

Terapia delle Meningiti Batteriche: lo stato dell'arte

Franco Paradisi

Divisione Malattie Infettive

Università di Firenze

LE PREMESSE DELLA TERAPIA

COSA E' CAMBIATO IN 30 ANNI?

- I PATOGENI
- LE RESISTENZE BATTERICHE
- GLI ANTIBIOTICI

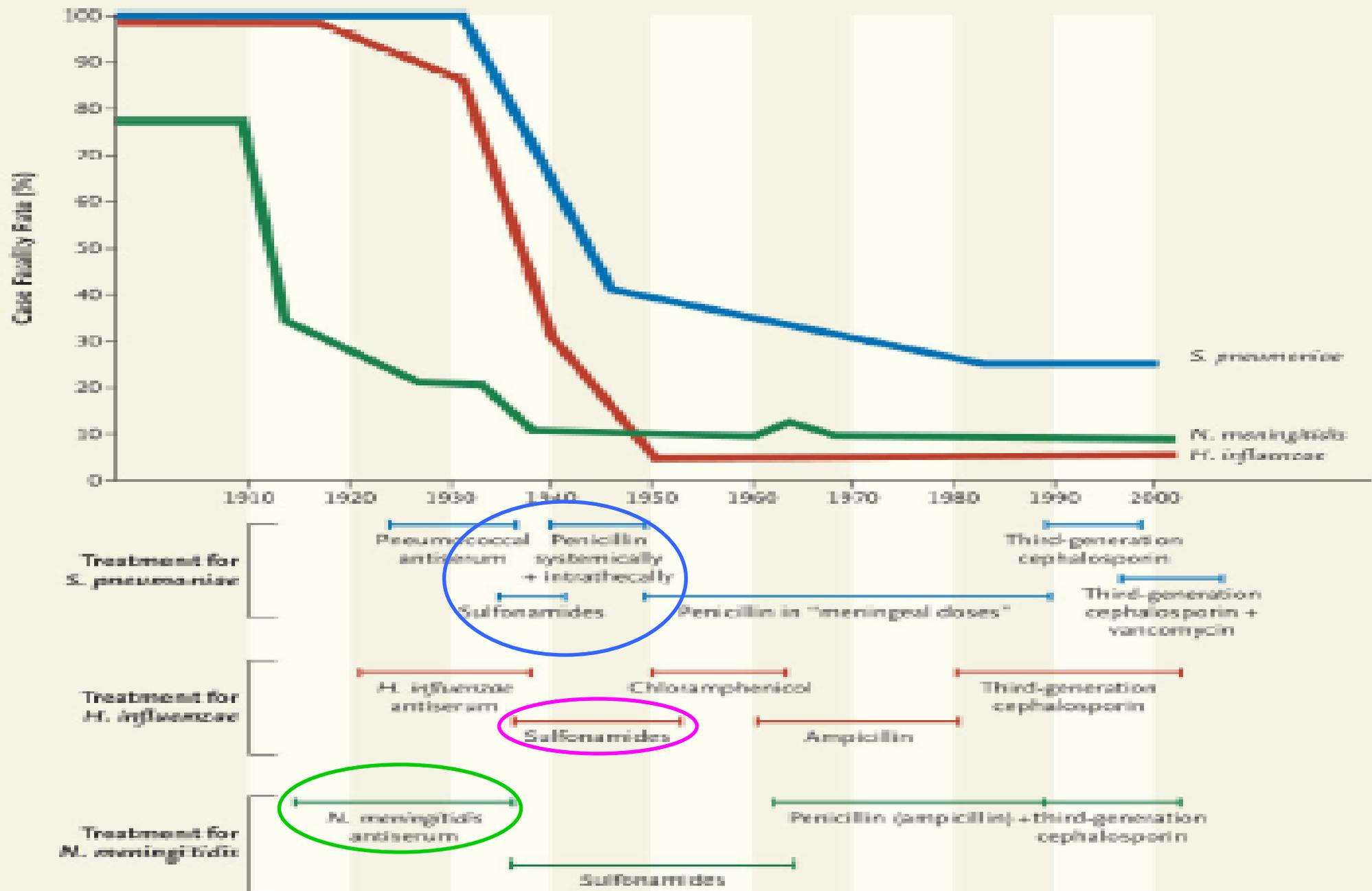
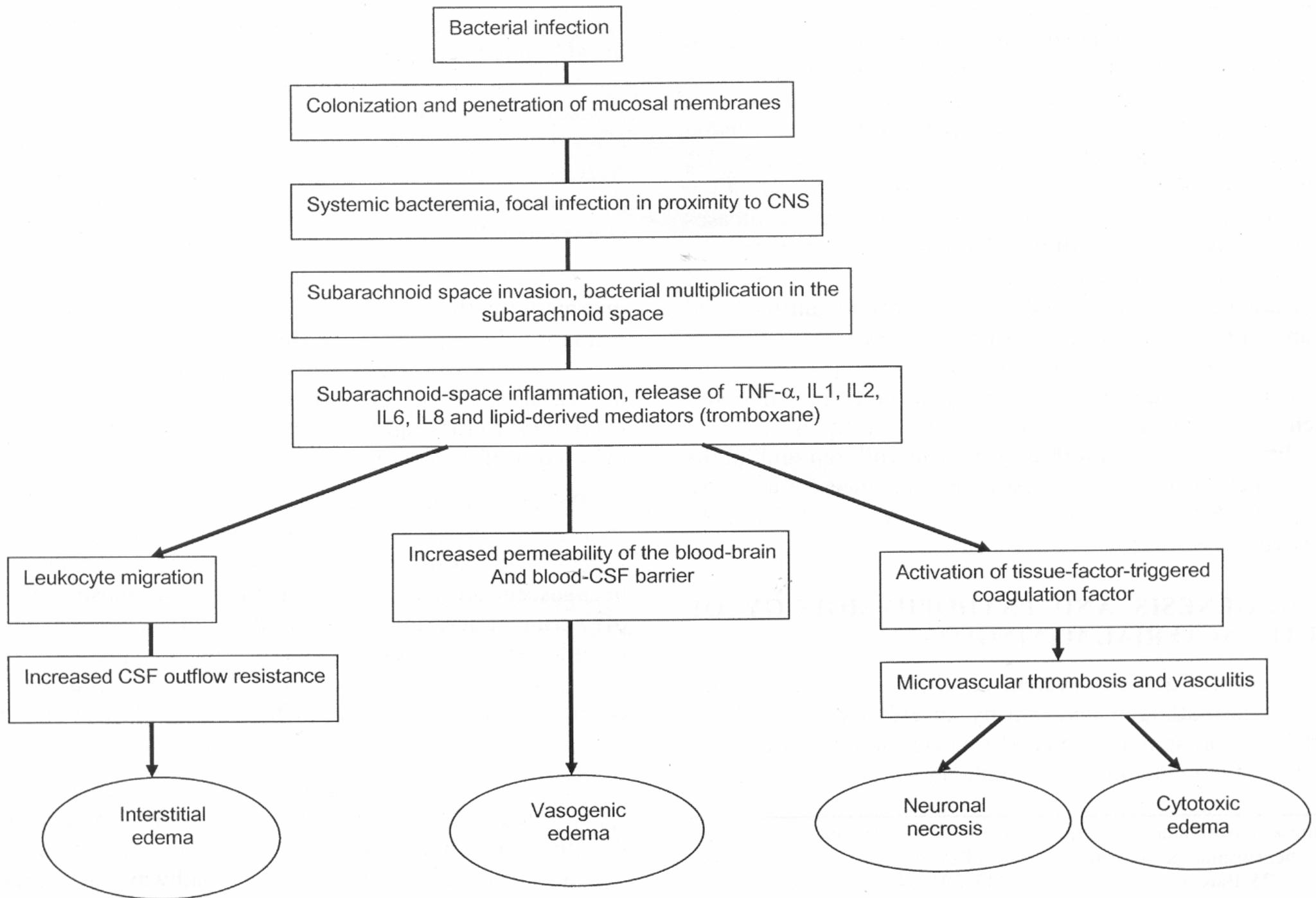


