

APPENDIX III, CNS-INFEKTIONER

Introduktion

CNS infektioner hos vuxna orsakade av gramnegativa bakterier förekommer nästan enbart efter neurokirurgiska ingrepp. Mortaliteten är hög och rätt antibiotikabehandling i tidigt skede är avgörande. Syftet med dokumentet är att sammanfatta nuvarande kunskapsläge men det är viktigt att poängtera att evidensen för behandling av CNS-infektioner orsakade av multiresistenta gramnegativa bakterier fortfarande är mycket begränsad. För detaljerad information kring bland annat extraktion av shunt hänvisas till avsnittet om neurokirurgisk meningit i Infektionsläkarföreningens vårdprogram om bakteriella CNS-infektioner.

Kombinationsbehandling med två eller flera antibiotika bör om möjligt ges vid behandling av MDR gramnegativa bakterier. Vissa antibiotika penetrerar mycket dåligt till CNS, varför intraventrikulär (IVT) eller intratekal (ITH) behandling kan behövas (se nedan). IVT administrering ger troligen bättre koncentrationer i CNS än ITH. Observera att antibiotika och koksalt som ges IVT eller ITH får inte innehålla konserveringsmedel p g a risk för CNS-toxicitet. När antibiotika ges IVT bör ventrikeldränet stängas av i helst flera timmar för att upprätthålla tillräcklig antibiotikakoncentration i likvor.

Ny likvorodling bör tas 4-5 dagar efter behandlingsstart för uppföljning av behandlingseffekten. Behandlingstiden bör vara minst 21 dagar [1,2,3] och utsättning av antibiotika bör helst föregås av tre negativa likvorodlingar [3].

Kolistin

Kolistin penetrerar mycket dåligt till CNS från plasma (ca 5 - 10%) [4,5]. Vid behandling med kolistin 3 miljoner IU x 3 intravenöst i kombination med kolistin 125000 IU x 1 IVT uppnåddes signifikant högre kolistinkoncentrationer i likvor (0.6 - 1.6 mg/L) än vid behandling med enbart intravenöst kolistin (0.07- 0.3 mg/L) [5]. IVT eller ITH kolistinbehandling i tillägg till intravenös behandling rekommenderas därför. Doseringen 125000 IU en gång dagligen har rekommenderats och använts i publicerade fallrapporter [3,6]. Ingen ackumulering har noterats vid 3-5 dagars behandling [5].

Behandling med kolistin IVT eller ITH innebär en viss risk för kemisk meningit eller ventrikulit [1,7]. Det finns också en ökad risk för kramper. I en review av 83 fall av CNS-infektioner orsakade av MDR Acinetobacter som behandlades med kolistin IVT eller ITH fann man tecken till kemisk meningit eller ventrikulit hos fem patienter, tre fall av kramper och i ett fall cauda equina syndrom [7]. Dosreduktion eller utsättning av kolistin bör övervägas vid misstanke om dessa biverkningar. I publicerade studier har IVT kolistin givits på ungefär följande sätt: vald dos av kolistin späddes i 3 ml NaCl 0.9 % (utan konserveringsmedel). 5 ml likvor aspirerades först, därefter gavs kolistinet som en bolus

under 1-2 min via externt ventrikeldrän (EVD) och slutligen flushades 2 ml NaCl för att allt kolistin skulle nå likvor [6]. EVD stängdes av i minst 60 min om inte det intrakraniella trycket översteg 20 mm Hg, i så fall öppnades dränet [6].

CNS-infektion orsakad MDR Acinetobacter respektive Pseudomonas har framgångsrikt behandlats med en kombination av intravenöst och IVT eller ITH kolistin [7,8,9,10,11]. Enbart IVT kolistin har varit effektivt i enstaka fall av Pseudomonas-meningit, tex när intravenöst kolistin inte kunde ges pga njurpåverkan [12,13].

Tigecyklin

Dålig CNS-penetration av tigecyklin noterades i en studie efter en intravenös engångsdos av 100 mg vid icke inflammierade hjärnhinnor hos friska [14]. Ett antal studier har dock visat betydligt högre CNS-penetration vid meningit, åtminstone initialt när hjärnhinnorna fortfarande är inflammierade [15,16,17]. Intravenöst tigecyklin bör ges i hög dos vid CNS-infektion, 200 mg laddningsdos och därefter 100 mg x 2 för att uppnå högre koncentrationer i likvor. Intravenöst tigecyklin har, i kombination med andra antibiotika, använts vid behandling av Acinetobacter-meningit i publicerade fallrapporter [18,19,20]. Även IVT tigecyklin har använts i ett fall med klinisk utläkning [21].

