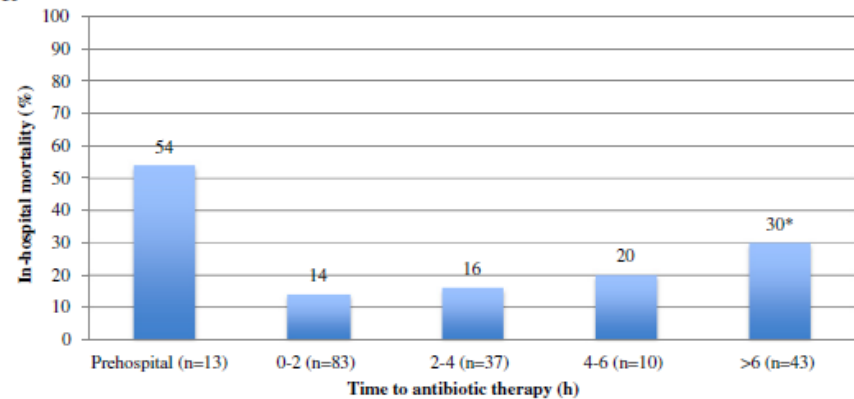
Open Access



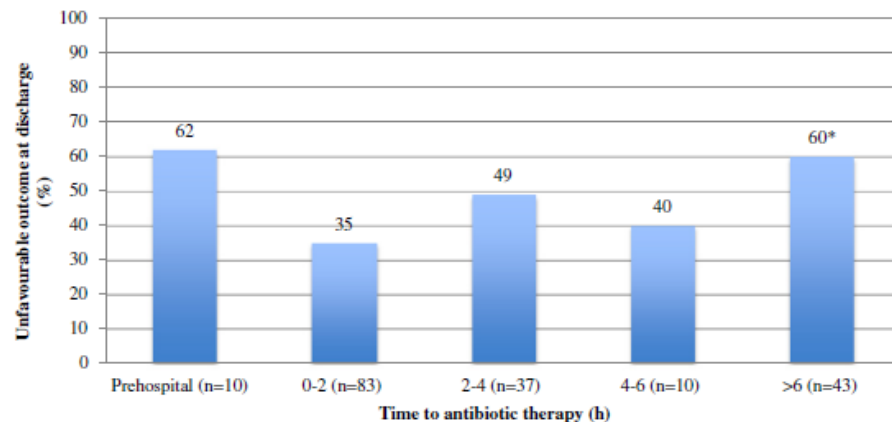
Time to antibiotic therapy and outcome in bacterial meningitis: a Danish population-based cohort study

Jacob Bodilsen^{1,2*}, Michael Dalager-Pedersen¹, Henrik Carl Schönheyder^{3,4} and Henrik

a



b



Gnojni meningitis - zdravljenje

ORIGINAL ARTICLE

ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis

D. van de Beek¹, C. Cabellos², O. Dzunpova³, S. Esposito⁴, M. Klein⁵, A. T. Kloek¹, S. L. Leib⁶, B. Mourvillier⁷, C. Ostergaard⁸, P. Pagliano⁹, H. W. Pfister⁵, R. C. Read¹⁰, O. Resat Sipahi¹¹ and M. C. Brouwer¹, for the ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB)

Keywords: Antibiotic, bacterial meningitis, ESCMID, guideline, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*

Original Submission: 10 December 2015; **Accepted:** 11 January 2016

Editor: D. Raoult

Article published online: 7 April 2016

- **Antibiotik v eni uri po sprejemu**
- **Glukokortikoid do 4 ure po prvem i.v. odmerku antibiotika**

Gnojni meningitis - zdravljenje

Tabela 8.3. Priporočila za izkustveno zdravljenje bolnikov z gnojnim meningitisom.

Starost	Antibiotik	Odmerek	Trajanje zdravljenja
<1 mesec	cefotaksim ali	100-150 mg/kg/dan	10-21 dni ¹
	ceftriakson	50 mg/kg/dan	
	+ ampicilin	100-300 mg/kg/dan	
1 mesec-50 let	cefotaksim ali	2g/4h ²	7-14 dni ¹
	ceftriakson	2g/12h ²	
	± vankomicin ³	500-750 mg/6h ²	
>50 let, oslabljena imunost	cefotaksim ali	2g/4h	7-21 dni ¹
	ceftriakson	2g/12h	
	+ ampicilin	2g/4h	
	± vankomicin ³	500-750 mg/6h	
Po poškodbi glave	cefotaksim ali	2g/4h ²	14 dni
	ceftriakson	2g/12h ²	
	+ kloksacilin	2g/4h ²	
Po nevrokirurškem posegu, bolnišnična okužba	cefepim ali	2g/8h ²	14 dni
	meropenem	2g/8h ²	
	+ vankomicin	500-750 mg/6h ²	