Figure. Mortality Rates Associated with Community -Acquired Bacterial Meningitis over the Past 90 Years.



MENINGITE BATTERICA

Principi di terapia antibiotica

Meningite batterica = infezione in un'area senza difese: anticorpi e complemento sono spesso assenti dal liquor →

fagocitosi inefficiente →

rapida moltiplicazione batterica →

necessità di antibiotici battericidi, ossia presenti in concentrazioni liquorali almeno $>10-30$ volte la MBC

MENINGITE BATTERICA

Precocità della terapia e mortalità

- Principali predittori di mortalità
 - Gravi alterazioni mentali ($p=0,001$)
 - Inizio terapia >6 ore dall'ospedalizzazione ($p=0,002$)
- Sequenze d'intervento più comuni
 - Terapia antibiotica → TC cranio → Rachicentesi (32,4%)
 - TC cranio → Rachicentesi → Terapia antibiotica (21,6%)

LETALITA' E RITARDO TERAPIA

- USA 3.0 CASI/100.000 ABITANTI
- Letalità 21%

- BRASILE (SALVADOR) 45.8 CASI/100.000 ABITANTI
- Letalità 39%

MENINGITE BATTERICA

Principi di terapia antibiotica

Ritardo terapeutico = prognosi peggiore.

- Effettuare immediata rachicentesi e terapia empirica
- TC cranio prima della rachicentesi solo in caso di coma, papilledema o segni neurologici focali.

MENINGITE BATTERICA

Principi di terapia antibiotica

TC cranio precedente la rachicentesi

- 3 emocolture
- iniziare una terapia antibiotica empirica
- l'inizio della terapia 1-2 ore prima della rachicentesi non riduce la sensibilità diagnostica della coltura del liquor se associata ad emocolture e a ricerca degli antigeni

FATTORI CHE AUMENTANO LA PENETRAZIONE DEGLI ANTIBIOTICI NEL LIQUOR

- Alterata permeabilità della barriera emato-encefalica
- Elevata liposolubilità
- Basso peso molecolare e struttura semplice
- Basso grado di ionizzazione
- Basso legame farmaco-proteico (?)