Fosfomycin

På grund av liten molekylvikt och obetydlig plasmaproteinbindning har fosfomycin god CNS-penetration, både vid närvaro och vid frånvaro av meningit [22,23]. Intravenöst fosfomycin 8 g x 3 gavs i en studie i mer än fem dagar till sex patienter med ventrikulit [24]. Inga biverkningar noterades vid denna höga dos. Koncentrationen i likvor var ca 25 % av den i plasma, vilket bedömdes tillräckligt för behandling av känsliga bakterier. Även hos patienter med ventrikeldränage utan CNS-infektion fann man i en studie tillräckligt höga likvorkoncentrationer vid dosering 5 g x 3 intravenöst [25]. I en annan studie gavs fosfomycin 5 g x 3 intravenöst och från andra dagen låg likvorkoncentrationen kontinuerligt på över 30 mg/L, vid meningeal inflammation upp mot 150 mg/L [26].

Fosfomycin bör alltid kombineras med annat aktivt antibiotikum på grund av den höga risken för resistensutveckling vid monoterapi. Effekten är osäker mot Acinetobacter och Pseudomonas. Dosering 8 g x 3 bör användas vid CNS-infektioner.

Aminoglykosider

Gentamicin, amikacin och tobramycin givet intravenöst penetrerar dåligt till CNS, varför IVT (eller i andra hand ITH) behandling bör övervägas som tillägg till intravenös behandling [1]. Regelbundna mätningar av koncentrationen i likvor rekommenderas när detta är möjligt, eftersom koncentrationen kan variera påtagligt över tid hos en och samma patient, även vid

oförändrad dos [1]. Generellt eftersträvas maximala koncentrationer på 10 x MIC för den orsakande bakterien ($C_{max}/MIC >10$) vid behandling med aminoglykosider men totala exponering för antibiotika har också betydelse ($AUC/MIC >70$).

Rekommenderad dosering vid IVT eller ITH administrering av gentamicin är till vuxna 4-8 mg x 1 [2,3] och till barn 1-2 mg x 1 [3]. Gentamicin späds i koksalt utan konserveringsmedel till en lösning på 2-5 mg/mL [1]. Koncentrationsbestämning av gentamicin i likvor bör göras regelbundet. Rekommenderat dalvärde före nästa dos är 7-17 mg/L. Vid dalvärde 17-21 mg/L bör dosen sänkas med 25 %. Vid > 21 mg/L ska dosen minskas med 50 % [2]. Vid för höga koncentrationer i likvor finns risk för biverkningar, tex kramper och övergående hörselnedsättning.

Rekommenderad dosering av amikacin vid IVT eller ITH administrering är 5-50 mg x 1, normalt 30 mg x 1 [3,22]. Några fallrapporter finns, där IVT eller ITH amikacin med dosering 10-50 mg x 1 använts, i kombination med olika intravenösa antibiotika [27,28,29]. Inga neurotoxiska biverkningar har noterats, men radikulär smärta efter varje ITH injektion rapporterades i en studie [29]. För tobramycin är rekommenderad dosering vid IVT eller ITH administrering 5-20 mg x 1 [3]. Tobramycin IVT och ITH med dosering 8-10 mg x 1 har använts i enstaka fall vid Pseudomonas-meningit, i kombination med olika andra antibiotika, utan utveckling av neurotoxiska biverkningar [30,31].

Rifampicin

Rifampicin har god CNS-penetration [3]. Dosering 600 mg x 1-2 alternativt 10 mg/kg x 2 har haft effekt i olika fallrapporter med Acinetobacter-meningit [32,33,34]. Preparatet kan framförallt övervägas i kombination med kolistin och eventuellt karbapenem [35,36]. Rifampicin får inte ges i monoterapi på grund av hög risk för resistensutveckling [3]. IVT och ITH behandling har inte rapporterats.

Ampicillin-sulbactam

Ampicillin-sulbactam har ibland effekt mot MDR Acinetobacter. Effekten utövas av sulbactam. CNS-penetrationen varierar, från < 1 % vid avsaknad av meningit till 33 % vid meningit [37]. Höga doser, t ex 3/1.5 g x 6, har använts i publicerade fallrapporter med klinisk utläkning och utan några noterade biverkningar [38,39]. Observera att resistensbestämning måste göras mot sulbactam, inte mot ampicillin-sulbactam.

Kinoloner

Kinoloner har generellt god CNS-penetration [22,23,37] även vid avsaknad av CNS-infektion och kan övervägas om orsakande bakterie är känslig in vivo. Rekommenderad dosering är ciprofloxacin 400 mg x 3 [37, 40], moxifloxacin 400 mg x 1 [41] och levofloxacin 500 mg x 2 [37].

