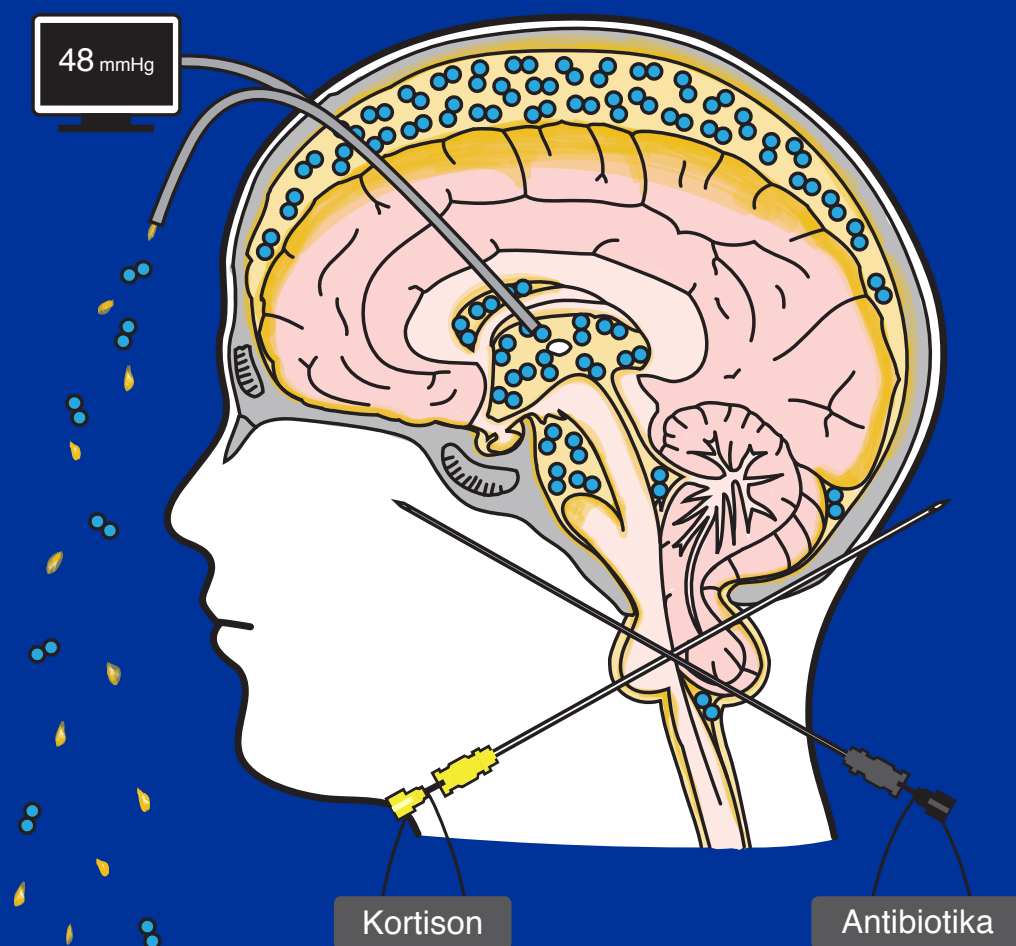


Vårdprogram

Bakteriella CNS-infektioner

Avser vuxna patienter med akut bakteriell meningit, tuberkulös meningit, neurokirurgisk infektion och hjärnabscess.

Reviderat 2010
Svenska Infektionsläkarföreningen



Programgrupp:

Jonas Bläckberg, *Lund*

Magnus Brink, *Göteborg*

Mats Ericsson, *Uppsala*

Martin Glimåker, *Stockholm*

Bibi Johansson, *Stockholm*

Lars Lindquist, *Stockholm*

Jan Sjölin, *Uppsala*



Innehållsförteckning

	Sida
Förord	4
Konsulterad expertis	5
Bevisgraderingssystem	5
Definitioner	5
Kortfattade rekommendationer – Faktarutor:	6
1. Initial handläggning – akut bakteriell meningit (ABM) i öppen/sluten vård	6
2. Glasgow coma scale (GCS) och Reaction level scale (RLS)	7
3. Lumbalpunktion (LP) – likvoranalyser	8
4. Kontraindikationer mot akut LP	8
5. Rekommendationer - LP vid misstänkt ABM	9
6. Kortikosteroidbehandling vid ABM	10
7. Empirisk antibiotikabehandling vid ABM	10
8. Indikationer för intensivvård vid ABM	11
9. Indikationer för mätning/behandling av högt intrakraniellt tryck vid ABM	11
10. Antibiotikaproylax vid meningokocksjukdom	12
11. Uppföljning efter ABM	12
12. Antibiotikabehandling vid neurokirurgisk meningit	13
13. Behandling av tuberkulös meningit	13
14. Empirisk antibiotikabehandling vid hjärnabscess	14
15. Tänkbara antibiotika för peroral uppföljning av hjärnabscess	14
Inledning	15
Patofysiologi	15
Epidemiologi vid ABM	16
Prognos vid ABM	18
Initial handläggning av samhällsförvärvad ABM	21
Klinisk bild, diagnostik	21
Akut handläggning; i primärvård, på sjukhus	22
LP	23
Erfarenheter av LP vid högt intrakraniellt tryck	23
Nackdelar med fördröjd LP	24
Totalbedömning, kontraindikationer och rekommendationer – LP	26
Datortomografi, oftalmoskopi och blodanalyser vid ABM	28
Monitorering - omprövning av diagnos	29
Mikrobiologisk diagnostik vid ABM	32
Provmaterial	32
Analysmetoder	33
Antibiotikakänslighet + resistens	35
Antibiotikabehandling av vuxna med ABM	38
Empirisk behandling vid okänd etiologi	38
Behandlingstider	41
Dosering	42
Rekommendationer	43

Behandling av ABM vid säkerställd etiologi	44
<i>S. pneumoniae</i>	44
<i>N. meningitidis</i>	45
<i>H. influenzae</i>	46
<i>L. monocytogenes</i>	46
Enterobacteriaceae inkl. <i>Pseudomonas</i>	46
<i>S. aureus</i>	47
Beta-hemolyserande streptokocker	48
Kortikosteroidbehandling vid ABM	51
Rekommendationer	53
Behandling av förhöjt intrakraniellt tryck (ICP) vid ABM	55
Handläggning, indikationer	56
Behandlingsmål	57
ICP-sänkande behandling	58
Epidemiologiska åtgärder - Smittskydd vid meningokocksjukdom	61
Rekommendationer	63
Uppföljning efter ABM	66
Rekommendationer	68
Neurokirurgiska CNS infektioner	69
Mikrobiologi, klinik	70
Diagnostik	71
Postoperativ meningit	71
Shuntinfektion	72
Behandling	72
Rekommendationer postoperativ meningit	73
Rekommendationer shuntinfektion	74
Profylaxrekommendationer - VP-shunt, kraniotomi, skalltrauma	76
Meningit efter durapunktion	81
Tuberkulös meningit och tuberkulom	84
Epidemiologi, patogenes, klinisk bild	84
Diagnostik	85
Behandling	86
Standardbehandling - tuberkulostatika	86
Alternativ behandling vid resistens	88
Kortikosteroidbehandling	90
Tuberkulom	91
Hjärnabscess	93
Klinisk bild	94
Diagnostik	94
Behandling	95
Antibiotikaval	95
Behandlingstidens längd	97
Adjuvant behandling; kortikosteroider mm	99

Förord

Bakteriella infektioner i centrala nervsystemet (CNS) är relativt ovanliga men potentiellt livshotande och är en typ av infektioner som infektionsläkare handlägger, antingen på den egna kliniken eller som konsulter. På grund av allvarlighetsgraden vid denna typ av infektioner är det angeläget med ett snabbt initialt omhändertagande avseende diagnostik och adekvat behandling. En svårighet är att bakteriella CNS-infektioner är relativt ovanliga och ibland går med symptom som ger flera differentialdiagnostiska alternativ vilket kan leda till att diagnosen fördröjs eller missas helt. Det är därför angeläget att man som kliniskt verksam läkare alltid beaktar denna typ av infektioner som en diagnostisk möjlighet vid bedömningen av svårt sjuka patienter.

Vuxna patienter med akut bakteriell meningit (ABM) och meningit orsakad av tuberkulos vårdas huvudsakligen på infektionsklinik men patienterna ses ofta initialt av primärvårdsläkare, akutläkare, invärtesmedicinare eller neurologer och vårdas ofta på intensivvårdsavdelning. Detta gör att kunskap om diagnostik och primär handläggning av CNS-infektioner är viktig, inte bara för infektionsläkare, utan även för flera andra läkarkategorier. ABM är ett särskilt intresseområde för infektionsläkarföreningen då det är en av diagnosgrupperna som finns med för bedömning vid medicinsk kvalitetsrevision av infektionskliniker. Föreningen har också tagit initiativ till ett nationellt kvalitetsregister baserat på rapportering av patienter med ABM sedan 1994. För att ytterligare framhålla betydelsen av bakteriella CNS-infektioner och i strävan att förbättra vårdkvaliteten för dessa patienter, har en arbetsgrupp under ledning av infektionsläkarföreningen utarbetat ett vårdprogram 2004. Detta vårdprogram var avgränsat att omfatta diagnoserna ABM, hjärnabscess och neurokirurgisk CNS-infektion hos vuxna patienter.