PENETRAZIONE DEGLI ANTIBIOTICI NEL LIQUOR

Antibiotico	Meningi indenni	Meningi flogosate	Antibiotico	Meningi indenni	Meningi flogosate
Aminoglicosidi	-	+	Fluorchinoloni	+	++
Anfotericina B	-	+	Fosfomicina	++	++++
Aztreonam	+	+++	Glicopeptidi	-	+
Carbapenemi	+	+++	Isoniazide	++	++++
Cefalosporine 1	+	+	Lincosamidi	-	+
Cefalosporine 2	+	++	Macrolidi	-	+
Cefalosporine 3	+	+++	Metronidazolo	++	++++
Cicloserina	+++	++++	Penicilline	+	+++
Cloramfenicolo	+++	++++	Rifampicina	++	+++
Etambutolo	+	++	Sulfamidici	+++	+++
Flucitosina	++	+++	Tetraciclina	+	++
Fluconazolo	++	++++	Trimetoprim	+++	+++

LE DIVERSE POSSIBILITA'

- Batterioscopico negativo
- Batterioscopico positivo
- Identificazione del patogeno

MENINGITE BATTERICA

Terapia empirica iniziale (o esame batterioscopico non diagnostico)

<u>Paziente</u>	<u>Etiologia probabile</u>	<u>Antibiotici</u>
<1 mese	S.agalactiae, E.coli, L.monocytogenes	Ampicillina+cefalosporina III generazione
1-23 mesi	N.meningitidis, S.pneu- moniae, H.influenzae	Cefalosporina III generazione + vancomicina
2-50 anni	S.pneumoniae, N.meningitidis	Cefalosporina III generazione + vancomicina
>50 anni, immunodepresso Trauma cranico, neurochirurgia, shunt liquorale	S.pneumoniae, L.mono- cytogenes, bacilli gram- Stafilococchi, bacilli gram-, S.pneumoniae	Ampicillina+cefalosporina III generaz. + vancomicina Vancomicina+ceftazidime (o cefepime o meropenem)

MENINGITE BATTERICA

Terapia dopo esame batterioscopico

I scelta

Alternativa

Cocchi gram ⁺	Cefalosporina 3G + Vancomicina <u>±</u> Rifampicina*	Meropenem, Fluorochinolone
Cocchi gram ⁻	Cefalosporina 3G	Penicillina G(?), Cloramfenicolo
Bacilli gram ⁺	Ampicillina <u>±</u> Gentamicina	Cotrimossazolo
Bacilli gram ⁻	Cefalosporina 3G	Cefepime, Mer, Ciprofloxacina

*Pazienti trattati con desametasone

TERAPIA DELLA MENINGITE DA *Streptococcus pneumoniae*

- MIC <0,1 mg/L: Penicillina G 24 mU
- MIC 0,1-1 mg/L: Ceftriaxone 2 g x 2 oppure Cefotaxime 2 g x 4
- MIC >1 mg/L: come sopra + Vancomicina 500 mg x 4 \pm Rifampicina 600 mg/die

Tunkel et al, CID 2004, 39: 1267-84

TERAPIA DELLA MENINGITE DA *Streptococcus pneumoniae* Problemi

- Gli steroidi riducono la penetrazione della vancomicina nel liquor nell'adulto →
- non associare il desametasone. Se necessario, aggiungere rifampicina (600 mg/die) oppure effettuare monoterapia con meropenem 2 g x 3
- Nei bambini, normale penetrazione di vancomicina per contemporanea somministrazione di steroidi

TERAPIA DELLA MENINGITE DA *Streptococcus pneumoniae*

In soggetti allergici alle β -lattamine:

- MIC \leq 1 mg/L: Cloramfenicolo 1-1,5 g (bambini, 12,5-25 mg/kg; neonati, 6,25 mg/kg) x 4
- MIC $>$ 1 mg/L: Gatifloxacina o moxifloxacina 400 mg/die (scarsissime esperienze cliniche!)

TERAPIA DELLA MENINGITE DA *Staphylococcus aureus*

MRSA

- Vancomicina 500 mg x 4 \pm Rifampicina 600 mg/die
- Linezolid 600 mg x 2

MSSA

- Oxacillina 12 g x infusione continua
- Vancomicina 500 mg x 4 \pm Rifampicina 600 mg/die

Tunkel et al, CID 2004, 39: 1267-84

TERAPIA DELLA MENINGITE DA STREPTOCOCCI DI GRUPPO B (Bambini)

Ampicillina 50 mg/kg x infusione continua

±

Gentamicina 1,7 mg/kg ogni 8 ore

Per allergia alle β -lattamine:

Vancomicina 15 mg/kg ogni 6 ore

TERAPIA DELLA MENINGITE DA *Neisseria meningitidis*

- Penicillina G 24 mU (bambini, 0,3 mU/kg) x infusione (?)
- Ceftriaxone 2 g x 2 (bambini, 40-50 mg/kg) x infusione
- Cefotaxime 8 g (bambini, 75 mg/kg) x infusione

Per allergia alle beta-lattamine:

