

APPENDIX III, CNS-INFEKTIONER

Introduktion

CNS infektioner hos vuxna orsakade av gramnegativa bakterier förekommer framför allt 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 om handläggning av neurokirurgiska infektioner rekommenderas avsnittet om neurokirurgiska CNS-infektioner 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) behandling kan behövas (se nedan). Intravenös antibiotikabehandling bör i dessa fall ges parallellt för att uppnå bästa möjliga koncentrationer i alla intrakraniella kompartments [1]. Intraventrikulär administrering ger troligen bättre koncentrationer i CNS än intralumbal, särskilt om likvorcirkulationen är påverkad, vilket den ofta är i denna patientgrupp. Dessutom medför intralumbalt administrerad antibiotika, främst kolistin men även aminoglykosider, en större risk för biverkningar, tex kemisk araknoidit och nervrotspåverkan. Observera att antibiotika och koksalt som ges ivt inte får innehålla konserveringsmedel p g a risk för CNS-toxicitet. När antibiotika ges ivt bör ventrikeldränet helst stängas av under 30 minuter för att upprätthålla tillräcklig antibiotikakoncentration i likvor.

För att utvärdera behandlingseffekten bör nya likvorodlingar initialt tas dagligen, för att sedan glesas ut. Behandlingstiden bör vara minst 21 dagar [2,3] och utsättning av antibiotika bör föregås av negativa likvorodlingar i minst 10-14 dagar.

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 kolistinbehandling i tillägg till intravenös behandling rekommenderas därför. Doseringen 125000 - 250000 IU en gång dagligen har rekommenderats och använts i publicerade fallrapporter [1, 3,6]. Ingen ackumulering har noterats vid 3-5 dagars behandling [5].

Behandling med kolistin ivt innebär en viss risk för kemisk meningit eller ventrikulit [2,7]. 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 intralumbalt fann man tecken till kemisk meningit eller ventrikulit hos fem patienter, tre fall av kramper och i ett fall cauda equina syndrom [7]. Utsättning av kolistin (eller möjligen dosreduktion) 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 kolistin 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 intraventrikulärt eller intralumbalt 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 om möjligt 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].

Under de senaste åren har ett antal fallrapporter publicerats om framgångsrik behandling med ivt eller intralumbalt tigecyklin, oftast i kombination med intravenöst tigecyklin [21-27]. Intraventrikulära/intralumbala doser på 2 - 10 mg x 2 har lett till klinisk utläkning utan allvarliga biverkningar, förutom ett fall av spinal araknoidit, som misstänktes bero på tigecyklin givet via lumbalpunktioner [28]. Koncentrationsmätning av tigecyklin i likvor har utförts i några fall. 2 respektive 6 timmar efter att 5 mg tigecyklin givits ivt uppnåddes en koncentration på 178-310 respektive 35-41 µg/mL [29]. Dränageavstängning i 2 timmar tillämpades. Större kliniska studier behövs för att säkert utvärdera effekt och säkerhet med ivt tigecyklin och behandlingen ska därför endast övervägas när andra alternativ saknas. Dosering 10 mg 1-2 gånger per dygn ivt rekommenderas.

Fosfomycin

På grund av liten molekylvikt och obetydlig plasmaproteinbindning har fosfomycin god CNS-penetration, både vid närvaro och vid frånvaro av meningit [30,31]. Intravenöst fosfomycin 8 g x 3 gavs i en studie i mer än fem dagar till sex patienter med ventrikulit [32]. 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 [33]. 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 [34]. Sammantaget anses fosfomycins farmakokinetik och dess baktericida effekt utgöra fördelaktiga egenskaper vid behandling av CNS-infektioner [35]. Kliniskt föreligger endast fallsammanställningar och rapporter men effekten vid CNS-infektioner, såväl vid meningit som hjärnabscess, har sammantaget rapporterats som god [36].

