



Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonlarının Tedavisinde Güncel Durum

Dr. Yusuf Emrah EYİ



SSS Enfeksiyonları

- Menenjit
- Ensefalit
- Menengoensefalit
- Beyin absesi
- Subdural ampiyem
- Epidural abse

Etkene göre:

- Bakteriyel
- Viral
- Fungal
- Diğer: Riketsia, spiroket, protozoa...

Süreye göre:

- Akut
- Subakut
- Kronik



- Bakteriyel menenjit erken tanı ve tedavi gerektiren tıbbi bir acil!!!
- Tüm tedavi olanaklarına rağmen halen önemli bir mortalite ve morbidite nedeni
 - Mortalite: %5-40
 - Morbidite: %19-30
 - Yaş
 - Coğrafi lokalizasyon
 - Etken organizma



İnsidans:

- Az gelişmiş ülkelerde daha sık
 - Malavi 20 / 100000 (2012)
 - UK 1,4 / 100000 (2004-2011)
- En yüksek insidans 1 yaş altı ve 45-64 yaş arası
- İlaç direnci önemli bir sorun (acil tedaviye direnç)
- Erken ampirik tedavi!!!!

Age	Immunization status	Likely pathogens
< 1 month	Not applicable	Group B <i>Streptococcus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> (neonatal pathogens)
1 - 3 months	Not applicable or one dose of primary immunization	Neonatal pathogens plus <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> type b
3 - 6 months	None More than two doses of primary immunization (with <i>H. influenzae</i> type b-outer membrane protein vaccine)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>H. influenzae</i> type b <i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i>
> 7 months - 5 years	None Primary immunization completed	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>H. influenzae</i> type b <i>S. pneumoniae</i> (non-pneumococcal conjugate vaccine serotypes), <i>N. meningitidis</i>
> 6 - 50 years	Primary immunization completed	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i>
> 50 years	Primary immunization completed	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>

- N.meningitis.....serotipler birlikte salgınlara yol açar
- S.pneumonia.....çok genç ve çok yaşlılarda sık
- H.influenza.....en sık tip B. 2006 sonrası sıklığı azaldı
- S. aureus..... farklı patogeneze
 - Kafa travması/Cerrahi girişim

Bakteriyel menenjit klinik:

- Ateş/ baş ağrısı / değişen mental durum
- Farklı yaş gruplarında değişken
 - *İnfantharda*: ateş, kötü emme, huzursuzluk, kusma
 - *Çocuklarda*: kusma, fotofobi, baş ağrısı, meningeal irritasyon bulguları
 - *Yetişkinler*: çok az kısmı klasik triad



- İspanya' da
- 15-64 yaş ve 64 yaş üzeri 635 hasta
- 64 yaş üzeri hastalarda
 - Ense sertliği
 - Cilt döküntüsü
 - Mental değişiklik



2009-2012

- Ateş yüksekliği %87,5
- Baş ağrısı %80,5
- Ense sertliği %69,8

**bakteriyel-aseptik ayrımında
yetersiz**

- Değişen mental durum %27,7-44,9
- Cilt döküntüsü %1,8- 4,4
- Kerning belirtisi %31,3-40,9
- Lokalize nörolojik bulgular %1,8-5,5

**bakteriyel-aseptik ayrımında daha
başarılı**

- Kusma, huzursuzluk, zayıf emme

Her ikisinde de görülür

Tanı:

- Fizik muayene
- BOS kültürü (*Gold Standart*)
- Organizma için
- AB duyarlılığı için
- BT?
 - Yeni başlangıçlı nöbet
 - KİBAS bulguları
 - Şok
 - İmmünsupresyon
 - SSS hastalık öyküsü
 - Yer kaplayan lezyon bulgusu

MUTLAKA GÖRÜNTÜLEME

• Yeni Belirteçler:

Biomarker	Sensitivity (%)	Specificity (%)
TNF- α	50 – 100	81 – 100
IL-1 β	60 – 97	92 – 100
IL-6	80 – 96	51 – 98
IL-8	81 – 100	76 – 92
IL-12	96	75
Procalcitonin	88 – 100	84 – 96
Lactate	88 – 96	98 – 100
Lipocalin 2	81	93
Neutrophil gelatinase-associated lipocalin	74	100
S100B	91	82
Heparin-binding protein	100	99
Soluble triggering receptor expression on myeloid cells	73	77



- 2010-2015 yılları arası SSS enfeksiyonlarında tedavi literatürleri
 - Neden olan etkenin tespiti
 - Uygun ampirik tedavi
 - Aşının etkisi
 - İlaç direnci olan etkenlerin tespiti
 - Adjuvan tedavinin yararları
 - Nöronal hasarın tespiti



- Tedavide ana etken:

Bakterisidal ajanın

- Kan beyin bariyerine penetrasyonu
- BOS' ta etkin seviyede bulunması

- *Antibiyotik direnci giderek artmasına karşın yeni ilaç gelişimi sınırlı*

Kemoproflaksi:

- *Amaç:* yakın temas olanlarda meningokokal ve Hib menenjit riskini azaltmak

- P.menenjit risk faktörleri:

- Yaş
- Düşük sosyoekonomik durum
- Sigara içimi/maruziyet
- Yakın dönemde hastalık
- Aynı odayı paylaşma
- Endemik alanlara seyahat
- Aspleni

Organism	Risk factors
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Cerebrospinal fluid leak Asplenia Sickle cell disease Cochlear implant HIV infection Immunodeficiency Nephrotic syndrome Diabetes mellitus Otitis, sinusitis Fracture of cribriform plate
<i>Neisseria meningitidis</i>	Complement deficiencies Asplenia Freshmen living in dormitories Outbreaks
<i>Haemophilus influenzae</i> type b	Asplenia Sickle cell disease HIV infection Otitis, sinusitis
<i>Listeria monocytogenes</i>	Immunodeficiency or suppression HIV infection Neonates > 50 years of age Diabetes mellitus Pregnancy Liver disease Malignancy



Kemoproflaksi:

- Yakın Temas:

- ☐ Ev halkı

- ☐ Cinsel temas

- ☐ Seyahat

- ☐ Bakıcılar

- ☐ Sağlıkçılar

- Sekresyonla direkt temas

- Meningokok tanısı alanlarla temas

- 14 gün içinde temas varsa PROFLAKSİ yapılmalı



Kemoproflaksi:

- Aşılama:
 - Aşılı olmayan ev halkı
 - Yakın temaslılar
- *Engellenebilecek bir meningokok subgrupuna ait menenjit ise*
- *Sağlıkçılara meningokok aşısı önerilmiyor!!!*
- *<5 yaş ve asplenili çocuklara günlük penisilin!!!*



Kemoproflaksi:

Organism	Regimen	Dose	Duration
<i>H. influenzae</i> type b	Rifampin*	20 mg/kg once daily (max 600 mg) The dose for infants younger than 1 month is not established	4 days
<i>N. meningitidis</i>	Rifampin*	< 1 month, 5 mg/kg orally every 12 h ≥ 1 month, 10 mg/kg (max 600 mg), orally every 12 h	2 days
	Ceftriaxone	< 15 years 125 mg i.v. or i.m. ≥ 15 years 250 mg i.v. or i.m.	Single dose
	Ciprofloxacin	≥ 1 months, 20 mg/kg (max 500 mg) orally	Single dose
	Azithromycin	10 mg/kg (max 500 mg)	Single dose

Ampirik Tedavi:

- Hızlı/Gecikmemeli
- Hastanın Öyküsü
- Bilinen Hastalıklar
- Risk Faktörleri
- BOS Boyaması
- Toplumdaki AB Direnci

3. Kuşak Sefalosporinler

- *Seftriakson*
- *Sefotaksim*
- *Vankomisin*

Her zaman IV tedavi

*Tan YC, Gill AK, Kim KS. Treatment strategies for central nervous system infections: an update. Expert Opin Pharmacother. 2015 Feb;16(2):187-203.

*Shin SH, Kim KS. Treatment of bacterial meningitis: an update. Expert Opin Pharmacother 2012;13(15):2189-206

Tedavi Zamanlaması:

- 3 saat içinde AB başlanmaması major-bağımsız risk faktörü
- Gecikmede ana etken---- sevkler
- Tanıda gecikmelerde
 - CT/ LP
 - Net bulgular olmayışı

Tedavi Süresi:

- S. Pneumonia 10-14 gün
- H. İnfluenza 7-10 gün
- N.menengitis 5-7 gün
- Diğer Grup B Strep. 14-21 gün
- Gram (-) basiller 14-21 gün

*Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. Lancet Infect Dis 2010;10(1):32-42

**Prasad K, Karlupia N, Kumar A. Treatment of bacterial meningitis: an overview of Cochrane systematic reviews. Respir Med 2009;103(7):945-50



Hastane Öncesi Tedavi:

- Şüpheli!!!
- ✓ LP yapılmayacaksa erken tedavi
- ✓ Meningokok enf ve transfer 90 dk. Uzun olacaksa

*Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. Lancet Infect Dis 2010;10(1):32-42

**Shin SH, Kim KS. Treatment of bacterial meningitis: an update. Expert Opin Pharmacother 2012;13(15):2189-206



Tedavi:

Age	Antimicrobial treatment (dosage)
< 1 month	Ampicillin (50 - 75 mg/kg every 6 - 8 h) plus gentamicin (2.5 mg/kg every 12 h) (or cefotaxime, 50 mg/kg every 6 - 8 h, can be used in the setting of suspected Gram-negative bacilli)
1 - 3 months	Ampicillin (75 mg/kg every 6 h) plus cefotaxime (50 mg/kg every 6 - 8 h) or ceftriaxone (50 mg/kg every 12 h) (or vancomycin, 20 mg/kg every 6 h, can be added in the setting of suspected pneumococcal meningitis, e.g., positive Gram stain)
3 months - 5 years	Cefotaxime (50 - 75 mg/kg every 6 - 8 h, max. dose 12 g/day) or ceftriaxone (50 mg/kg every 12 h, max. dose 4 g/day) plus vancomycin (20 mg/kg every 6 - 8 h, max. dose 2 g/day) (or rifampin, 10 mg/kg every 12 h, max. dose 600 mg/day, can be added in the setting of administration of dexamethasone)
6 - 50 years	Cefotaxime (50 - 75 mg/kg every 6 - 8 h, max. dose 12 g/day) or ceftriaxone (50 mg/kg every 12 h, max. dose 4 g/day, 2 g every 12 h, max dose 4 g/day for adults) plus vancomycin (20 mg/kg every 8 - 12 h, max. dose 2 g/day) (or rifampin, 10 mg/kg every 12 h, max. dose 600 mg/day, can be added in the setting of administration of dexamethasone)
> 50 years or immunocompromised	Cefotaxime (50 mg/kg every 6 - 8 h, max. dose 12 g/day) or ceftriaxone (50 mg/kg every 12 h, max. dose 4 g/day, 2 g every 12 h, max dose 4 g/day for adults) plus vancomycin (20 mg/kg every 8, max. dose 2 g/day) plus ampicillin (50 - 100 mg/kg every 6 h, max. dose 12 g/day)

- **Yeni antibiyotikler:**

- Antibiyotik dirençli patojenlerin insidansı



- Penisilin

- Eritromisin

- Trimetoprin

- Sefalosporin

- » Vankomisin



Sefepim:

- 4. jenerasyon
- Gram +/-
- Menenjitte kullanım izni yok ancak randomize kontrollü çalışmalarda sefotaksime eşdeğer ve güvenli!!!!
- *Yüksek dozlarda status eplepticus!!!!*
- seftobiprol ve seftarolin

Stucki A, Cottagnoud M, Acosta F, et al. Evaluation of ceftobiprole activity against a variety of gram-negative pathogens, including *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (beta-lactamase positive and beta-lactamase negative), and *Klebsiella pneumoniae*, in a rabbit meningitis model. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(2):921-5



Meropenem:

- Klinik açıdan önemli patojenlere karşı bakterisidal etkili
- Geniş spektrumlu
- İmipeneme göre daha az nöbet riski
- *Hastane kaynaklı menenjitte vankomisinle beraber*
- *Toplum kaynaklı menenjitte penisilin allerjisinde başlangıç tedavisi*

Daptomisin:

- Gram + etkinlik
- Vankomisine alternatif
- *Daha az SSS penetrasyonu !!!*
- İnflamatuvar reaksiyonu azaltmada
- Kortikal hasarı önlemede
- Nöropsikolojik defektleri azaltmada



*Gerber P, Stucki A, Acosta F, et al. Daptomycin is more efficacious than vancomycin against a methicillinsusceptible Staphylococcus aureus in experimental meningitis. J Antimicrob Chemother 2006;57(4):720-3

**Cottagnoud P, Pfister M, Acosta F, et al. Daptomycin is highly efficacious against penicillin-resistant and penicillin- and quinolone-resistant pneumococci in experimental meningitis. Antimicrob Agents Chemother 2004;48(10):3928-33



Linezolid:

- Gram (+) ve atipik organizmalar
- Vankomisin dirençli SSS enfeksiyonlarının tedavisinde BAŞARILI !!!
- MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde vankomisine göre BAŞARILI!!!
 - *optik nöropati*
 - *periferik nöropati*
 - *kemik iliği supresyonu*



Telavancin:

- Gram + bakterilere karşı bakterisidal etkili bir vankomisin türevi
- Dirençli pnömokokal menenjitte bakterilerin ortadan kaldırılmasında *seftriakson+vankomisin* kombinasyonuna göre daha etkili



Moksifloksasin:

- Mükemmel SSS penetrasyonu
- Gram pozitif bakterilere karşı yüksek aktivite
- E.coli ve L.monocytogenes'e karşı iyi bir aktivite
- S.pneumonia menenjitte *seftriakson +vankomisin* kombinasyonlarına eş değer
 - *Hepatotoksisite*
 - *Dermatolojik yan etkiler*



Tigesiklin:

- Glisisiklin sınıfı semisentetik tetrasiklin türevi
- Çoğu gram + ve - bakteriye karşı geniş spektrumlu etkisi var
- Ancak BOS geçişi yok
- *Sınırlı olgu raporları var.*



Adjuvan Tedavi:

- **Deksametazon:**

- Sağ kalım süresi?

- **Gliserol tedavisi:**

- Mortalite üzerine etkisi yok

- Sağırlığı azaltır

- **Melatonin, Hipotermi, Vitamin B6:???**

*Shin SH, Kim KS. Treatment of bacterial meningitis: an update. Expert Opin Pharmacother 2012;13(15):2189-206

**Ajdukiewicz KM, Cartwright KE, Scarborough M, et al. Glycerol adjuvant therapy in adults with bacterial meningitis in a high HIV seroprevalence setting in Malawi: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis 2011;11(4):293-300



- **SSS enfeksiyonlarında**

- Erken tanı

- Ampirik tedavi

- Uygun AB seçimi

- Meningokok/Hib Menenjit profilaksisi



TEŞEKKÜRLER!!!