Cloramfenicolo 1-1,5 g (bambini, 12,5-25 mg/kg; neonati, 6,25 mg/kg) ogni 6 ore

TERAPIA DELLA MENINGITE DA *Listeria monocytogenes*

Ampicillina 12 g (bambini, 50 mg/kg) x infusione

±

Gentamicina 1,7 mg/kg ogni 8 ore

Per allergia alle β -lattamine:

Cotrimossazolo 30 mg/kg ogni 8 ore

Tunkel et al, CID 2004, 39: 1267-84

TERAPIA DELLA MENINGITE DA *Haemophilus influenzae*

- Ceftriaxone 4 g (bambini, 40-50 mg/kg)x infusione
- Cefotaxime 8 g (bambini, 75 mg/kg)x infusione

Per allergia alle β -lattamine:

Cloramfenicolo 1-1,5 g (bambini, 12,5-25 mg/kg;
neonati, 6,25 mg/kg) ogni 6 ore

TERAPIA DELLA MENINGITE DA *Enterobacteriaceae*

- Ceftriaxone 4 (bambini, 40-50 mg/kg) x infusione
- Cefotaxime 8 (bambini, 75 mg/kg)x infusione

Per allergia alle β -lattamine:

- Ciprofloxacina 400 mg ogni 8 ore
- Cotrimossazolo 30 mg/kg ogni 8 ore

TERAPIA DELLA MENINGITE DA *Pseudomonas aeruginosa*

Ceftazidime o cefepime o meropenem 8 g (bambini, 50 mg/kg) x infusione

+

Amikacina 5 mg/kg (bambini, 30 mg/kg) ogni 8 ore

Per allergia alle β -lattamine:

Ciprofloxacina 400 mg ogni 8 ore + Amikacina

Tunkel et al, CID 2004, 39: 1267-84

MENINGITE BATTERICA

Durata della terapia antibiotica

- *N.meningitidis, H.influenzae* : 7 giorni
- *Streptococcus pneumoniae*: 10-14 giorni
- Streptococchi di gruppo B: 14-21 giorni
- Bacilli enterici gram-negativi: 21 giorni
- *Listeria monocytogenes*: ≥ 21 giorni

Criteri per il proseguimento della terapia antibiotica a domicilio

- Paziente afebrile, clinicamente stabile o migliorato
- Non segni neurologici focali o convulsioni
- Disponibilità di (e *compliance* a) progetti OPAT
- Possibilità di visite mediche e/o infermieristiche, esami di laboratorio
- Non solitudine, tossicodipendenza od alcolismo
- Domicilio sicuro e comodo (telefono, frigorifero)

I FALLIMENTI

NELLA MENINGITE BATTERICA VI SONO RISTRETTISSIMI SPAZI PER I FALLIMENTI TERAPEUTICI

MENINGITE PNEUMOCOCCICA

Fallimenti terapeutici con vancomicina

- Dosaggio inadeguato
 - Standard: 2 g/die (15 mg/kg x 4 in età pediatrica)
- Contemporanea somministrazione di desametasone
 - Raddoppiare il dosaggio giornaliero di vancomicina nell'adulto?
 - Associare rifampicina?
- Tolleranza

MENINGITE PNEUMOCOCCICA

Fallimenti terapeutici con vancomicina

DESAMETASONE (nell'uomo)

- In età pediatrica, vancomicina (penetrazione liquorale = 20%) 15 mg/kg x 4 potenzia ($p < 0,05$) il *killing* liquorale di ceftriaxone verso *stipiti* con resistenza intermedia o piena Klugman et al, AAC 1995, 39: 1988-92
- Nell'adulto (7,5 mg/kg x 4), insuccessi clinici in 4/10 pazienti (con ceftriaxone 0/15, $p = 0,04$) con *stipiti* sensibili Gudiol et al, 30th ICAAC, 1990; Viladrich et al, AAC 1991, 35: 2467-72