Det sker naturligtvis en ständig utveckling av kunskapen avseende patofysiologi, diagnostik och behandling av CNS-infektioner. Det epidemiologiska läget och bakteriers resistensförhållanden förändras ständigt. Dessutom tillkommer och försvinner behandlingsalternativ. Därför bör dokumentet revideras med jämna mellanrum. En kontinuerlig "feed-back" från kollegor, inom såväl infektionsmedicin som andra specialiteter, motiverar också förändrade rekommendationer. Vi har nu uppdaterat vårdprogrammet med hänsyn till detta och inkluderat tuberkulös meningit. Neuroborrelios ingår inte eftersom patofysiologi, klinik, handläggning och prognos vid denna sjukdom skiljer sig väsentligt från övriga bakteriella CNS-infektioner. Dokumentet är avgränsat till att omfatta handläggning av vuxna patienter.

Vårdprogrammet inleds med ett avsnitt (Faktarutor) med en sammanfattning av rekommendationerna av den kliniska handläggningen av patienter i respektive diagnosgrupp. Detta är avsett att vara ett lätt tillgängligt dokument att använda som manual, främst vid det första akuta omhändertagandet. Vårdprogrammet är även i sin helhet avsett att användas i klinisk praxis men innefattar också något om epidemiologi, patofysiologi, symtomatologi och framför allt rekommendationer om diagnostiska åtgärder och behandlingsalternativ, samt försök att värdera relevansen (bevisgradering = evidens) av dessa utifrån tillgängliga studier. Innehållet har fått en

viss dragning åt lärobok men arbetsgruppen har efter diskussion låtit det vara så. De mest relevanta referenserna finns samlade i slutet av varje avsnitt.

Varje deltagare ansvarar för och har skrivit ett eller flera avsnitt i vårdprogrammet, men gruppen har gemensamt kommit överens om innehållet i respektive område.

Hela gruppen står därför bakom dokumentet som helhet. Martin Glimåker har även varit sammankallande och sammanställt de olika delarna till en helhet.

Charlotte Glimåker, Glimåker Design, har gjort illustrationen på första sidan.

Konsulterad expertis

Gruppen har remitterat delar av dokumentet till extern expertis för synpunkter. Vi har tacksamt mottagit värdefulla råd från:

Överläkare **Bo-Michael Bellander**, Neurokirurgiska kliniken, Karolinska, Solna

Överläkare **Judith Bruchfeldt**, Infektionskliniken, Karolinska, Solna

Professor **Inger Julander**, Infektionskliniken, Karolinska, Solna

Professor **Tiit Mathiesen**, Neurokirurgiska kliniken, Karolinska, Solna

Professor **Per Olcén**, Mikrobiologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Örebro

Överläkare **Eva Törnqvist**, Mikrobiologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Örebro

Överläkare **Anne Zachau**, Neurologkliniken, Karolinska, Solna

Bevisgraderingssystemet

I enlighet med uppdraget från infektionsläkarföreningen har den amerikanska infektionsläkarföreningens bevisgraderingssystem valts. Bevisgradering = evidensgradering, enligt SBU ska den svenska termen vara bevisgradering. Varje rekommendation består av en bokstav som anger om vi tillråder eller avråder samt styrkan i rådet, samt en romersk siffra som anger vad rekommendationen grundas på. Varje rekommendation med beviskvalité ges inom parentes i löpande text på respektive avsnitt t ex. (AI), (CIII) etc. Genomgående för hela området bakteriella CNS-infektioner är bristen på randomiserade kontrollerade studier. Beviskvalitén blir därför överlag relativt svag, oftast II-III.

Styrka rekommendationen	Definition
A	Stark rekommendation/bra bevis för användning/åtgärd
B	Måttligt stark rekommendation/måttliga bevis för användning/åtgärd
C	Svag rekommendation/svaga bevis för användning/åtgärd
D	Måttlig stark rekommendation/måttliga bevis <u>mot</u> användning/åtgärd
E	Stark rekommendation/bra bevis <u>mot</u> användning/åtgärd

Beviskvalité	Definition
I	Bevis från ≥ 1 adekvat randomiserad, kontrollerad studie
II	Bevis från ≥ 1 väl designad klinisk studie, utan randomisering; från kohort eller fall-kontroll analyserade studier (helst från >1 center); från multipla fallserier; eller dramatiska resultat från okontrollerade experiment
III	Bevis i form av åsikter från respekterade auktoriteter, baserade på klinisk erfarenhet, deskriptiva studier, eller rapporter från expertkommittéer

Faktaruta 1 (se sida 22 för motivering)

Rekommendationer för initial handläggning av vuxna med samhällsförvärd akut bakteriell meningit (ABM)

I Primärvård:

- Bedöm patienten; fr.a. avseende medvetandenivå enligt RLS och/eller GCS (Faktaruta 2) + neurologiskt status. Delegera under tiden till någon att ordna med ambulans/helikoptertransport.
- Ge syrgas
- Sätt iv. infart och vid tecken på samtidig svår sepsis starta omedelbart vätskeinfusion med ringer-acetat.
- Kontakta närmaste akutsjukhus med intensivvårdsavdelning.
- Om vänte- och transporttider beräknas till 60 min eller längre, tag en blododling och ge kortison (helst betametason 8 mg) + en dos antibiotika (helst cefotaxim 3g) iv. i meningitdos. Om kortare transporttid beräknas, överför patienten snarast möjligt.

På sjukhus:

- Anamnes. Status; fr.a. avseende medvetandegrad enligt RLS och/eller GCS (Faktaruta 2) + neurologiskt status.
- Ge syrgas.
- Sätt iv. infart. Se ovan.
- Gör lumbalpunktion (Faktaruta 3-5).
- Odla från likvor, blod och nasofarynx.
- Ge steroider och antibiotika. Preparat och doser; se Faktaruta 6-7. Ska ges så snabbt som möjligt, helst inom ½, senast 1 timme efter att patienten inkommit till akutmottagningen. Behandlingen får ej fördröjas av t ex. transporter eller röntgenundersökningar.
- Blodprover (Faktaruta 3).
- Bedöm om patienten ska vårdas på intensivvårdsavdelning (IVA), neurokirurgisk IVA (Faktaruta 8-9) eller på infektionsklinik. Kontakt tas med vederbörande klinik. Vid transport till annat sjukhus måste kompetent personal medfölja.

OBS! Grundprincipen måste alltid vara att diagnostik och övrig handläggning aldrig får fördröjas adekvat behandling.

Faktaruta 2

Poängsystem för fullvärdig medvetanderegistrering vid t ex. CNS infektion**Glasgow Coma Scale (GCS)**

Score högst 15 (summan av grupperna I - III)

I. Ögon:	öppnas spontant	4
	öppnas på tilltal	3
	öppnas på smärta	2
	ingen reaktion	1
II. Bästa motoriska reaktion:	reagerar på tilltal, följer order	6
	reagerar på smärta: lokaliserar	5
	drar tillbaka extremitet	4
	reagerar inadekvat	3
	sträcker	2
	ingen reaktion	1
III. Bästa verbala svar	orienterad till tid och rum	5
	ej orienterad men talar förståeligt	4
	osammanhängande tal	3
	muttrar, talar obegripligt	2
	inget svar	1

Reaction Level Scale (RLS) 85

1 Vaken	Vaken eller väckbar. Ej slö, fullt orienterad. Ingen fördröjd reaktion.
2 Slö eller oklar	Kontaktbar vid lätt stimulering (tilltal, beröring) och/eller oklar.
3 Mycket slö eller oklar	Kontaktbar vid kraftig stimulering (tillrop, ruskning, smärtstimulering).
4 Lokaliserar vid smärta	Medvetlös. Lokaliserar men avvärjer ej vid smärta.
5 Drar undan vid smärta	Medvetlös. Undandragande rörelse vid smärta.
6 Böjer vid smärta	Medvetlös. Långsam, mekanisk böjrörelse i främst armbågs- och handleder vid smärta.
7 Sträcker vid smärta	Medvetlös. Mekanisk sträckrörelse i armar och/eller ben vid smärta. På patient som både böjer och sträcker vid smärta anges nivå 6=böjning
8 Reagerar ej vid smärta	Medvetlös. Ingen smärtreaktion vare sig i extremiteter eller ansikte.

Hjälpkriterier vid bedömning av vuxna personer och barn från ca 8 års ålder:

Orienterad:	Kan uppge eget namn, var han/hon befinner sig samt år och månad.
Oklar:	Kan ej uppge eget namn, var han/hon befinner sig samt år och månad.
Kontaktbar:	Kan utföra minst ett av följande; samtala, följa med blicken, lyda uppmaning (t ex. lyfta en arm) eller avvärja smärta (lokaliserar smärtstimuleringen, griper din hand och försöker föra bort den).
Medvetlös:	Kan ej väckas. Kan ej utföra någon av prestationerna vid kontaktbarhet.
Lokaliserar smärta.	Vid smärtstimulering mot käkvinkeln för patienten minst en hand ovanför haknivå, vid smärtstimulering mot nagelbädd för patienten andra handen över medellinjen.
Undandragande rörelser:	Vid smärtstimulering i käkvinkeln vrider patienten bort ansiktet, vid smärtstimulering mot nagelbädden drar patienten undan armen.

Faktaruta 3 (se sida 23 för motivering)

Lumbalpunktion – likvoranalyser

0,9 mm (gul) eller 0,7 mm (svart) LP-nål till vuxna, 0,7 mm LP-nål (svart) till barn

Visuell undersökning: grumlig eller klar likvor.

Lumbalt likvortryck (öppningstryck) med stigrör kopplat till LP-nålen. Patienten i plant sidoläge. 0-punkten i höjd med instickstället och huvudet.