Behandling med ciprofloxacin 400 mg x 3 intravenöst mot meningit orsakad av *Pseudomonas* gav koncentrationer i likvor på 0.9 mg/L under hela dosintervallet [40]. Inga biverkningar noterades och inte heller någon ackumulering av ciprofloxacin i likvor. Högre dosering, 800 mg x 3, har använts i en publicerad fallrapport utan rapporterade allvarliga biverkningar trots toppkoncentrationer i likvor på 2.6 mg/L [31]. I sällsynta fall har allvarlig CNS-toxicitet, tex kramper, setts vid behandling med högdos ciprofloxacin [31]. I en studie på patienter utan meningit uppnåddes en toppkoncentration i likvor på 4.07 mg/L efter engångdos moxifloxacin 400 mg x 1, vilket motsvarar 10 x MIC för *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp och *Proteus* [23]. Andra studier har visat god penetration av peroralt administrerat moxifloxacin från plasma till CNS vid dosering 400 – 800 mg/dygn [23]. Höga likvorkoncentrationer har också uppmätts vid behandling med levofloxacin i dosen 500 mg x 2 intravenöst [23].

MDR *Acinetobacter* är ibland känslig för kinoloner. Några fall av *Acinetobacter*-meningit, som behandlats med kinoloner finns beskrivna och alla svarade på behandlingen [37]. Klinisk utläkning av en *Pseudomonas*-meningit noterades efter behandling med ciprofloxacin 800 mg x 3 i kombination med tobramycin IVT [31].

Aztreonam

Aztreonam har god CNS-penetration och har haft effekt vid behandling av meningit orsakad av olika, icke MDR, gramnegativa bakterier [1]. Aztreonam i dosen 30 mg/kg x 3 intravenöst till patienter med bakteriell meningit gav bra likvorkoncentrationer [42]. Kliniska data på behandling av meningit orsakad av karbapenemresistenta *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* och *Acinetobacter* är dock mycket begränsade. Flertalet stammar är också resistent in vitro.

Ceftazidim/avibactam

Ceftazidim/avibactam har använts i ett fall av meningit orsakad av *Pseudomonas* känslig endast för kolistin med dosering 2.5 g x 3 i kombination med intravenöst kolistin och resulterade i klinisk utläkning [43]. I en djurmodell med meningit var CNS-penetrationen 38 % [44]. I övrigt saknas kliniska data för behandling av CNS-infektioner.

Ceftolozan/tazobactam

Kliniska data saknas för ceftolozan/tazobactam för behandling av CNS-infektioner.

Trimetoprim-sulfametoxazol

Trimetoprim-sulfametoxazol har god CNS-penetration och kan vara ett bra behandlingsalternativ vid meningit orsakad av känsliga gramnegativa bakterier [1]. Flertalet karbapenemresistenta gramnegativa bakterier är dock resistent.

Referenser:

1. UpToDate: Gram-negative bacillary meningitis: Treatment (2016)
2. Akademiska sjukhuset, Uppsala: Meningit – behandling av neurokirurgisk meningit i samband med ventrikeldränage
3. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Whitley RJ. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004 Nov 1;39(9):1267-84.
4. Markantonis SL1, Markou N, Fousteri M, Sakellaridis N, Karatzas S, Alamanos I, Dimopoulou E, Baltopoulos G. Penetration of colistin into cerebrospinal fluid. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Nov;53(11):4907-10.
5. Ziaka M, Markantonis SL, Fousteri M, Zygoulis P, Panidis D, Karvouniaris M, Makris D, Zakyntinos E. Combined intravenous and intraventricular administration of colistin methanesulfonate in critically ill patients with central nervous system infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Apr;57(4):1938-40.
6. Imberti R, Cusato M, Accetta G, Marinò V, Procaccio F, Del Gaudio A, Iotti GA, Regazzi M. Pharmacokinetics of colistin in cerebrospinal fluid after intraventricular administration of colistin methanesulfonate. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Aug;56(8):4416-21.
7. Karaiskos I, Galani L, Baziaka F, Giamarellou H. Intraventricular and intrathecal colistin as the last therapeutic resort for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis and meningitis: a literature review. *Int J Antimicrob Agents*. 2013 Jun;41(6):499-508.
8. Karaiskos I, Galani L, Baziaka F, Katsouda E, Ioannidis I, Andreou A, Paskalis H, Giamarellou H. Successful treatment of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis and meningitis with intraventricular colistin after application of a loading dose: a case series. *Int J Antimicrob Agents*. 2013 May;41(5):480-3.
9. De Bonis P, Lofrese G, Scoppettuolo G, Spanu T, Cultrera R, Labonia M, Cavallo MA, Mangiola A, Anile C, Pompucci A. Intraventricular versus intravenous colistin for the treatment of extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. *Eur J Neurol*. 2016 Jan;23(1):68-75.
10. Karagoz G, Kadanali A, Dede B, Sahin OT, Comoglu S, Altug SB, Naderi S. Extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* ventriculitis and meningitis treated with intrathecal colistin. *Int J Antimicrob Agents*. 2014 Jan;43(1):93-4.
11. Gump WC, Walsh JW. Intrathecal colistin for treatment of highly resistant *Pseudomonas ventriculitis*. Case report and review of the literature. *J Neurosurg*. 2005 May;102(5):915-7. Review.
12. Quinn AL, Parada JP, Belmares J, O'Keefe JP. Intrathecal colistin and sterilization of resistant *Pseudomonas aeruginosa* shunt infection. *Ann Pharmacother*. 2005 May;39(5):949-52.
13. Yagmur R, Esen F. Intrathecal colistin for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* ventriculitis: report of a case with successful outcome. *Crit Care*. 2006;10(6):428.