MENINGITE PNEUMOCOCCICA

Fallimenti terapeutici con vancomicina

TOLLERANZA

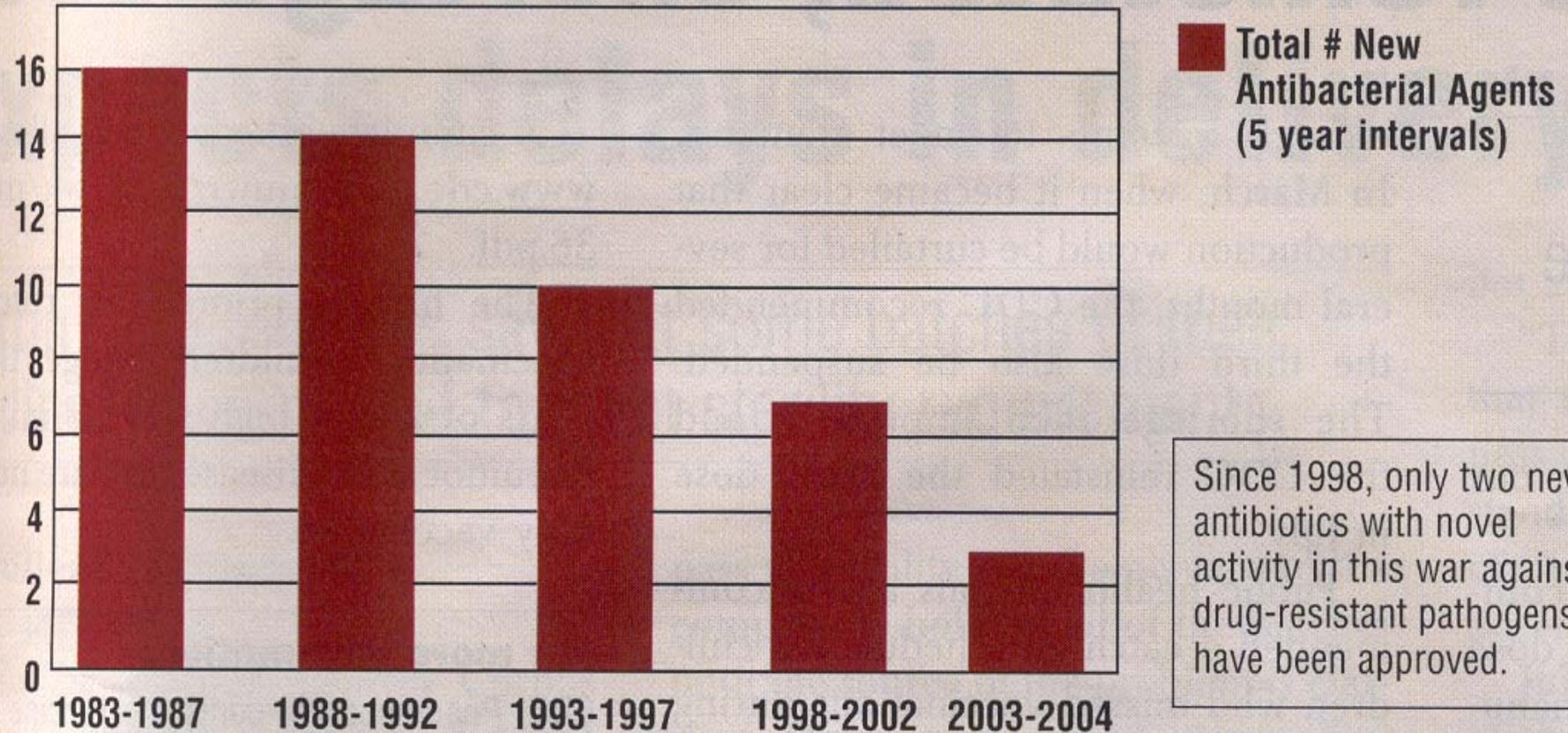
- Capacità dei batteri di sopravvivere in presenza di vancomicina, senza riprodursi né lisarsi (alto rapporto MBC/MIC)
- Sierotipo 9V
- 1^a caratterizzazione: [Novak et al, 38th ICAAC, 1998](#)
- 1^o isolamento liquorale: [McCullers et al, JID 2000, 181: 369-73](#) (ceppo Tupelo)
- Possibile causa di fallimenti terapeutici
- Possibile precursore per l'acquisizione di resistenza
- Prevalenza su 116 stipiti ematici/nasofaringei: 2,6% (3 stipiti penicillino-resistenti, sierotipo 9V) [Normark et al, CID 2001, 32: 552-8](#)

MENINGITE BATTERICA

Antibiotici più recenti e nuovi

- Cefalosporine di IV generazione (cefepime)
- Carbapenemi (meropenem)
- Fluorochinoloni antipneumococcici
- Streptogramine (quinupristin/dalfopristin)
- Oxazolidinoni (linezolid)
- Glicopeptidi (oritavancina)

Chart 2: Antibacterial Agents Approved, 1983-2004



Cefepime vs. cefalosporine 3^a in bambini con meningite batterica

- Efficacia clinica: 75% vs. 78% (p=0,7)
- Sequele neurologiche: 12% vs. 12%
- Eradicazione microbiologica
 - *H.influenzae*: 96% vs. 98% (p=0,47)
 - *N.meningitidis*: 95% vs. 95%
 - *S.pneumoniae*: 94% vs. 89% (p=0,58)
- Tossicità farmacologica: 18% vs. 23% (p=0,73)

Meropenem vs. cefalosporine 3^a in 56 adulti con meningite batterica

- Efficacia clinica: 100% vs. 77% ($p=0,021$)
- Sequele neurologiche: 13% vs. 18% ($p=0,47$)
- Deficit uditivi: 39% vs. 32% ($p=0,78$)
- Morte (non correlata): 13% vs. 4% ($p=0,32$)
- Eradicazione microbiologica: 100% vs. 95% ($p=0,46$)
- Tossicità farmacologica: 29% vs. 21% ($p=0,75$)

Meropenem vs. cefotaxime in 448 bambini con meningite batterica

- Efficacia clinica: 99% vs. 96% (p=0,18)
- Sequele neurologiche: 30% vs. 20% (p=0,054)
- Deficit uditivi: 23% vs. 21% (p=0,74)
- Morte: 1% vs. 4% (p=0,18)
- Eradicazione microbiologica: 100% vs. 100%
- Tossicità farmacologica: 11% vs. 11%