Tag minst 3 sterila provrör med likvor:

- Rör 1 (>1,5 ml): Bakteriologisk odling, direktmikroskopi och om antibiotikabehandling startats: PCR + antigenest för bakterier. Om lång transporttid bör även 0,5 ml sprutas direkt i aerob blododl.-flaska (barn-blododlingsflaska).
- Rör 2 (1-2 ml): Till kylskåp – ev. senare analys (virus, tbc, borrelia, etc.) beroende på akuta analyser av rör 3.
- Rör 3 (> ½ ml): Celltal – poly/mononukleära celler, laktat, protein/albumin, glukos relaterat till plasma-glukos.
- Blodprov – blodanalyser: CRP, Hb, Lpk, poly/mono, Tpk, Na, K, kreatinin, glukos, PK-INR, APTT, arteriell blodgas och laktat

Faktaruta 4 (se sida 23-28 för motivering)

Kontraindikationer mot akut lumbalpunktion (LP):

Absoluta:

- Kliniska tecken till fokal expansiv intrakraniell process, såsom hjärnabscess: Lång (>3 dagar) eller atypisk anamnes, speciellt om centralnervösa fokalsymptom noteras. Vid kort anamnes om tydliga motoriska bortfallssymtom av typ hemipares.
- Kliniska tecken till pågående cerebral inklämning: Medvetslös patient med sträckkramper.
- Infektion på planerat stickställe.

Relativa:

- Koagulations/blödningsrubbnig: LP bör undvikas om PK-INR >1,6 eller vid Tpk <30x10⁹/l. Man behöver dock inte invänta svar på koagulationsanalyser innan LP utförs vid septisk chock.
- Pågående kramper av epileptisk natur.
- Misstänkt ryggmärgskompression.

Faktaruta 5 (se sida 23-28 för motivering)

Rekommendationer - LP vid misstänkt akut bakteriell meningit (ABM) hos vuxen

Omedelbar LP

Grundprincipen är att LP utförs akut och att behandling mot ABM sätts in direkt efter LP utan inväntan på laboratoriesvar.

Fördröjd LP

- Koma (GCS \leq 8, RLS \geq 4; se Faktaruta 2), snabbt sjunkande medvetandegrad eller kraftig psykomotorisk oro (misstänkt kraftigt stegrat intrakraniellt tryck=ICP).
 - Behandling mot ABM omedelbart efter blododling varefter patienten skyndsamt överförs till IVA. Avvakta med LP för att undvika minsta fördröjning av behandling och IVA-vård.
 - LP efter stabilisering med sedering och adekvat ventilation.
- *OBS:* Om ABM är en differentialdiagnos och LP inte utförs akut ska alltså kortikosteroider + antibiotika ges i meningitdoser och intensivvård startas akut i avvaktan på vidare utredning. Detta innebär att, om LP-fynden bedöms vara avgörande för akut behandling och för ställningstagande till intensivvård bör LP utföras initialt, även vid misstänkt ICP-stegring enligt ovan.
- Tecken till cerebral inklämning: Medvetslös patient med sträckkramper eller reaktionslöshet. Ljustela pupiller, stigande blodtryck kombinerat med bradykardi och/eller oregelbunden andning kan även indikera begynnande inklämning.
 - Behandling mot ABM omedelbart efter blododling varefter patienten skyndsamt överförs till IVA.
 - Akut sedering och assisterad ventilation (ev. lätt hyperventilation)
 - Kontakt med neurokirurg/neurolog/neurointensivist. Ställningstagande till externt ventrikeldränage (EVD) med likvoranalyser + ICP-sänkande behandling.
 - DT-hjärna så snart patientens tillstånd medger.
 - Om EVD inte anläggs primärt kan LP med tunn nål (0,7 mm) utföras om tillståndet stabiliseras och DT inte visar fokal expansiv process eller pågående cerebral inklämning. Om diagnosen ABM verifieras med LP eller om DT visar inklämningstecken bör snabb neurokirurgisk intervention övervägas.
- Misstänkt hjärnabscess (se Faktaruta 4):
 - Behandling mot ABM snarast efter blododling
 - DT med kontrast utförs akut
 - LP utförs snarast om hjärnabscess uteslutits
- Pågående kramper av epileptisk natur:
 - Behandling mot ABM snarast efter blododling
 - Ge antiepileptisk behandling.
 - LP efter avslutat epilepsianfall.
- Blödningsbenägenhet: PK-INR $>1,6$ eller Tpk $<30 \times 10^9/l$
 - Behandling mot ABM snarast efter blododling.
 - LP utförs efter att koagulationsrubbningen åtgärdats.

Faktaruta 6 (se sida 51-53 för motivering)

Kortikosteroidbehandling vid samhällsförvärd akut bakteriell meningit hos vuxen

Ska ges till alla vuxna patienter med ABM oavsett sannolik etiologi.
Första steroiddosen ges strax innan eller samtidigt med första antibiotikadosen.

- betametason 0,12 mg/kg x 4 iv. i fyra dygn. Max 8 mg per dos.
alternativt
- dexametason (licenspreparat) 0,15 mg/kg x 4 iv. i fyra dygn. Max 10 mg per dos.

Steroidbehandlingen kan seponeras tidigare än efter 4 dygn:
om meningokocketiologi verifieras
vid snabb klinisk förbättring (sätt ut efter 2 dygn)

Faktaruta 7 (se sida 38-42 för motivering)

Empirisk initial antibiotikabehandling vid okänd samhällsförvärd akut bakteriell meningit (ABM) hos vuxen.

Vid misstanke om ABM ges första antibiotikados helst inom 30 min efter patientens ankomst till akutmottagningen eller efter det att misstanke uppkommit. Vänta inte på svar på likvorproverna. Behandlingen får inte fördröjas av att patienten ska transporteras eller undersökas, t ex. med datortomografi.

I första hand:

- cefotaxim 3 g x 3-4 iv. i kombination med ampicillin 3 g x 3-4 iv.
alternativ
- meropenem 2 g x 3 iv. som monoterapi.

Vid misstanke om infektion med pneumokocker med nedsatt känslighet för pencillin, t ex. vid infektion förvärd utomlands med hög andel pneumokocker med nedsatt penicillinkänslighet, ges tillägg med vancomycin 1 g x 3 (15 mg/kg x 3) iv. + rifampicin 600 mg x 1 iv

Allergi; vid tidigare svår allergisk reaktion såsom anafylaktisk chock, bronkospasm, Quinckes ödem eller mucokutant syndrom på betalaktamantibiotikum ges;

- moxifloxacin 400 mg x 1 iv.
och
- vancomycin 1 g x 3 iv. (15 mg/kg x 3).
och
- trimetoprim-sulfametoxazol 20 ml x 2 iv.

Om Listeria anses vara mycket osannolikt kan trimetoprim-sulfametoxazol uteslutas.

Faktaruta 8 (se sida 55-56 för motivering)

Fall med akut bakteriell meningit där intensivvård är indicerad

- Kraftig psykomotorisk oro/agitation/konfusion.
- Snabbt sjunkande medvetandegrad.
- RLS ≥ 3 , GCS ≤ 10 .
- Progredierande fokala cerebrala symptom.
- Kramper av epileptisk natur.
- Lumbalt likvortryck >40 cmH₂O.
- Cirkulatorisk påverkan/chock.

Faktaruta 9 (se sida 55-59 för motivering)

Mätning och behandling av intrakraniell tryckstegring bör övervägas vid akut bakteriell meningit hos vuxen med följande klinisk bild (kontakta neurokirurg/neurointensivist):

- GCS ≤ 8 , RLS ≥ 4
- GCS 9-12, RLS 3 om klinisk försämring under de första timmarna. Lumbalt likvortryck >40 cmH₂O ökar indikationen.
- Mycket kraftig psykomotorisk oro/agitation.
- Upprepade svårbehandlade kramper av epileptisk natur.
- Pupillardilatation/okulomotoriuspares.
- Hypertoni i kombination med bradykardi.
- Fynd på DT/MR-hjärna som tyder på kraftigt förhöjt ICP (DT-hjärna kan dock bara ibland påvisa sådana patologiska fynd trots kraftigt förhöjt ICP).

Faktaruta 10 (se sida 61-64 för motivering)

Antibiotikaprofylax till närkontakter till patient med akut meningokocksjukdom - sepsis/meningit (de som delat hushåll/rum veckan innan insjuknandet eller kyss-kontakter).

Normalfallet:

- ciprofloxacin vuxna och barn >20 kg: 500 mg som engångsdos p.o.
barn <20 kg: 250 mg eller 20 mg/kg som engångsdos p.o.

Vid allergi mot ciprofloxacin:

- rifampicin vuxna och barn >12 år: 600 mg x 2 x II p.o.
- eller
- ceftriaxon vuxna: 250 mg im. eller iv. som engångsdos.
barn <12 år: 125 mg im. eller iv. som engångsdos.

Vid graviditet:

- ceftriaxon 250 mg im. eller iv. som engångsdos.

Faktaruta 11 (se sida 66-68 för motivering)

Uppföljning av bakteriell meningit

- | | |
|---|---|
| Återbesök efter 1-2 månader; | Remiss för hörseltest
Eventuell immunologisk testning
Ställningstagande till sekundärprofylax |
| Återbesök/tel.-kont. efter 3-6 månader; | Slutbedömning av eventuella sekvele
Ställningstagande till neuropsykiatrisk testning |

Faktaruta 12 (se sida 69-76 för motivering)

Antibiotikabehandling vid neurokirurgisk meningit

Postoperativ eller posttraumatisk meningit med eller utan externt ventrikeldränage (EVD)

Vid förekomst av EVD ställningstagande till om detta ska bytas eller tas bort.

- cefotaxim 3 g x 3-4 iv. i kombination med vancomycin 1 g x 3 iv.