14. Rodvold KA, Gotfried MH, Cwik M, Korth-Bradley JM, Dukart G, Ellis-Grosse EJ. Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose. *J Antimicrob Chemother.* 2006 Dec;58(6):1221-9.
15. Lengerke C, Haap M, Mayer F, Kanz L, Kinzig M, Schumacher U, Sörgel F, Riessen R. Low tigecycline concentrations in the cerebrospinal fluid of a neutropenic patient with inflamed meninges. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Jan;55(1):449-50.
16. Ray L, Lévassieur K, Nicolau DP, Scheetz MH. Cerebral spinal fluid penetration of tigecycline in a patient with *Acinetobacter baumannii* cerebritis. *Ann Pharmacother.* 2010 Mar;44(3):582-6.
17. Dandache P, Nicolau DP, Sakoulaz, G. Tigecycline for the treatment of multi-drug resistant *Klebsiella pneumonia meningitis*. *Infect Dis Clin Pract* 2009;17:66.
18. Tutuncu EE1, Kuscu F, Gurbuz Y, Ozturk B, Haykir A, Sencan I. Tigecycline use in two cases with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii meningitis*. *Int J Infect Dis.* 2010 Sep;14 Suppl 3:e224-6.
19. Shrestha GS, Tamang S, Paneru HR, Shrestha PS, Keyal N, Acharya SP, Marhatta MN, Shilpakar S. Colistin and tigecycline for management of external ventricular device-related ventriculitis due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Neurosci Rural Pract.* 2016 Jul-Sep;7(3):450-2.
20. Kooli I, Brahim HB, Kilani M, Gannouni C, Aouam A, Toumi A, Loussaief C, Hattab MN, Chakroun M. Successful treatment of postoperative multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii meningitis* by tigecycline. *J Glob Antimicrob Resist.* 2016 Jun;5:62-3.
21. Lauretti L, D'Alessandris QG, Fantoni M, D'Inzeo T, Fernandez E, Pallini R, Scoppettuolo G. First reported case of intraventricular tigecycline for meningitis from extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Neurosurg.* 2016 Aug 19:1-4.
22. Nau R, Sörgel F, Eiffert H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clin Microbiol Rev.* 2010 Oct;23(4):858-83.
23. Di Paolo A, Gori G, Tascini C, Danesi R, Del Tacca M. Clinical pharmacokinetics of antibacterials in cerebrospinal fluid. *Clin Pharmacokinet.* 2013 Jul;52(7):511-42.
24. Pfausler B, Spiss H, Dittrich P, Zeitlinger M, Schmutzhard E, Joukhadar C. Concentrations of fosfomicin in the cerebrospinal fluid of neurointensive care patients with ventriculostomy-associated ventriculitis. *J Antimicrob Chemother.* 2004 May;53(5):848-52.
25. Pfeifer G, Frenkel C, Entzian W. Pharmacokinetic aspects of cerebrospinal fluid penetration of fosfomicin. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1985;5(3):171-4.
26. Kühnen E, Pfeifer G, Frenkel C. Penetration of fosfomicin into cerebrospinal fluid across non-inflamed and inflamed meninges. *Infection.* 1987 Nov-Dec;15(6):422-4.
27. Wang JH, Lin PC, Chou CH, Ho CM, Lin KH, Tsai CT, Wang JH, Chi CY, Ho MW. Intraventricular antimicrobial therapy in postneurosurgical Gram-negative bacillary meningitis or ventriculitis: a hospital-based retrospective study. *J Microbiol Immunol Infect.* 2014 Jun;47(3):204-10.