Klugman et al, AAC 1995, 39: 1140-6

Odio et al, PIDJ 1999, 18: 581-90

MENINGITE BATTERICA

Fallimenti con meropenem

- Forma da *P.aeruginosa* dopo anestesia spinale per TURP: 2 recidive in 2 mesi dopo terapia corretta per dose (2 g x 3) e durata (21 e 32 giorni) → MIC da 2 a 8 mg/L → successo con ceftazidime [Esen et al, J Chemother 2002, 14: 535-6](#)
- Forma da PRP in lattante: fallimento con cefotaxime e poi con meropenem a piene dosi (ambedue attivi *in vitro*: tolleranza!) → successo con vancomicina [Vandecasteele et al, EJCMID 2001, 20: 751-2](#)
- Forma da *Acinetobacter* dopo drenaggio ventricolare esterno: persistenza dopo 2 cicli terapeutici con MIC da <1 a >32 mg/L → morte [Nunez et al, Scand J Infect Dis 1998, 30: 421-3](#)

MIC₉₀ (in mg/L) di fluorochinoloni verso patogeni meningei

	<i>H.influenzae</i>	<i>S.pneumoniae</i>
Ciprofloxacina	0,016	2
Clinafloxacina	0,008	0,125
Gemifloxacina	0,016	0,125
Grepafoxacina	0,06	1
Moxifloxacina	0,06	0,25
Ofloxacina	0,03	2
Sparfloxacina	0,016	0,5
Tosufloxacina	0,03	0,5
Trovafloxacina	0,03	0,125

Penetrazione (%) di fluorochinoloni nel liquor a meningi infiammate

	Coniglio	Uomo
Ciprofloxacina	15-27,5	6-37
Ofloxacina	20	28-87
Pefloxacina	46-51	52-58
Trovafloxacina	19-27	22
Gatifloxacina	46-56	-
Moxifloxacina	38-81	-
Gemifloxacina	28-33	-
Rufloxacina	-	72-84

MENINGITE BATTERICA

Quinupristin/dalfopristin e VREF - Successi

- Meningite in ventricolostomia: Q/D e.v. (7,5 mg/kg x 3) + intraventricolare (2 mg/die) per 14 giorni
Williamson et al, Clin Neurol Neurosurg 2002, 104: 54-6
- Ventricolite: Q/D e.v. (7,5 mg/kg x 3) + intratecale (2 mg/die)
Garey et al, Pharmacotherapy 2001, 21: 748-50
- 3 infezioni di *shunt* V-P: Q/D e.v. (7,5 mg/kg x 3) + intratecale od intraventricolare (1-2 mg/die) per 10-33 giorni
Nachman et al, 38th ICAAC, 1998
- Meningite batteriemia neonatale: Q/D e.v. 2,5 mg/kg x 3 per 13 giorni
Gransden et al, Arch Dis Child 1998, 78: F235-6

MENINGITE BATTERICA

Quinupristin/dalfopristin e VREF - Fallimenti

- Meningite batteriémica: Q/D e.v. 7,5 mg/kg x 3 per 22 giorni
Dever et al, Microb Drug Resist 1996, 2: 407-13
- Meningite batteriémica: Q/D e.v. 7,5 mg/kg x 3 per 12 giorni
Koc et al, Bone Marrow Transplant 1998, 22: 207-9
- Meningite: Q/D e.v. 7,5 mg/kg x 3 + intratecale 2 mg
(passato a via intraventricolare 5 mg + linezolid e.v. per
resistenza borderline a Q/D) Tan et al, J Infect 2000, 41: 95-7

MENINGITE BATTERICA

Successi con linezolid

- 4 meningiti non batteriemiche: 600 mg x 2 per 3-6 settimane
Shaikh et al, Scand J Infect Dis 2001, 33: 375-9;
Hachem et al, EJCMI 2001, 20: 432-4; Zeana et al, CID 2001, 33: 477-82;
Steinmetz et al, Crit Care Med 2001, 29: 2383-5
- 1 infezione di shunt V-P da MRSE multiresistente (+ ipersensibilità ai glicopeptidi): 600 mg x 2 per 32 giorni
Gill et al, J Infect 2002, 45: 129-32
- 4 meningiti e 1 ventricolite da cocchi gram⁺ (2 MRSE, 1 MRSA, 1 pneumococco, 1 coltura negativa): 600 mg x 2 per una media di 20 giorni
Villani et al, AAC 2002, 46: 936-7

MENINGITE BATTERICA

Oritavancina

Efficacia nella meningite pneumococcica del coniglio

- Quanto ceftriaxone nei casi penicillino-sensibili

Gerber et al, AAC 2001, 45: 2169-72

- Da sola od in associazione con ceftriaxone e desametasone nei casi cefalosporino-resistenti