Fosfomycin bör alltid kombineras med annat aktivt antibiotikum på grund av den höga risken för resistensutveckling vid monoterapi och för utnyttjande av ofta förekommande synergistiska effekter [35,36]. 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 intraventrikulär behandling bör övervägas istället för intravenös behandling [2]. Regelbundna mätningar av koncentrationen i likvor rekommenderas, eftersom koncentrationen kan variera påtagligt över tid hos en och samma patient, även vid oförändrad dos [2]. Vid för höga koncentrationer i likvor finns risk för biverkningar, tex kramper och övergående hörselnedsättning. Dalvärdet vid dosering en gång per dygn bör ligga på ca 10-20 x MIC [37]. Toppkoncentration behöver inte mätas eftersom man med ivt aminoglykosider alltid når bra koncentrationer i likvor.

Rekommenderad initial dosering vid ivt administrering av gentamicin är till vuxna 4-8 mg x 1 och till barn 1-2 mg x 1 [3]. Initial dos kan också beräknas utifrån ventrikelstorlek/volym och grad av likvordränage, se under rubrik Intraventrikulär antibiotikabehandling i Infektionsläkarföreningens vårdprogram för bakteriella CNS-infektioner [37]. Gentamicin späds i koksalt utan konserveringsmedel till en lösning på 2-5 mg/mL [2].

Rekommenderad dosering av amikacin vid ivt administrering är 5-50 mg x 1, normalt 30 mg x 1 [3,30]. Några fallrapporter finns, där ivt eller intralumbalt amikacin med dosering 10-50 mg x 1 använts, i kombination med olika intravenösa antibiotika [38-41]. Inga neurotoxiska biverkningar har noterats, men radikulär smärta efter varje intralumbal injektion rapporterades i en studie [40]. För tobramycin är rekommenderad dosering vid ivt administrering 5-20 mg x 1 [3]. Tobramycin ivt och intralumbalt 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 [42,43]. Observera att amikacin och tobramycin utan tillsatser/konserverings-medel inte finns tillgängligt i Sverige, men kan erhållas på licens från andra länder.

Rifampicin

Rifampicin har adekvat CNS-penetration [3]. Dosering 600 mg x 1-2 alternativt 10 mg/kg x 2 har haft effekt i olika fallrapporter med Acinetobacter-meningit [44,45,46]. Preparatet kan framför allt övervägas i kombination med kolistin och eventuellt karbapenem [47,48]. Rifampicin ska inte ges i monoterapi på grund av hög risk för resistensutveckling [3].

Ampicillin-sulbaktam

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 [49]. Höga doser, t ex 3/1.5 g x 6, har använts i publicerade fallrapporter med klinisk utläkning och utan några noterade biverkningar [50,51]. Monoterapi med normaldos (2/1 g x 4) gav utläkning i 9/10 fall [52] men sammantaget finns mycket begränsad klinisk evidens och begränsad aktivitet in vitro mot karbapenemresistenta stammar. Observera att resistensbestämning mot sulbactam inte är möjligt på svenska laboratorier där testning sker med fast koncentration av sulbactam i kombination med ampicillin.

Kinoloner

Kinoloner har generellt god CNS-penetration [30,31,49] även vid avsaknad av CNS-infektion och kan övervägas om orsakande bakterie är känslig in vitro. Rekommenderad dosering är ciprofloxacin 400 mg x 3 [49,53], moxifloxacin 400 mg x 1 [37] och levofloxacin 500 mg x 2 [49].

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 [53]. 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 [43]. I sällsynta fall har allvarlig CNS-toxicitet, tex kramper, setts vid behandling med högdos ciprofloxacin [43]. 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 [31]. Andra studier har visat god penetration av peroralt administrerat moxifloxacin från plasma till CNS vid dosering 400 – 800 mg/dygn [31]. Höga likvorkoncentrationer har också uppmätts vid behandling med levofloxacin i dosen 500 mg x 2 intravenöst [31].