Gnojni meningitis - zdravljenje

Mikroorganizem	Antibiotik
Streptococcus pneumoniae penicilin G (MIC < 0.1 µg/mL) penicilin (MIC > 0.1 µg/mL) cefalosporini (MIC ≥ 2 µg/mL)	penicilin G ; kloramfenikol cefotaksim ali ceftriakson vankomicin + rifampicin; linezolid vancomycin + cefotaksim ali ceftriakson, rifampicin + cefotaksim ali ceftriakson
Neisseria meningitidis penicillin (MIC < 0.1 µg/mL) Penicillin (MIC 0.1 µg/mL)	penicilin G cefotaksim ali ceftriakson ; kloramfenikol
Listeria monocytogenes	ampicilin ; TMP/SMX, meropenem; linezolid
Haemophilus influenzae beta laktamaza neg. beta laktamaza poz.	ampicilin ; kloramfenikol cefotaksim ali ceftriakson ; kloramfenikol
Staphylococcus aureus meticilin občutljiv MRSA vankomicin (MIC > 2.0 µg/mL)	flukloksacilin vankomicin linezolid; TMP/SMX; daptomicin



Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila

Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike – Slovenija 2017

Streptococcus pneumoniae - občutljivost za betalaktamske antibiotike

Antibiotik	% S	% I	% R	Število prvih izolatov
Penicilin i.v., meningitis	84,8	/	15,2	1648
Penicilin oralno, ne-meningitis	84,8	/	15,2	1648
Penicilin i. v., ne-meningitis ^(Op.1)	84,8	14,9	0,4	1648
Ampicilin ^(Op.2)	95,1	4,5	0,3	1648
Cefotaksim	98,4	1,4	0,2	1648

Občutljivost / odpornost pri različnih odmerkih penicilina ^(Op.1)	Delež izolatov
Občutljivost za oralni penicilin ali i.v. penicilin v odmerku 1 milijon IE x 4 (MIK ≤ 0,06 mg / L)	84,8
Občutljivost za i.v. penicilin v odmerku 2 milijona IE x 4 (MIK ≤ 0,5 mg / L)	95,2
Občutljivost za i.v. penicilin v odmerku 4 milijone IE x 4 ali 2 milijona IE x 6 (MIK ≤ 1 mg / L)	98,2
Občutljivost za i.v. penicilin v odmerku 4 milijone IE x 6 (MIK ≤ 2 mg / L)	99,6
Odpornost proti i.v. penicilinu ne glede na odmerek. (MIK >2 mg / L)	0,4

Odmerki protimikrobnih zdravil za intraventrikularno odmerjanje

Antibiotik	Odmerek na 24 h mg
Vankomicin	5–20 ^a
Gentamicin	1–8 ^b
Tobramicin	5–20
Amikacin	5–50 ^c
Polimiksin B	5 ^d
Kolistin	10
Teikoplanin	5–40 ^e

^a V večini raziskav 10 ali 20mg

^c Običajni odmerek 30 mg

^e Odmerek na 48 do 72 h.

^b Odmerek za otroke 1–2 mg in za odrasle 4–8 mg.

^d Odmerek za otroke 2 mg.

Gnojni meningitis - zdravljenje

Preživetje bakterij po uvedbi atb

- *N. meningitidis*: 15 min (do 2 h)
- *S. pneumoniae*: 4,3 h (do 10 h)
- GBS: 8 h

Kanegaye JT, et al. Pediatrics 2001; 108: 1169-74.

Gnojni meningitis – čas zdravljenja

Three days of intravenous benzyl penicillin treatment of meningococcal disease in adults.

Ellis-Pegler R, et al. Clin Infect Dis. 2003;37:658-62.

Short versus long duration of antibiotic therapy for bacterial meningitis: a meta-analysis of randomised controlled trials in children.

Karageorgopoulos DE, et al. Arch Dis Child 2009;94:607–14.

5 versus 10 days of treatment with ceftriaxone for bacterial meningitis in children: a double-blind randomised equivalence study.

Molyneux E, et al. Lancet 2011;377:1837–45.

Gnojni meningitis – čas zdravljenja

- **S. pneumoniae = 10 do 14 dni**
- **N. meningitidis = 7 dni**
- **L. monocytogenes = 21dni**
- **H. Influenzae = 7 do 10 dni**
- **GBS in po Gramu neg. bacili = 14 do 21 dni**
- **S. aureus = 14 dni**
- **kultura neg. mgt = 14 dni?**