Cabellos et al, AAC 2003, 47: 1907-11

MENINGITE BATTERICA

Terapia steroidea

RAZIONALE

- La lisi batterica (e conseguente rilascio di peptidoglicano, acido teicoico, endotossina) indotta dalla terapia antibiotica:
 1. stimola la produzione di citochine proinfiammatorie (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, PAF, TNF- α) e di altri mediatori (ossido nitrico, trombossano)
 2. determina flogosi dello spazio subaracnoideo, edema cerebrale, vasculite cerebrale e, in ultimo, danno neuronale
- Il danno indotto dalla risposta infiammatoria è maggiore degli effetti diretti del patogeno in causa

Täuber et al, JID 1985, 151: 528-34

Waage et al, J Exp Med 1989, 170: 1859-67

GLI STUDI OLANDESI

MENINGITE BATTERICA

Terapia steroidea

- 1^a meta-analisi di studi sulla meningite nei bambini
 - Effetto benefico del desametasone sui deficit uditivi gravi conseguenti alla meningite da *H.influenzae* tipo b

Havens et al, Am J Dis Child 1989, 143: 1051-5



- Raccomandazione all'uso del desametasone nella meningite da *H.influenzae* tipo b in età pediatrica

American Academy of Pediatrics, Pediatrics 1990, 86: 130-3

MENINGITE BATTERICA

Terapia steroidea

- 2^a meta-analisi di studi sulla meningite nei bambini
 - Effetto benefico del desametasone (purché iniziato prima od insieme agli antibiotici) sui deficit uditivi gravi conseguenti alla meningite pneumococcica

McIntyre et al, JAMA 1997, 278: 925-31



- La terapia steroidea della meningite pneumococcica in età pediatrica può essere considerata pesando rischi e benefici

American Academy of Pediatrics, Red Book 2003

MENINGITE BATTERICA

Terapia steroidea

- Prognosi (misurata secondo la Glasgow Outcome Scale) migliore in tutte le forme ($p=0,03$) ed in quelle pneumococciche gravi ($p=0,006$) trattate con desametasone
- Mortalità inferiore in tutte le forme ($p=0,04$) ed in quelle pneumococciche ($p=0,02$) trattate con desametasone
- Non differenze nelle forme meningococciche, da altri microrganismi ed a coltura negativa

MENINGITE BATTERICA

Terapia steroidea

- Non differenze per esito in sequele neurologiche (afasia, paralisi di nervi cranici, monoparesi, emiparesi, atassia grave) e sordità con qualsiasi eziologia
- Minor incidenza di turbe della coscienza ($p=0,002$), convulsioni ($p=0,04$) ed insufficienza cardiorespiratoria ($p=0,02$) nelle forme trattate con desametasone
- Non differenze nell'incidenza di reazioni avverse (sanguinamento gastrointestinale, iperglicemia)

de Gans et al, NEJM 2002, 347: 1549-56

MENINGITE BATTERICA

Terapia steroidea

- Mortalità inferiore in tutti i pazienti ($p=0,03$) ed in quelli adulti ($p=0,008$) trattati con desametasone
- Mortalità inferiore nelle forme pneumococciche ($p=0,0002$) ed in quelle diverse da *H.influenzae* ($p=0,03$) trattate con desametasone
- Mortalità significativamente inferiore nelle forme trattate con desametasone prima o contemporaneamente agli antibiotici rispetto a dopo gli antibiotici (test statistico non citato)
- Non differenze nell'incidenza di sequele neurologiche a breve ($p=0,13$) e lungo ($p=0,07$) termine

MENINGITE BATTERICA

Terapia steroidea

- Incidenza di grave deficit uditivo inferiore in tutti i pazienti ($p=0,0001$) ed in quelli pediatrici ($p=0,00001$) trattati con desametasone
- Incidenza di grave deficit uditivo inferiore ($p=0,02$) nei pazienti pediatrici con eziologia diversa da *H.influenzae* trattati con desametasone
- Non differenze nell'incidenza di reazioni avverse (sanguinamento gastrointestinale, iperglicemia) ($p=0,47$)

MENINGITE BATTERICA

Terapia steroidea

I due studi olandesi suggeriscono la terapia steroidea in tutte le meningiti batteriche, dell'adulto e del bambino

● Inizio

- Prima (15-20') od insieme alla 1^a dose di antibiotico

● Dosaggio

- Desametasone 0,6 mg/kg/die in 4 dosi refratte

● Durata

- 2-4 giorni

LA VOCE DEGLI ALTRI

MENINGITE BATTERICA

Terapia steroidea

L'Infectious Diseases Society of America sostiene:

- “La terapia steroidea dovrebbe essere raccomandata ai soli pazienti con provata o sospetta meningite pneumococcica”
- “I dati sono inconcludenti per raccomandarne l'uso nelle meningiti da altri batteri, sebbene alcune Autorità lo consiglino comunque”

Tunkel et al, CID 2004, 39: 1267-84

MENINGITE BATTERICA

Terapia steroidea

Non somministrare comunque steroidi in pazienti:

- già in terapia antibiotica (la prognosi non è migliore)
- con shock settico
- trattati con sola vancomicina (a meno di associare rifampicina \pm cefalosporina di III generazione)

IL FUTURO

QUACOSA DI DIVERSO DALLA SOLA
TERAPIA ANTIBIOTICA?