Om misstanke på resistent Gram-negativa bakterier ges

- meropenem 2 g x 3 iv. i kombination med vancomycin 1 g x 3 iv.

Shuntinfektion

Shuntextraktion. Eventuell inläggning av EVD.

- vancomycin 1 g x 3 iv. i kombination med rifampicin 600 mg x 1 po. alt iv.

Till allmänpåverkad patient ges tillägg med

- ceftazidim 2 g x 3 iv. eller meropenem 2 g x 3 iv.

Efter odlingssvar justeras antibiotikabehandlingen.

För att förkorta behandlingstiden och minska risken för relaps bör intraventrikulär administration av vancomycin eller gentamicin via EVD eller kvarliggande shunt-ventrikelkateter övervägas.

Initialdos till vuxna är; vancomycin 10-20 mg, respektive gentamicin 4-8 mg beroende på ventrikelsystemets storlek. Fortsatt dosering avgörs av likvorproduktion och koncentrationsanalyser.

Faktaruta 13 (se sida 86-87 för motivering)

Rekommenderad behandling vid tuberkulös meningit

Läkemedel	Barndos/dygn	Vuxendos/dygn	Behandlingstid	CNS penetration
isoniazid*	10-20 mg/kg, max 500 mg	600 mg x 1, efter 2 mån: 300 mg x1	9-12 mån	ja
rifampicin	10-20 mg/kg, max 600 mg	450 mg x 1, <50kg 600 mg x 1, ≥50kg	9-12 mån	vid inflammation
pyrazinamid	30-35 mg/kg, max 2000 mg	1,5 g, <50 kg 2,0 g, ≥50kg	2 mån	ja
ethambutol	15-20 mg/kg, max 1000 mg	20 mg/kg max 2500mg	2 mån	vid inflammation
amikacin**	15-30 mg/kg, max 1000 mg	15 mg/kg, efter 2 v: 3 doser/v	2 mån	vid inflammation

*Under isoniazidbehandling ges Pyridoxin 40 mg x1 för att minska risk för perifer neuropati, särskilt hos diabetiker, alkoholister och HIV-positiva, som har ökad risk.

** Som alternativ till ethambutol för medvetlösa patienter eller som tillägg vid stark misstanke om resistens.

Faktaruta 14 (se sida 94-99 för motivering)

Hjärnabscess – empirisk antibiotikabehandling

- cefotaxim 3 g x 3 iv.
- i kombination med
- metronidazol 1 g x 1 iv.

Allergi; vid tidigare svår allergisk reaktion såsom anafylaktisk chock, bronkospasm, Quinckes ödem eller mucokutant syndrom på betalaktamantibiotika ges

- kloramfenikol (ej tillgängligt på alla kliniker) 1 g x 3 iv. alternativt moxifloxacin 400 mg x 1 + clindamycin 600 mg x 3 + ev. metronidazol 1 g x 1

Vid postoperativa abscesser måste hänsyn tas till resistensläget på kliniken.

Faktaruta 15 (se sida 94-99 för motivering)

Tänkbara antibiotika för peroral uppföljning vid behandling av hjärnabscess.

Doseringsförslagen grundar sig på rekommendationer eller fallbeskrivningar och normal njur- och leverfunktion.

Hänsyn tas till ev. odlingsfynd.

amoxicillin	1 g x 3
clindamycin	300 mg x 3
kloramfenikol	1 g x 3
ciprofloxacin	750 mg x 2
moxifloxacin	400 mg x 1
metronidazol	400 mg x 3
trimetoprim/sulfametoxazol	(160–320 mg/800–1600 mg) x 2
fusidinsyra	500 mg x 3
rifampicin	600 mg x 1

Inledning

Bakgrund

Akuta bakteriella infektioner i centrala nervsystemet (CNS) är relativt ovanliga men mycket allvarliga tillstånd där korrekt initialt omhändertagande är avgörande för patientens chanser till överlevnad och tillfrisknande. Symtombilden vid akuta bakteriella CNS-infektioner kan i många fall sammanfalla med bilden vid andra sjukdomstillstånd vilket kan vara en förklaring till att diagnosen ofta fördröjs eller till och med kan missas helt. Som läkare skall man därför alltid överväga möjligheten av dessa infektionstillstånd vid bedömningen av svårt sjuka patienter. Har misstanken väl väckts så är det som regel relativt enkelt att med lumbalpunktion, eller i vissa fall datortomografi av hjärnan, avgöra om en CNS-infektion föreligger eller inte.

De mest typiska symtomen som kan förekomma vid en CNS-infektion är medvetandesänkning eller psykomotorisk oro, huvudvärk, kramper av epileptisk natur, fokalneurologiska symtom, feber och nackstyvhet.

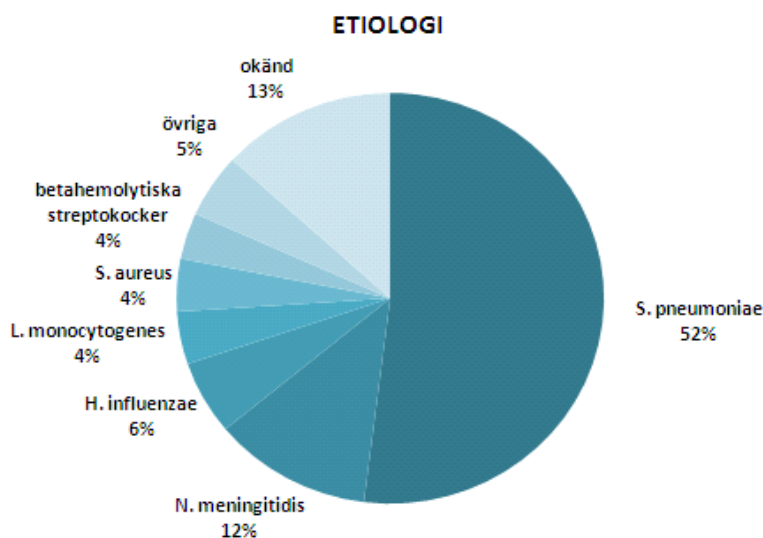
Patofysiologi

CNS utgör en i kroppen unik infektionsmiljö. Hjärnan och ryggmärgen är väl skyddade av oeftergivlig benvävnad och hjärnhinnor innebärande att en CNS-infektion utvecklas i ett slutet rum, vilket får konsekvenser vid ökning av det intrakraniella trycket varför en inflammatoriskt betingad hjärnsvullnad riskerar att leda till en dramatisk höjning av det intrakraniella trycket. Vidare är CNS, av blod-hjärnbarriären, avskild från systemcirkulationen. CNS är också ett organ med i viss mån mindre utvecklat immunförsvar. Dessa särskilda förhållanden innebär att CNS visserligen inte infekteras lika lätt som andra organ men en etablerad infektion kan inte bekämpas av immunförsvaret lika effektivt som på andra ställen, varför t ex. bakterier kan tillväxa relativt ostört i likvor. Liksom vid andra invasiva infektioner leder också CNS-infektioner till cellskada och celledöd i det drabbade organet. Till skillnad från annan vävnad har dock skada på nervvävnad större tendens att vara irreversibel. CNS-infektioner är därför allvarliga, potentiellt livshotande, tillstånd med stor risk för kvarstående neurologiska restsymtom. Ett snabbt handläggande av dessa patienter är nödvändigt avseende diagnostik och behandling.

Djurexperimentella och kliniska studier har visat att den patofysiologiska processen med åtföljande neurologiska skador vid akut bakteriell meningit (ABM), inte bara beror på närvaron av bakterier utan också på den infekterade värdens immunologiska svar på den invaderande mikroorganismen. Den inflammatoriska kaskadreaktion som startas av bakteriella antigen i subarachnoidalrummet leder till fysiologiska förändringar med ödem, ökat intrakraniellt tryck, minskad cerebral blodperfusion och hypoxi, slutligen resulterande i destruktion av nervceller i varierande omfattning (1). En komplicerande faktor vid ABM är att likvorrummet är ett område med nedsatt infektionsförsvar. Låga nivåer av opsoniserande antikroppar och komplementfaktorer i likvor leder till nedsatt fagocyterande förmåga trots närvaro av miljontals granulocyter. Bakterietillväxten kan därför ske mycket snabbt.

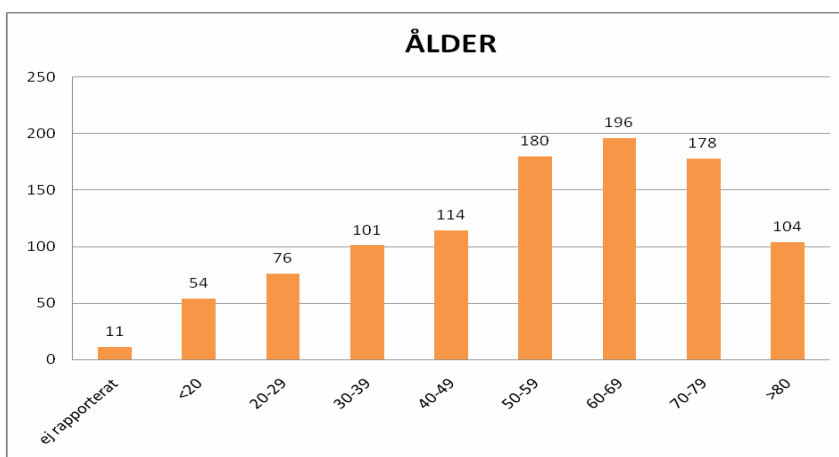
Epidemiologi

Under perioden 1994-2007 har totalt 1014 fall av samhällsförvärd ABM hos vuxna (≥ 16 år) rapporterats till det svenska kvalitetsregistret avseende bakteriell meningit. Fördelningen av olika etiologier framgår av Figur 1. *S. pneumoniae* är den dominerande patogenen (ca 50 %). Endast 12 % orsakas av meningokocker vilket skall ses mot bakgrund av att vi i Sverige under många år skonats från utbrott av meningokocksjukdom (2). Notabelt är även att de tre etiologierna *H. influenzae*, *S. aureus* och beta-hemolytiska streptokocker som allmänt anses ovanliga hos vuxna utgör var för sig en lika stor grupp som *Listeria*.