MDR Acinetobacter är ibland känslig för kinoloner. Några fall av Acinetobacter-meningit, som behandlats med kinoloner finns beskrivna och alla svarade på behandlingen [49]. Klinisk utläkning av en Pseudomonas-meningit noterades efter behandling med ciprofloxacin 800 mg x 3 i kombination med tobramycin IVT [43].

Aztreonam

Aztreonam har god CNS-penetration och har haft effekt vid behandling av meningit orsakad av olika, icke MDR, gramnegativa bakterier [2]. Aztreonam i dosen 30 mg/kg x 3 intravenöst till patienter med bakteriell meningit gav adekvata likvorkoncentrationer [54]. Kliniska data på behandling av meningit orsakad av karbapenemresistenta Enterobacteriaceae, Pseudomonas och Acinetobacter är dock mycket begränsade. Flertalet stammar är också resistenta in vitro.

Trimetoprim-sulfametoxazol

Trimetoprim-sulfametoxazol har god CNS-penetration och kan vara ett bra behandlingsalternativ vid meningit orsakad av känsliga gramnegativa bakterier [2]. Flertalet karbapenemresistenta gramnegativa bakterier är dock resistenta.

Ceftazidim/avibactam

Det finns några publicerade fallrapporter om intravenös behandling med ceftazidim/avibactam i kombination med andra antibiotika mot CNS-infektioner. Ett fall av meningit orsakad av Pseudomonas behandlades med ceftazidim/avibactam 2.5 g x 3 i kombination med intravenöst kolistin och resulterade i klinisk utläkning [55]. Ceftazidim/avibactam kombinerat med ivt gentamicin hade effekt mot en meningit orsakad av Klebsiella pneumoniae [56]. I ett annat fall med samma bakterie gavs ceftazidim/avibactam 2.5 g x 4 i monoterapi i 14 dagar, vilket resulterade i klinisk utläkning [57]. Ett fall med Klebsiella pneumoniae och Pseudomonas i likvor behandlades med ceftazidim/avibactam 2,5 mg x 3 i kombination med ivt amikacin 30 mg x 1, vilket resulterade i klinisk utläkning [58]. Tre fall av meningit (två med Klebsiella och ett med Pseudomonas) behandlades framgångsrikt med ceftazidim/avibactam 2.5 g x 3 i kombination med meropenem respektive intravenöst amikacin [59].

Ceftazidims penetration genom intakt blod-hjärnbarriär är låg. I en djurmodell med meningit var CNS-penetrationen av både ceftazidim och avibactam 38 % [60]. Det finns en fallrapport där likvorkoncentration av ceftazidim respektive avibactam mättes vid behandling med ceftazidim-avibactam 2,5 mg x 3 i kombination med ivt amikacin mot en meningit orsakad av Klebsiella pneumoniae [61]. Koncentrationerna bedömdes vara högre än MIC för den aktuella bakterien (0.75 µg/mL) under hela dosintervallet och behandlingen ledde till klinisk utläkning.

Ceftolozan-tazobaktam

I en prospektiv observationsstudie av 10 patienter med externt ventrikeldrän (EVD), varav hälften hade ventrikulit, gavs 3 g ceftolozan-tazobactam intravenöst som singeldos och koncentrationer av ceftolozan respektive tazobactam mättes i likvor och plasma [62]. Resultaten visade att ceftolozan-tazobactam 3 g x 3 endast ger tillräckliga koncentrationer av

ceftolozan i likvor för behandling av bakterier med $MIC \leq 0.25$ mg/L. Det är dock enligt författarna tänkbart att ceftolozan-tazobactam 3 g x 3 i kombination med andra antibiotika med synergieffekt kan leda till effektiv behandling av CNS-infektioner. Här presenteras de rapporter som finns publicerade om framgångsrik behandling med ceftolozan-tazobactam i kombination med andra antibiotika.