MENINGITE BATTERICA

Inibitori delle metalloproteinasasi di matrice

- BB-94 (batimastat) - meningococco

- ↓ ipertensione endocranica ed alterazioni della BEE

Paul et al, Ann Neurol 1998, 44: 592-600

- GM6001 - pneumococco

- ↓ necrosi corticale

Leib et al, Infect Immun 2000, 68: 615-20

MENINGITE BATTERICA

Inibitori delle metalloproteinasi di matrice e dell'enzima convertente il TNF- α

- BB-1101 - pneumococco

- Miglioramento clinico (\downarrow convulsioni e mortalità), \downarrow necrosi corticale ed apoptosi ippocampale

Leib et al, Brain 2001, 124: 1734-42

- TNF484 - pneumococco

- \downarrow convulsioni e necrosi corticale

Meli et al, J Neuroimmunol 2004, 151: 6-11

MENINGITE BATTERICA

Inibitori delle caspasi

- N-benzilossi-carbonil-Val-Ala-Asp-fluorometilchetone (z-VAD-fmk) - *pneumococco*
 - ↓ apoptosi ippocampale e pleiocitosi liquorale
Braun et al, Nat Med 1999, 5: 298-302
 - ↓ IL-1 β → ↓ ipertensione endocranica ed alterazioni della BEE → miglioramento clinico
Koedel et al, Ann Neurol 2002, 51: 319-29

MENINGITE BATTERICA

Inibitori della poli(ADP-ribosio)polimerasi

- 3-aminobenzamide

- ↓ TNF- α , lattati e pleiocitosi liquorali - *E.coli*

Park et al, Neurol Res 2001, 23: 410-6

- ↓ IL-1 β , IL-6 e TNF- α → ↓ ipertensione endocranica, alterazioni della BEE e pleiocitosi liquorale - *pneumococco*

Koedel et al, J Cereb Blood Flow Metab 2002, 22: 39-49

MENINGITE BATTERICA

Antiossidanti - 1

- Acido urico (inibitore del perossinitrito) - pneumococco
 - ↓ ipertensione endocranica, alterazioni della BEE e pleiocitosi liquorale Kastenbauer et al, JID 1999, 180: 1164-70
Kastenbauer et al, Eur J Pharmacol 2001, 425: 149-52
- α-fenil-butil-nitrone
 - ↓ necrosi corticale ed ippocampale ed ipoperfusione cerebrale, ↓ intermedi dell'O reattivo – streptococco B
Leib et al, J Clin Invest 1996, 98: 2632-9
 - ↓ necrosi corticale, ↑ necrosi ippocampale - pneumococco
Loeffler et al, JID 2001, 183: 247-52

MENINGITE BATTERICA

Antiossidanti - 2

- N-acetil-L-cisteina - pneumococco

- ↓ edema cerebrale, ipertensione endocranica e pleiocitosi liquorale

Koedel & Pfister, Neurosci Lett 1997, 225: 33-6

- ↓ necrosi corticale

Auer et al, JID 2000, 182: 347-50

- Deferoxamina - pneumococco

- ↓ necrosi corticale

Auer et al, JID 2000, 182: 347-50

MENINGITE BATTERICA

Antiossidanti - 3

- U74389F - pneumococco

- ↓ IL-6, TNF- α e NO → ↓ edema cerebrale, ipertensione endocranica e pleiocitosi liquorale

Lorenzl et al, JID 1995, 172: 113-8

- Trilizad-mesilato - pneumococco

- ↓ necrosi corticale e mortalità

Auer et al, JID 2000, 182: 347-50

MENINGITE BATTERICA

Antagonisti dei neuroaminoacidi eccitatori

- Acido chinurenico (anti-glutammato) - streptococco B
 - ↓ necrosi corticale ed ippocampale

Leib et al, JID 1996, 173: 166-71

MENINGITE BATTERICA

Inibitori dell'endotelina

- Bosentan - pneumococco
 - ↓ necrosi corticale, ripristino normale flusso ematico cerebrale

Pfister et al, Ann Nuerol 2000, 47: 329-35

MENINGITE BATTERICA

Inibitori della molecola d'adesione giunzionale

- Anticorpo monoclonale BV11

- ↓ pleiocitosi liquorale e permeabilità della BEE

Del Maschio et al, J Exp Med 1999, 190: 1351-6

(studio su meningite indotta da citochine)

- non effetti sulla pleiocitosi liquorale

- frammentazione dell'endotelio dei capillari cerebrali

Lechner et al, JID 2000, 182: 978-82

(studio su meningite da *L.monocytogenes*)

MENINGITE BATTERICA

Inibitori della molecola d'adesione intracellulare

- Anticorpo monoclonale ICAM-1 - pneumococco
 - ↓ edema cerebrale, ipertensione endocranica e pleiocitosi liquorale

Weber et al, J Neuroimmunol 1995, 63: 63-8

MENINGITE BATTERICA

Antagonisti della pneumolisina

- Chelanti del calcio (BAPTA-AM) - pneumococco
- Inibitori delle proteinchinasi (SB203580) - pneumococco
 - ↓ necrosi neuronale indotta dalla pneumolisina

Stringaris et al, Neurobiol Dis 2002, 11: 355-68