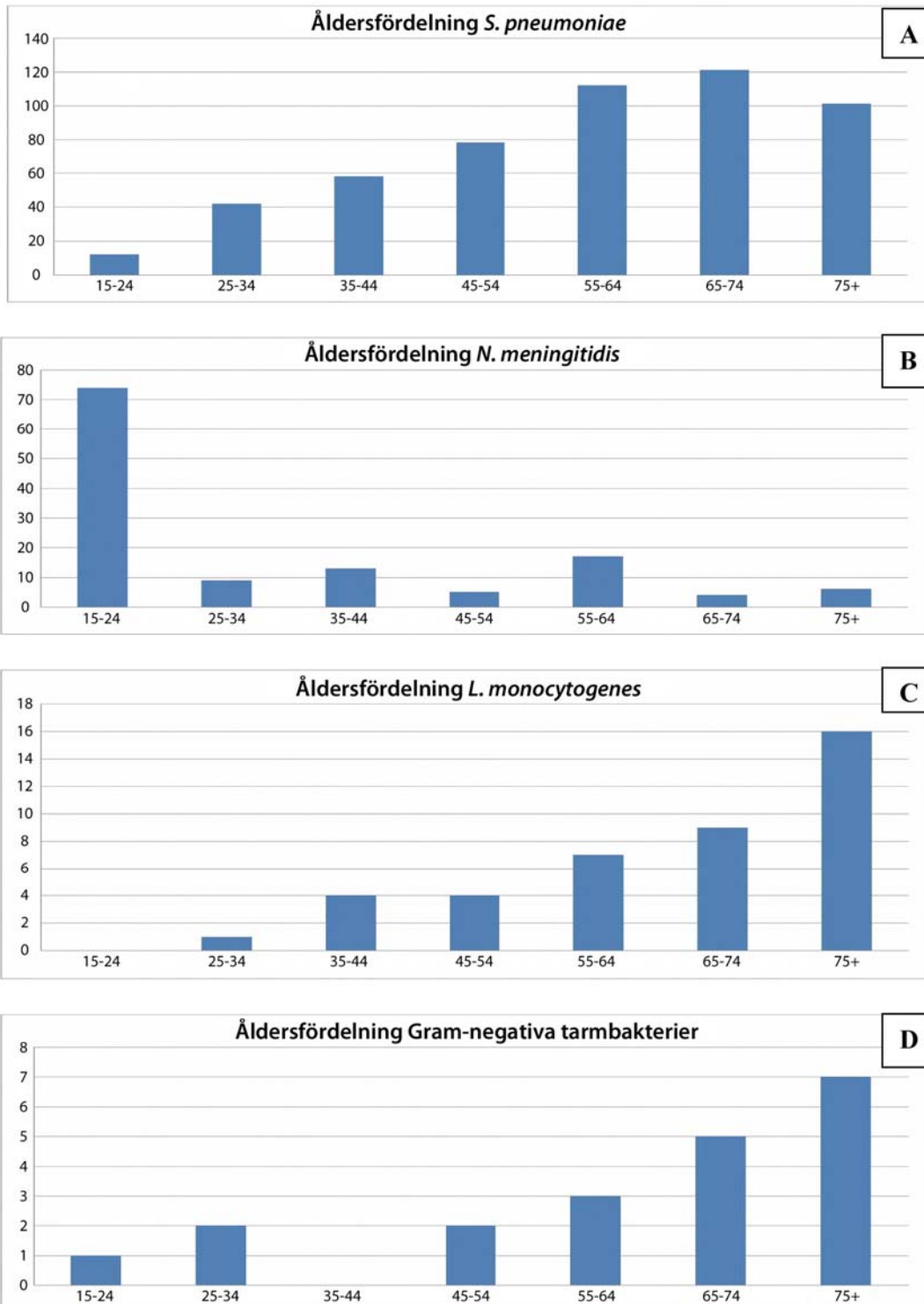
Figur 1: Bakteriell etiologi till samhällsförvärd bakteriell meningit hos 1014 svenska vuxna patienter under åren 1994-2007.

Med undantag för meningokocker som har sin största förekomst inom yngre åldersgrupper ses en ökad frekvens av meningit med stigande ålder (Fig. 2, 3A, 3B, 3C, 3D). Förskjutning mot högre ålder är mest utpräglad för *Listeria* och Gram-negativa tarmbakterier. Inget fall av *Listeria*meningit har under tidsperioden rapporterats i åldersintervallet 15-24 år.



Figur 2: Åldersfördelning av samhällsförvärd bakteriell meningit hos 1014 svenska vuxna patienter under åren 1994-2007.

Figur 3: Åldersfördelningen för bakteriell meningit i Sverige åren 1994-2007 orsakad av pneumokocker (A), meningokocker (B), Listeria (C) och Gram-negativa tarmbakterier (D).



Prognos vid akut bakteriell meningit

Trots utvecklingen av antibakteriell behandling, förbättrade diagnostiska metoder och möjligheter till intensivvård, är ABM fortfarande en viktig orsak till död och permanenta neurologiska resttillstånd hos barn och vuxna (2-6). Epidemiologiska och prognostiska studier av ABM har i Nordamerika och Västeuropa visat en morbiditet i neurologiska resttillstånd hos 10-30 % av patienterna och en mortalitet mellan 2-30 %, beroende på bakteriell etiologi. I Sverige har, på senare år, en mortalitet på 10-14 % noterats vid samhällsförvärd ABM enligt Svenska Infektionsläkarföreningens kvalitetsregister och Socialstyrelsens diagnos/dödsorsaksregister. Frekvensen neurologiska resttillstånd har hos oss varit ca 30 % (2).

Prognostiska faktorer

Ett flertal olika variabler har visats ha signifikant betydelse som riskfaktorer avseende ökad mortalitet eller morbiditet vid ABM. Dessa olika variabler gäller mikrobiologiskt agens, demografi, komorbiditet/immunsuppressivt tillstånd, klinisk bild vid insjuknandet i ABM, olika markörer i likvor samt tid till behandlingsstart (2-9).

Orsakande bakterie har prognostisk betydelse. Ökad risk för komplikationer föreligger särskilt vid ABM orsakad av pneumokocker där mortaliteten är hög trots ökad kunskap om patofysiologiska skeenden och utveckling av antibiotika och intensivvård. I en meta-sammanställning (5) av 8 studier från Västeuropa och USA som spänner över tidsperioden 1962–2001, varierade dödligheten i pneumokockmeningit hos vuxna mellan 21–28 %. I en studie från Tyskland (3) var dödligheten hos vuxna med pneumokockorsakad meningit 24 % under studieperioden 1984–2002 och i en stor holländsk studie av vuxna med samma sjukdom under åren 1998–2002 var mortaliteten 30 % (6). Tillägg av kortikosteroidbehandling har visat en reduktion av dödligheten i pneumokockmeningit från 34 % till 14 % (10).

Mortaliteten vid meningokockorsakad meningit ligger betydligt lägre, mellan 2 och 10 %. Meningit av *Listeria*, *S. aureus* och Gram-negativa tarmbakterier är förenat med sämre prognos. Resistenta bakterier, exempelvis penicillinresistenta pneumokocker, methicillinresistenta stafylokker (MRSA) och resistenta Gram-negativa bakterier är förknippade med dålig prognos (11).

Hos vuxna individer ses en ökad mortalitetsrisk med stigande ålder (8). Patienter med underliggande kroniska sjukdomar (alkoholism, malignitet, diabetes mellitus, kronisk immunsupprimerande terapi, svår njursvikt) löper, inte helt oväntat, både ökad risk att insjukna i ABM och ha en sämre prognos jämfört med tidigare friska patienter.

Den kliniska bilden vid insjuknandet i ABM har visats ha prognostisk betydelse. Prognostiska kliniska variabler kan antingen vara från cerebral eller systemisk påverkan. Markörer som härrör från patientens cerebrala påverkan är framför allt medvetandegraden. Koma (Glasgow Coma Scale ≤ 8) vid inkomsten har varit mest signifikant förknippat med sämre prognos och mortalitet upp emot 62 % har noterats (12-14). Även förekomsten av generella kramper av epileptisk natur eller fokalneurologiska symtom i initialskedet kan innebära risk för sämre prognos. Av kliniska markörer som gäller patientens systempåverkan vid ABM har hypotension vid inkomsten till sjukhuset visats vara en oberoende variabel för sämre prognos.

Andra parametrar som gäller den systemiska påverkan har visats vara patientens APACHE II poäng (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation scale) eller SAPS II poäng (Simplified Acute Severity Score) vid inkomsten till sjukhuset. Olika likvoranalyser har visats ha prognostisk betydelse (15). Signifikant ökad risk för dålig prognos har visats om låga nivåer av likvor-Lpk noteras i initialskedet. Även höga likvor-protein nivåer respektive låga likvor-glukos nivåer kan korrelera till ökad risk, men har inte varit lika statistiskt signifikant som likvor-Lpk.