Ett fall av meningit orsakad av *Pseudomonas* behandlades med kontinuerlig intravenös infusion av ceftolozan-tazobactam 9 g (6/3 g) per dygn, i kombination med intravenöst och ivt gentamicin samt cefepim, vilket ledde till eradikering av *Pseudomonas* i likvor [63]. Likvorkoncentrationer av ceftolozan var 38.8 mg/L dag 1 respektive 55.2 mg/L dag 6, jämfört med en serumkoncentration på 46.6 mg/L dag 1. Koncentration av tazobactam mättes inte eftersom tidigare studier visat låg penetration av tazobactam till CNS.

Ett annat fall av meningit orsakad av *Pseudomonas* behandlades med ceftolozan-tazobactam 3 g x 3 (förlängd intravenös infusion), meropenem och intravenöst amikacin [64]. Klinisk utläkning uppnåddes.

I ytterligare ett fall av meningit orsakad av *Pseudomonas* gavs behandling med ceftolozan-tazobactam 3 g x 3 (intravenös 1-timmes-infusion) i kombination med intravenöst ciprofloxacin, metronidazol och ivt tobramycin, vilket ledde till klinisk utläkning [65]. MIC för ceftolozan-tazobactam var 1 µg/mL. Efter 8 givna doser var koncentration av ceftolozan (2 timmar efter start av dos) i plasma och likvor 55.75 µg/mL respektive 4.13 µg/mL. Motsvarande koncentrationer av tazobactam var 11.44 µg/mL respektive < 0.4 µg/mL. En timme efter start av dos 15 var koncentration av ceftolozan i plasma 81.61 µg/mL och 6.98 µg/mL i likvor. Koncentrationen av tazobactam vid samma tidpunkt var 24.39 µg/mL i plasma och i 0.82 µg/mL i likvor. Författarnas bedömning var att terapeutiska koncentrationer av ceftolozan uppnåddes mot *Pseudomonas* i likvor med standarddosering, men att det är mer osäkert att terapeutiska koncentrationer kan uppnås i CNS mot ESBL-producerande Enterobacterales pga låga likvor-koncentrationer av tazobactam.

Snabb klinisk utläkning av en *Pseudomonas* meningit rapporterades med ceftolozan-tazobactam 3 g x 3 intravenöst i kombination med intravenöst fosfomycin i högdos 4 g x 4 och rifampicin 600 mg x 2 [66].

Monoterapi med ceftolozan-tazobactam finns beskrivet i ett fall av meningit orsakad av *Pseudomonas* [67]. Klinisk och mikrobiologisk utläkning uppnåddes efter 11 dagars behandling, men infektionen recidiverade efter 28 dagar.

Meropenem-vaborbaktam

Både meropenem och vaborbaktam distribueras till en distributionsvolym likvärdig med det extracellulära vätskekompartimentet. Det finns inga data på hur väl vaborbaktam penetrerar till likvor [68]. Studier avseende behandling av CNS-infektioner saknas.

Imipenem/cilastatin-relebaktam

Imipenem/cilastatin rekommenderas inte vid meningit p.g.a. kramprisk, vilket rimligen även bör gälla imipenem/cilastatin-relebaktam. Studier avseende behandling av CNS-infektioner saknas.

Cefiderokol

Uppgifter saknas om CNS-penetration hos människa [69]. Injektion av radioaktivt märkt cefiderokol i frisk råtta visade på låg radioaktivitet i hjärnan, vilket indikerar låg penetration av cefiderokol till likvor [70]. Försök har även gjorts på råttor med inducerad meningit jämfört med friska råttor. Koncentration av cefiderokol i likvor kunde mätas både i infekterade och icke-infekterade råttor, tre gånger högre nivåer i råttor med meningit [71]. Studier avseende behandling av CNS-infektioner saknas.

Referenser:

1. Nau R, Sörgel F, Eiffert H. Central nervous system infections and antimicrobial resistance: an evolving challenge. *Curr Opin Neurol*. 2021 Jun 1;34(3):456-467.
2. UpToDate: Gram-negative bacillary meningitis: Treatment (2021)
3. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Scheld WM, van de Beek D, Bleck TP, Garton HJL, Zunt JR et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2017 Mar 15;64(6):e34-e65
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, Levasseur 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 pneumoniae* 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. Wang L, Zhang J, Yu X, Wang J, Cheng L, Hu S, Han G. Intrathecal injection of tigecycline in treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis: a case report. *Eur J Hosp Pharm*. 2017 May;24(3):182-184.