28. Fulnecky EJ, Wright D, Scheld WM, Kanawati L, Shoham S. Amikacin and colistin for treatment of *Acinetobacter baumannii* meningitis. *J Infect.* 2005 Dec;51(5):e249-51.
29. Gilbert VE, Beals JD Jr, Natelson SE, Tyler WA. Treatment of cerebrospinal fluid leaks and gram-negative bacillary meningitis with large doses of intrathecal amikacin and systemic antibiotics. *Neurosurgery.* 1986 Apr;18(4):402-6.
30. Gelfand MS, Cleveland KO, Mazumder SA. Successful treatment with doripenem and tobramycin of ventriculitis due to imipenem- and meropenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Jun;63(6):1297-9.
31. Wong-Beringer A1, Beringer P, Lovett MA. Successful treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* meningitis with high-dose ciprofloxacin. *Clin Infect Dis.* 1997 Oct;25(4):936-7.
32. Souhail D, Bouchra B, Belarj B, Laila R, Mohammed F, Nassirou OM, Azeddine I, Haimeur C, Lemnouer A, Elouennass M. Place of Colistin-Rifampicin Association in the Treatment of Multidrug-Resistant *Acinetobacter Baumannii* Meningitis: A Case Study. *Case Rep Infect Dis.* 2016;2016:8794696.
33. Motaouakkil S, Charra B, Hachimi A, Nejmi H, Benslama A, Elmdaghri N, Belabbes H, Benbachir M. Colistin and rifampicin in the treatment of nosocomial infections from multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Infect.* 2006 Oct;53(4):274-8.
34. Rodriguez CH, Bombicino K, Granados G, Nastro M, Vay C, Famiglietti A. Selection of colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in postneurosurgical meningitis in an intensive care unit with high presence of heteroresistance to colistin. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009 Oct;65(2):188-91.
35. Nastro M, Rodríguez CH, Monge R, Zintgraff J, Neira L, Rebollo M, Vay C, Famiglietti A. Activity of the colistin-rifampicin combination against colistin-resistant, carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *J Chemother.* 2014 Aug;26(4):211-6.
36. Pachón-Ibáñez ME, Docobo-Pérez F, López-Rojas R, Domínguez-Herrera J, Jiménez-Mejias ME, García-Curiel A, Pichardo C, Jiménez L, Pachón J. Efficacy of rifampin and its combinations with imipenem, sulbactam, and colistin in experimental models of infection caused by imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Mar;54(3):1165-72.
37. Kim BN, Peleg AY, Lodise TP, Lipman J, Li J, Nation R, Paterson DL. Management of meningitis due to antibiotic-resistant *Acinetobacter* species. *Lancet Infect Dis.* 2009 Apr;9(4):245-55.
38. Mellon G, Clec'h C, Picard B, Cohen Y, Jauréguy F. Postsurgical meningitis due to multiresistant *Acinetobacter baumannii* successfully treated with high doses of ampicillin/sulbactam combined with rifampicin and fosfomycin. *J Infect Chemother.* 2012 Dec;18(6):958-60. doi: 10.1007/s10156-012-0404-9. Epub 2012 Mar 20.
39. Cawley MJ, Suh C, Lee S, Ackerman BH. Nontraditional dosing of ampicillin-sulbactam for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. *Pharmacotherapy.* 2002 Apr;22(4):527-32.
40. Lipman J, Allworth A, Wallis SC. Cerebrospinal fluid penetration of high doses of intravenous ciprofloxacin in meningitis. *Clin Infect Dis.* 2000 Nov;31(5):1131-3.

41. Glimåker m fl, Svenska infektionsläkarföreningen. Vårdprogram bakteriella CNS-infektioner, uppdaterat 2010 (www.infektion.net).
42. Modai J, Vittecoq D, Decazes JM, Wolff M, Meulemans A. Penetration of aztreonam into cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;29(2):281-3.
43. Xipell M, Bodro M, Marco F, Losno RA, Cardozo C, Soriano A. Clinical experience with ceftazidime/avibactam in patients with severe infections, including meningitis and lung abscesses, caused by extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents*. 2016 Dec 2. pii: S0924-8579(16)30371-5.
44. Lagacé-Wiens P, Walkty A, Karlowsky JA. Ceftazidime-avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections. *Core Evid*. 2014 Jan 24;9:13-25.