Det är visat att försenad start av adekvat behandling försämrar prognosen vid ABM (16-21). I en dansk studie av ABM från 2008 ökade mortaliteten med ca 30 % för varje timme som behandlingen fördröjdes (16).

Hjärnabscess (se separat avsnitt sida 93)

Epidemiologiska förhållanden avseende hjärnabscess i Sverige är ännu mer oklara jämfört med ABM. Hjärnabscess är betydligt mer ovanligt än ABM. I en regional studie från Akademiska sjukhuset i Uppsala inkluderades 72 patienter med hjärnabscess under en tioårsperiod. Där sågs en mortalitet på 5 %, där relation till hjärnabscessen var trolig. Det är lågt jämfört med andra studier från Västeuropa och Nordamerika där studier visat på mortalitetsiffror upp mot 24 % och en risk för kvarstående sekvele hos överlevande på mellan 20 och 70 %.

Referenser

1. Koedel U et al. New understandings on the pathophysiology of bacterial meningitis. *Curr Opin Infect Dis.* 23(3):217-23,2010.
2. Berg S et al. Incidence and prognosis of meningitis due to *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis* in Sweden. *Scand J Infect Dis.* 28(3):247-52, 1996.
3. Aronin SI et al. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. *Ann Intern Med.* 129:862-9, 1998.
4. Kastenbauer S et al. Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain.* 126(Pt 5):1015-25, 2003.
5. Zimerli W. Acute bacterial meningitis: time for a better outcome. Editorial. *Intensive Care Med.* 29(11):1868-70, 2003.
6. van de Beek D et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 351:1849-59, 2004 (Erratum *N Engl J Med* 352:950,2005)
7. van de Beek Det al. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 354:44-53, 2006.
8. Weisfelt M et al. Community acquired bacterial meningitis in older people. *JAGS* 54:1500-7, 2006
9. Dzipova Oet al. Acute bacterial meningitis in adults: Predictors of outcome. *Scand J Infect Dis* 41:348-54, 2009
10. de Gans Jet al. Dexamethazone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 347:1549-56, 2002
11. Lu CH et al. Gram-negative bacillary meningitis in adult post-neurosurgical patients *Surg Neurol* 52(5):438-43, 1999
12. Durand M et al. Acute bacterial meningitis in adults: a review of 493 episodes. *N Engl J Med* 328:21-8, 1993
13. Schutte CM et al. A prospective study of Glasgow Coma Scale (GCS), age, CAF-neutrophil count, and CSF-protein and glucose levels as a prognostic indicator in 100 adult patients with meningitis *J Infection* 37:112-5, 1998
14. Merkelbach S et al. Usefulness of clinical scores to predict outcome in bacterial meningitis.

Infection 27:239-43, 1999

15. Cerebrospinal fluid cell counts and chemistries in bacterial meningitis. Arevalo CE et al. South Med J. Sep;82(9):1122-7, 1989

16. Koster-Rasmussen R et al. Antibiotic treatment delay and outcome in acute bacterial meningitis. J Infection 57:449-54, 2008

17. McIntyre PB et al. A population based study of the impact of corticosteroid therapy and delayed diagnosis on the outcome of childhood pneumococcal meningitis. Arch Dis Child 90(4):391-6, 2005

18. Proulx N et al. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. **QJM** 98(4):291-8, 2005

19. Aronin SI et al. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. Ann Intern Med 129:862-9, 1998

20. Lepur D et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults: antibiotic timing in disease course and outcome. Infection 35(4):225-31, 2007

21. Auburtin M et al. Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: the PNEUMOREA prospective multicenter study. **Crit Care Med** 34(11):2758-65, 2006

Initial handläggning av samhällsförvärd akut bakteriell meningit

Klinisk bild

Möjligheten av akut bakteriell meningit (ABM) bör beaktas vid varje fall av akut neurologisk påverkan. Förloppet kan vara fulminant och leda till döden inom en till tre dagar. Den klassiska triaden; feber, huvudvärk och nackstyvhet indikerar tydligt att ABM kan föreligga, särskilt om insjuknandet är snabbt. Denna symtomtriad saknas dock i drygt hälften av ABM-fallen. Feber noteras inte alltid vid undersökningstillfället och nackstyvhet saknas ibland (1,2). En patient med ABM kan, särskilt vid samtidig svår sepsis, vara normo- eller hypoterm. Patienten kan ha tagit antipyretikum och ibland kan temperaturmätningen vara inadekvat. Detta gör att anamnesen måste fokuseras på eventuell förekomst av feberkänsla, frossa eller uppmätt feber samt andra tecken till pågående infektion såsom otit, sinusit och pneumoni. Nästan alla fall (ca 95 %) med ABM har minst två av följande fyra symtom; huvudvärk, feber, nackstyvhet och medvetandepåverkan (2). Huvudvärken förvärras ofta av starkt ljus och/eller starka ljud (ljus/ljud-känslighet) vilket ökar sannolikheten för meningit. Meningitsymtomen utvecklas i allmänhet relativt snabbt men föregås ofta av faryngit, otit, sinusit eller pneumoni. Illamående och kräkningar förekommer ofta vid ABM. Stigande intrakraniellt tryck (intracranial pressure=ICP) gör att patienten kan hyperventilera och bli irriterad, agiterad, motoriskt orolig och förvirrad. Centralnervösa fokalsymtom och kramper av epileptisk natur kan också förekomma. Medvetandegraden är den kliniska parameter som bäst avspeglar förhöjt ICP. Sänkt medvetandegrad och koma är den viktigaste riskfaktorn avseende död och sekvele.

Klinisk diagnostik - Anamnes och status

Eftersom den kliniska bilden ofta är atypisk och förloppet ibland kan vara stormande krävs en aktiv diagnostik och behandling omedelbart vid inkomsten. Om patienten är kraftigt allmänpåverkad eller försämras hastigt skall anamnes och undersökning utföras snabbt.

Anamnesen bör fokuseras på hur snabbt patienten insjuknat, förekomst av huvudvärk, feber eller feberkänsla, ljus- och/eller ljudkänslighet samt fokala neurologiska symtom. Man bör också efterfråga luftvägssymtom och tidigare meningit, CNS-sjukdom, skalltrauma samt tecken till likvorré.

Status bör fokuseras på allmäntillståndet och vitala funktioner såsom medvetandegrad, andning och cirkulation samt eventuell förekomst av nackstyvhet eller andra neurologiska fynd. Hudkostymen skall inspekteras avseende petekiala utslag/septisk embolisering. Eventuellt infektionsfokus bör sökas i öron, bihålur, svalg, lungor, hjärta, hud och skelett. Vakenhetsgraden skall alltid anges med reaktionsgradeskala (RLS) eller Glassgow coma scale (GCS). Tidpunkten för status ska noteras.

Differentialdiagnostik

Den vanligaste differentialdiagnosen till ABM är virusorsakad meningit vilket är ungefär 10 gånger vanligare än ABM. Virusmeningit avviker oftast kliniskt från ABM genom att patienten är mindre allmänpåverkad. Vid virusmeningit finner man

också mindre påverkan på CRP och likvoranalyserna. Encefalit, orsakad i första hand av herpes simplex virus, är en viktig differentialdiagnos där snabbt insatt antiviral terapi är vital för att minimera mortalitet och neurologiska sekvele. Vid denna sjukdom insjuknar man ofta akut med hög feber och, inom 1-3 dagar, grava neurologiska symtom, oftast i form av dysfasi/afasi, kognitiva störningar och epileptiska kramper. Tuberkulös meningit leder ofta till döden om inte tuberkulostatika startas innan patienten blir komatös. Vid detta tillstånd noteras oftast ett subakut insjuknande under 1-2 veckor med huvudvärk, subfebrilitet och gradvis sjunkande medvetandegrad. Snabb diagnos av dessa tillstånd är viktigt för att indikera tidigt insatt adekvat behandling. Detta förutsätter snabba likvoranalyser.

Hjärnabscess är en viktig differentialdiagnos då den kräver speciell handläggning. Lumbalpunktion (LP) bör undvikas i dessa fall, dels då analysen inte bidrar med diagnostisk information avseende abscess, dels då det finns en liten risk för cerebral inklämning. Patienter med ABM försämras oftast snabbt medan symtomen vid hjärnabscess i allmänhet utvecklas relativt långsamt. Detta gör att majoriteten av fallen med ABM uppsöker sjukvård inom 2 dagar från debuten av meningitsymtom medan patienterna med hjärnabscess i regel haft cerebrala symtom betydligt längre tid. Feber och nackstyvhet är mycket vanligare vid ABM medan centralnervösa fokalsymtom är vanligare vid hjärnabscess.

Vid fall av oklar medvetlöshet är differentialdiagnoserna många. ABM/CNS-infektion, intoxication, metabol rubbning/diabeteskoma, andningsinsufficiens och cerebrovaskulär sjukdom/stroke är de vanligaste. ABM är ett av de mest akuta och allvarliga av dessa tillstånd. Äldre patienter med icke-CNS-involverande infektioner, exempelvis sepsis, endocardit och influensa, kan vara cerebralt påverkade varvid den kliniska bilden kan indikera ABM.

Akut handläggning i primärvård (Faktaruta 1)

Efter kort anamnes utförs status varvid vakenhetsgraden ska anges med RLS alternativt GCS. Om praktisk transporttid till akutsjukhus är mindre än 1 timme bör patienten transporteras snabbast möjligt efter telefonkontakt till infektions- eller medicinklinik.