23. Li W, Li DD, Yin B, Lin DD, Sheng HS, Zhang N. Successful treatment of pyogenic ventriculitis caused by extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* with multi-route tigecycline: A case report. *World J Clin Cases*. 2021 Jan 26;9(3):651-658.
24. Long W, Yuan J, Liu J, Liu J, Wu M, Chen X, Peng G, Wu C, Zhang C, Wang X, Zhao W, Liu Q. Multidrug resistant brain abscess due to *Acinetobacter baumannii* ventriculitis cleared by intraventricular and intravenous tigecycline therapy: A case report and review of literature. *Front Neurol*. 2018 Jun 29;9:518.
25. Deng ZW, Wang J, Qiu CF, Yang Y, Shi ZH, Zhou JL. A case report of intraventricular and intrathecal tigecycline infusions for an extensively drug-resistant intracranial *Acinetobacter baumannii* infection. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Apr;98(15):e15139
26. Fang YQ, Zhan RC, Jia W, Zhang BQ, Wang JJ. A case report of intraventricular tigecycline therapy for intracranial infection with extremely drug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Aug;96(31):e7703.
27. Liu Y, Pu Z, Zhao M. Case report of successful treatment of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis with intravenous plus intraventricular tigecycline. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Oct 24;62(11):e01625-18.
28. Li LM, Zheng WJ, Shi SW. Spinal arachnoiditis followed by intrathecal tigecycline therapy for central nervous system infection by extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Int Med Res*. 2020 Jul;48(7).
29. Soto-Hernández JL, Soto-Ramírez A, Pérez-Neri I, Angeles-Morales V, Cárdenas G, Barradas VA. Multidrug-resistant *Klebsiella oxytoca* ventriculitis, successfully treated with intraventricular tigecycline: A case report. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020 Jan;188.
30. 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.
31. 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.
32. Pfausler B, Spiss H, Dittrich P, Zeitlinger M, Schmutzhard E, Joukhardar 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.
33. Pfeifer G, Frenkel C, Entzian W. Pharmacokinetic aspects of cerebrospinal fluid penetration of fosfomicin. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1985;5(3):171-4.
34. 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.
35. Sastry S, Doi Y. Fosfomicin: Resurgence of an old companion. *J Infect Chemother*. 2016 May;22(5):273-80
36. Tsegka KG, Voulgaris GL, Kyriakidou M, Falagas ME. Intravenous fosfomicin for the treatment of patients with central nervous system infections: evaluation of the published evidence. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020 Jul;18(7):657-668.
37. Svenska infektionsläkarföreningen, Vårdprogram bakteriella CNS-infektioner, reviderat 2020 (www.infektion.net).
38. 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.
39. 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.
 40. 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.
 41. Molinaro M, Morelli P, De Gregori M, De Gregori S, Giardini I, Tordato F, Monzillo V, Pocaterra D, Casari E. Efficacy of intraventricular amikacin treatment in pan-resistant *Pseudomonas aeruginosa* postsurgical meningitis. *Infect Drug Resist.* 2018 Sep 3;11:1369-1372.
 42. 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.
 43. 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.
 44. 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.
 45. 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.
 46. 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.
 47. 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.
 48. Pachón-Ibáñez ME, Docobo-Pérez F, López-Rojas R, Domínguez-Herrera J, Jiménez-Mejías 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.
 49. 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.
 50. 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.
51. 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.
 52. Sun L, Wang X, Li Z. Successful treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis with ampicillin sulbactam in primary hospital. *Br J Neurosurg*. 2017 Apr 21:1-4.
 53. 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.
 54. 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.
 55. 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.
 56. Holyk A, Belden V, Lee JJ, Musick W, Keul R, Britz GW, Lin J. Ceftazidime/avibactam use for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* meningitis: a case report. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Jan 1;73(1):254-256.
 57. Samuel S, Edwards N, Rojas L et al. Ceftazidime-avibactam for the treatment of post-neurosurgical meningitis caused by a *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Open Forum Infect Dis* 2016; 3 Suppl 1: 1182.
 58. Gofman N, To K, Whitman M, Garcia-Morales E. Successful treatment of ventriculitis caused by *Pseudomonas aeruginosa* and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with i.v. ceftazidime-avibactam and intrathecal amikacin. *Am J Health Syst Pharm*. 2018 Jul 1;75(13):953-957.
 59. Zhou Q, Wang H, Zhan T, Yang X, Wen L. *Infect Drug Resist*. Successful treatment of ventriculitis caused by MDR/XDR gram-negative bacillus using ceftazidime/avibactam: case series and literature review. 2021 May 5;14:1691-1701.
 60. 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.
 61. Yasmin M, Hanrahan J, Marshall S, Lodise TP, Chen L, Perez F, Kreiswirth B, Bonomo RA. Using therapeutic drug monitoring to treat KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* central nervous system infection with ceftazidime/avibactam. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Aug 18;7(9):ofaa349.
 62. Sime FB, Lassig-Smith M, Starr T, Stuart J, Pandey S, Parker SL, Wallis SC, Lipman J, Roberts JA. *Antimicrob Agents Chemother*. Cerebrospinal fluid penetration of ceftolozane-tazobactam in critically ill patients with an indwelling external ventricular drain. 2020 Dec 16;65(1):e01698-20.
 63. Winans SA, Guerrero-Wooley RL, Park SH, Hino G Jr, Forland SC. Continuous infusion of ceftolozane-tazobactam resulted in high cerebrospinal fluid concentrations