Om längre transporttid krävs ges syrgas, vätska, betametason 8 mg och i första hand cefotaxim 3g iv. eller ceftriaxon 4g iv, helst efter att blododling tagits. Om dessa antibiotika saknas ges cefuroxim 3g iv. eller bensylpenicillin 3g iv. Därefter transporteras patienten, under övervakning av kompetent personal, snabbast möjligt till infektions- eller medicinklinik efter telefonkontakt.

Akut handläggning på sjukhus (Faktaruta 1)

Överväg tidigt om intensivvård krävs. Cerebralt eller cirkulatoriskt svårt påverkad patient bör initialt vårdas på intensivvårdsavdelning (IVA). Om så är fallet bör patienten snarast transporteras till IVA under övervakning. Ge omedelbart syrgas och installera en till två venösa infarter. Tag två blododlingar omedelbart efter varandra och rutinblodprover direkt ur infarten. Ge långsam intravenös infusion av ringeracetat. Därefter utförs LP. Det är viktigt att ansvarig läkare övervakar att givna ordinationer utförs utan onödiga dröjsmål.

Lumbalpunktion (LP) (Faktaruta 3)

Hos vuxna bör man använda 0,9 (gul) eller 0,7 mm (svart) LP-nål medan 0,7 mm nål används på barn och/eller om mycket högt intrakraniellt tryck misstänks (**AII**). Vid omedelbar visuell undersökning av likvor kan man i många fall direkt ställa diagnosen ABM genom att likvor är grumlig. Det lumbala likvortrycket som kan avspegla det intrakraniella trycket, bör mätas genom att koppla ett stigrör till LP-nålen (**BII**). Patienten ska då ligga i plant sidoläge och 0-punkten ska vara i höjd med instickstället och huvudet. Normalt är lumbalt likvortryck 6-22 cmH₂O hos vuxna (3). Vid ABM stiger detta tryck regelmässigt, oftast till >30 cmH₂O och kan ibland vara >50 cmH₂O (2,4,5). Kramper av epileptisk natur orsakar i sig stigande ICP (6).

Likvor bör vidare analyseras akut avseende cellantal med differentiering av poly- och mononuklära celler samt koncentrationerna av laktat, albumin/protein och glukos (7). Plasmaglukos bör då tas samtidigt för analys av kvoten mellan likvor- och p-glukos. Ett högt celltal (>1000x10⁶/l) med vanligen polynukleär dominans, laktat-stegring (>3,5 mmol/l), kraftig albumin/proteinstegring (>1 g/l), lågt likvorglukos (<2 mmol/l) och/eller låg likvor/plasma-glukoskvot (<0,4) indikerar ABM. Sensitiviteten för dessa analyser är relativt låg men specificiteten är betydligt högre. Högst specificitet föreligger för analys av cellantal, laktatnivå och glukoskvot. Sensitiviteten är högst för laktatanalys. Glukoshalten i likvor sjunker oftast påtagligt vid tuberkulös meningit. Låga celltal i likvor, som då kan vara klar eller opalescent vid visuell undersökning, indikerar dålig prognos vid ABM. Dessa patienter är oftast cerebralt och/eller septiskt påverkade. Vidare är oftast laktat- och proteinnivåerna i likvor förhöjda och glukoshalten sänkt i dessa fall. Den kliniska bilden bör därför i första hand styra handläggningen och resultaten av samtliga ovan nämnda likvoranalyser bör vägas samman (**BII**) (7-11).

Erfarenheter av LP vid högt ICP

Det finns lång klinisk erfarenhet av tidig LP som en säker och tillförlitlig metod vid snabb diagnostik av ABM och andra CNS-sjukdomar med intrakraniell hypertension (4,12-14). På senare år har dock en rädsla uppstått att LP kan öka risken för cerebral inklämning vid kraftigt förhöjt ICP varför man numera ofta avstår från eller avvaktar med LP i akutskedet av ABM. Tveksamheten till att genomföra LP har sin grund i fallrapporter och översiktsartiklar där vissa författare menat att LP kan medföra en ökad risk för inklämning hos patienter med förhöjt intrakraniellt tryck. Fallrapporterna gäller dels fall med ABM (4,15-34), dels patienter med fokala intrakraniella processer såsom hjärnabscess (35-46).

ABM: Vid en genomgång av rapporterna avseende ABM (15-33) där Joffe (34) och andra diskuterar inklämning i tidsmässig relation till LP angavs att ca 5 % av patienterna med ABM hade tecken till inklämning. 11 % av inklämningsepisoderna uppfattades inträffa innan LP, 38 % inom 3 timmar efter LP och resterande 51 % senare i förloppet. Denna frekvens och tidsmässiga fördelning är förenligt med naturalförloppet vid ABM eftersom ICP kan stiga mycket snabbt och leda till inklämningsorsakad död inom 1-3 dagar oavsett om LP utförs eller inte. Rapporterna är genomgående retrospektiva och gäller barn i 80-90 % av fallen. Studiernas primära syfte har i regel inte varit att studera eventuella risker med LP vid

ABM. Inte sällan har bedömningen att LP kan utgöra risk gjorts i efterhand i översiktsartiklar. Tidsrelationen mellan LP och inklämning och/eller död har oftast redovisats bristfälligt och inklämning är sällan verifierat med radiologi eller obduktionsfynd.

Inklämning i anslutning till LP vid ABM är inte rapporterat i något fall där höga doser kortison givits i samband med första antibiotikadosen, vilket nu är praxis. Det är väl känt att första antibiotikadosen, utan samtidig kortisonbehandling, orsakar en frisättning av bakteriekomponenter som inducerar en kraftig cytokinfrisättning vilket resulterar i en inflammationskaskad som förvärrar det redan höga ICP och ökar risken för dödsfall beroende på inklämning (47,48). Denna inflammationskaskad kan minskas med kortison vilket sannolikt bidrar till förbättrad prognos om kortikosteroider ges (49). Starten av antibiotikabehandling, i anslutning till LP, utan steroidbehandling kan dock ha bidragit till försämring i de ovanstående rapporterade fallen.

ABM hos vuxna: Inklämning inom tre timmar efter LP har, i litteraturen, misstänkts hos ca 15 vuxna ABM-patienter (4,18,25,32) och i endast ett av dessa är inklämningsorsakad död verifierat inom tre timmar efter LP (32). Denna patient hade RLS 7 vid inkomsten vilket indikerade begynnande eller pågående inklämning före ingreppet. Som ytterligare exempel på möjlig feltolkning av orsakssamband kan nämnas en studie av 493 fall hos vuxna under 1960- till 80-talen med ABM där inklämning noterades i anslutning till LP i 5 fall, varav 2 behandlades med penicillin intratekalt (25) vilket är kontraindicerat på grund av neurotoxicitet.

Med stigande ålder följer en viss hjärnatrofi varvid volymsökning av hjärnan tolereras bättre (50) och inklämning är inte lika vanligt hos äldre (>60 år) jämfört med yngre vuxna och barn (51).

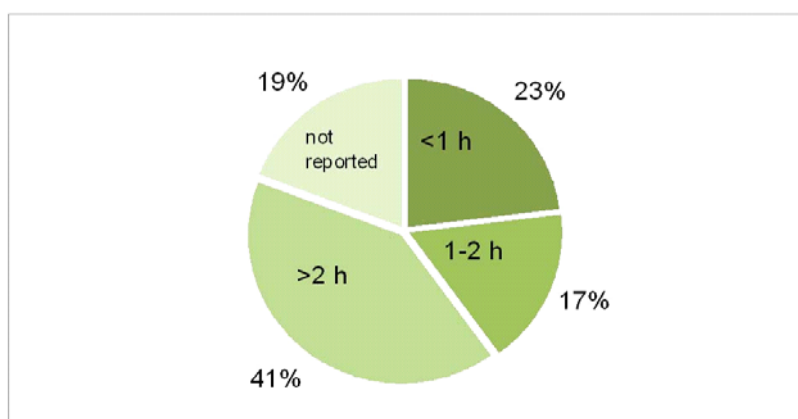
Nya data visar att många vuxna med mycket högt ICP kan lumbalpunkteras utan försämring (2). På Karolinska har LP utförts hos 29 medvetlösa vuxna patienter med ICP upp mot 40-50 mmHg utan att kliniskt signifikant inklämning i anslutning till LP inträffat (5).

Hjärnabscess; De studier som pekar på risk för inklämning och död efter LP vid hjärnabscess är genomgående retrospektiva undersökningar/fallrapporter (4,35-46). Vid en genomgång av 11 rapporter finner man att 998 patienter med hjärnabscess lumbalpunkterades varav 66 (6,6 %) försämrades eller dog inom 24-48 timmar efter LP. Den totala mortaliteten i studierna var dock mycket hög (30-50 %). Således utgör LP sannolikt inte någon stor risk vid fall av hjärnabscess. Rapporterna indikerar dock att en viss risk för inklämning inte kan uteslutas och framför allt att likvorundersökning inte är värdefull vid diagnostik av hjärnabscess.

Nackdelar med fördröjd LP

ABM kan endast bekräftas och uteslutas med likvorundersökning varvid diagnosen oftast kan ställas i akutskedet. Att initialt avstå från LP vid cerebral påverkan där meningit inte uteslutits innebär risk för försenad behandlingsstart och intensivvård. Svenska och internationella studier visar att adekvat behandling i praktiken ofta startas först efter LP trots rekommendationer om att starta behandling omedelbart efter blododling om ABM misstänks och om man väljer att avstå från LP initialt (2,52). Av svenska vuxna med ABM är sent insatt behandling vanligt (Figur 1).