- of ceftolozane in a patient with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* meningitis. *Infection*. 2021 Apr;49(2):355-359.
64. Meschiari M, Franconi I, Bacca E, Bianco V, Orlando G, Cuomo G, Bedini A, Mussini C. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam for the treatment of extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* post-neurosurgical infections: three cases and a review of the literature. *Infection*. 2021 Jun;49(3):549-553.
 65. McCreary EK, Byers KE, Fernandes C, Kline EG, Nicolau DP, Shields RK. Plasma and cerebrospinal fluid therapeutic drug monitoring of ceftolozane and tazobactam during treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* meningitis. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Nov 12;7(12):ofaa549.
 66. Frattari A, Savini V, Polilli E, Cibelli D, Talamazzi S, Bosco D, Consorte A, Fazii P, Parruti G. Ceftolozane-tazobactam and fosfomycin for rescue treatment of otogenous meningitis caused by XDR *Pseudomonas aeruginosa*: Case report and review of the literature. *IDCases*. 2018 Aug 31;14:e00451.
 67. Dinh A, Wyplosz B, Kernéis S, Lebeaux D, Bouchand F, Duran C, Béraud G, Lazaro P, Davido B, Hénard S, Canoui E, Ferry T, Wolff M. Use of ceftolozane/tazobactam as salvage therapy for infections due to extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents*. 2017 Jun;49(6):782-783.
 68. Novelli A et al. Meropenem/vaborbactam: a next generation β -lactam β -lactamase inhibitor combination. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020 Jul;18(7):643-655.
 69. Lee YR, Yeo S. Cefiderocol, a New Siderophore Cephalosporin for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections Caused by Multidrug-Resistant Pathogens: Preclinical and Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Efficacy and Safety. *Clin Drug Investig* . 2020 Oct;40(10):901-913.
 70. European Medicines Agency: EMA/136096/2020.- Assessment report Fetcroja 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fetcroja-epar-public-assessment-report_en.pdf
 71. Takemura et al. Evaluation of Penetration of Cefiderocol into Cerebrospinal Fluid Using a Rat Meningitis Model. Poster 1106 IDWeek 2021.