Endast 40 % fick adekvat behandling inom 2 timmar och mindre än en fjärdedel inom 1 timme från inkomst till sjukhus. Försenad behandlingsstart är, i Sverige och i andra länder, ofta förknippat med en rädsla att utföra LP utan föregående DT-hjärna (2,52). Antibiotikabehandling gavs först efter att DT-hjärna utförts i ca hälften av ABM-fallen i Sverige under 2009 och i 65 % av de DT-undersökta patienterna i en stor holländsk studie (2).



Figur 1: Tid till insättande av adekvat antibiotika-behandling hos 1014 svenska vuxna med bakteriell meningit 1994-2007. Svenska Infektionsläkarföreningens kvalitetsregister

Sannolikheten av ABM är större om kort anamnes med cerebrala symtom (<2-3 dagar) jämfört med om längre sjukhistoria noteras. Vikten av snabbt insatt adekvat behandling ökar ju snabbare och allvarligare patienten insjuknar vid ABM. Detta gör att indikationen för LP utan fördröjning ökar vid kort anamnes. Flera retrospektiva (53-57) och en prospektiv studie (58) visar att en fördröjd diagnos och antibiotika-behandling är förenat med ökad dödlighet vid bakteriell meningit. I den danska studien (53) ökade dödligheten med 30 % för varje timme som behandlingen fördröjdes.

Antibiotikabehandling innan LP kan göra att bakteriologiska odlingar utfaller negativt vid ABM. Likvorodlingarna visade ingen växt i drygt 40 % av fallen med ABM i Sverige under 2009 (52) vilket kan bero på att antibiotika i många fall givits före LP. Detta försvårar fortsatt antibiotikaval och bestämning av adekvat behandlingstid. Blododling, som ska tas före behandlingsstart, kan bidra till etiologisk diagnos men i nästan en tredjedel av ABM-fallen påvisas ingen bakterieväxt i blododling (2,52).

Utebliven initial LP försvårar och försenar även viktig differentialdiagnostik såsom virusmeningit, herpes simplex encefalit, tuberkulös meningit och icke-infektiösa orsaker till cerebral påverkan. Herpesencefalit kan ofta inte uteslutas utan LP vilket kan resultera i onödig aciklovirbehandling (med risk för njurskador) om inte LP utförs. Differentialdiagnoserna är vanligare och symtomatologin vid ABM mindre tydlig hos vuxna, framför allt äldre, jämfört med barn. Det är därför viktigare att snabbt utföra LP hos vuxna, speciellt äldre, med oklar klinisk bild. Om man avstår från LP och mätning av det spinala likvortrycket missar man en möjlighet att snabbt upptäcka och behandla kraftig ICP-stegring (se separat avsnitt, sida 55).

Totalbedömning avseende tidig LP vid ABM

Sammanfattningsvis anser arbetsgruppen, enligt ovanstående resonemang, att LP är en säker och tillförlitlig metod för snabb diagnostik av ABM. Detta gäller inte minst vid fall av svår sjukdom med snabbt förlopp då ICP kan vara kraftigt förhöjt och tidigt insatt adekvat behandling inklusive intensivvård är vital. Det finns ingen evidens talande för att LP utgör risk för inklämning vid ABM hos vuxna, även vid kraftig intrakraniell hypertension. I avsaknad av randomiserad klinisk studie finns heller ingen evidens för att LP inte kan förvärra pågående inklämning vid ABM men fördelarna med tidig LP överväger vida de eventuella risker ingreppet kan innebära.

Arbetsgruppens rekommendationer överensstämmer med aktuella riktlinjer från svensk neurologisk expertis (59-61) men skiljer sig till en del från vissa internationella riktlinjer avseende initial LP (62). Gruppens bedömning är också att det finns skäl att skilja mellan barn och vuxna när det gäller ställningstagande till akut LP vid misstänkt ABM. Detta, främst då ABM-diagnosen är lättare att ställa kliniskt hos barn men även beroende på att barn med misstänkt ABM och kraftigt förhöjt ICP är känsligare för intrakraniella volymvariationer än vuxna (63). Det är därför rimligt att initialt avstå från LP hos barn med misstänkt ABM om kraftig intrakraniell hypertension misstänks.

Kontraindikationer mot akut lumbalpunktion (Faktaruta 4)

Absoluta:

- Kliniska tecken till fokal expansiv intrakraniell process, såsom hjärnabscess; lång (>3 dagar) eller atypisk anamnes, speciellt om centralnervösa fokalsymptom framkommer och vid kort anamnes om tydliga motoriska bortfallssymtom av typ hemipares noteras (**EII**).
- Kliniska tecken till pågående cerebral inklämning; medvetslös patient med sträckkramper eller reaktionslöshet (**EIII**).
- Abscess/infektion på platsen för planerat stickställe (**EIII**).

Relativa:

- Koagulations/blödningsrubbning: PK-INR >1,6 eller Tpk <30 x10⁹/l. Risk för spinalt hematoma med ryggmärgskompression (**DIII**).
- Pågående kramper av sannolikt epileptisk natur (**DIII**).
- Misstänkt ryggmärgskompression. Kan förvärras av tryckförändringar i spinalkanalerna (**DIII**).

Rekommendationer – LP vid akut handläggning av misstänkt ABM (Faktaruta 5)

• Omedelbar LP:

Grundprincipen är att diagnostik och övrig handläggning aldrig får fördröja adekvat behandling (**AI**).

LP ska utföras akut (**AII**). Behandling mot ABM sätts in direkt efter LP vid stark klinisk misstanke om ABM, vid grumlig likvor, kraftigt förhöjt lumbalt likvortryck (>35 cm H₂O) eller om likvoranalyser indikerar ABM.

Det är viktigt att ansvarig läkare ser till att givna ordinationer avseende provtagning och behandling utförs utan dröjsmål.

- Fördröjd LP:

1. Koma ($GCS \leq 8$, $RLS \geq 4$), snabbt sjunkande medvetandegrad eller kraftig psykomotorisk oro: Tecken till kraftigt stegrat ICP med relativt stor risk för sekvele eller död pga ABM i sig. Man bör då helst avvakta med LP för att undvika minsta fördröjning av adekvat behandling inklusive intensivvård.

Behandling bör startas omedelbart efter blododling och LP utförs först efter stabilisering av patientens tillstånd på intensivvårdsavdelning (**AII**).

OBS: Om ABM är en differentialdiagnos och LP inte utförs akut ska alltså steroider + antibiotika ges i meningitdoser och intensivvård startas akut i avvaktan på vidare utredning. Detta innebär att, om LP-fynden bedöms vara avgörande för akut behandling och för ställningstagande till intensivvård bör LP utföras initialt, även vid misstänkt ICP-stegring enligt ovan. (**AII**).

2. Tecken till cerebral inklämning:

Medvetlöshet ($GCS \leq 8$, $RLS \geq 4$) och sträckkramper eller reaktionslöshet. Ljustela pupiller, stigande blodtryck kombinerat med bradykardi och/eller oregelbunden andning kan även indikera begynnande inklämning.

Efter blododling startas behandling mot ABM omedelbart (**AII**). Patienten bör snarast sederas och ventileras på IVA och DT-hjärna utförs så snart patientens tillstånd medger. Vid kvarstående eller förvärrade tecken på förhöjt ICP bör man diskutera med neurokirurg om att primärt anlägga externt ventrikeldränage (EVD) varvid likvor aspireras och analyseras enligt ovan, samt eventuellt ge Mannitol (**BII**).

Om EVD inte anläggs primärt kan LP utföras om patientens tillstånd stabiliseras och DT inte visar expansiv process och/eller tecken till pågående inklämning (**BII**). Om diagnosen ABM verifieras med LP eller om DT visar inklämningstecken bör snabb neurokirurgisk intervention övervägas (se separat avsnitt, sida 55).

3. Misstänkt hjärnabscess:

Undvik initial LP (**EII**). Om man samtidigt misstänker ABM ska behandling mot ABM sättas in snarast efter blododling (**AII**). DT-hjärna med kontrast utförs därefter akut (**AII**). LP utförs snarast om hjärnabscess uteslutits (**AII**).

4. Kramper av epileptisk natur:

LP bör initialt undvikas på grund av praktiska svårigheter och eftersom det intrakraniella trycket kan stiga kraftigt (6). Fokala kramper kan också indikera fokal expansiv process (**DIII**). Ge antiepileptisk behandling och starta behandling mot ABM akut. Utför LP efter avslutat epileptiskt anfall.

5. Blödningsbenägenhet:

Behandling mot ABM startas akut. LP bör initialt undvikas vid pågående antikoagulantibehandling med heparin eller warfarin, samt vid sjukdom innebärande ökad blödningsbenägenhet; hemofili, grav trombocytopeni eller påtagligt nedsatt leverfunktion innan koagulationsrubbnigen reverserats eller antikoagulations-effekten avtagit. Gränsen för när en koagulopati ökar risken för allvarlig spinal blödning är oklar och exakt gräns för när LP ska undvikas är inte definierad. Arbetsgruppens uppfattning är att LP bör undvikas om PK-INR >1,6 eller vid Tpk <30x10⁹/l (pers. medd. S Schulmann) vilket är i analogi med Svensk Anestesiologisk

Förenings (www.SFAI.se) riktlinjer för epidural och spinalanestesi (**DIII**). Behandling med acetylsalisyra innebär inte kontraindikation för LP. Behandling med klopidogrel (Plavix®, Clopidogrel®) eller analogen tiklopedin (Ticlid®) innebär troligen en något ökad risk som förstärks om behandling ges i kombination med acetylsalisylsyra. Bra dokumentation om riskökning saknas. Individuella faktorer har betydelse liksom det akuta behovet av LP. Koagulationsjour kan tillfrågas om synpunkter och värdet av att i förebyggande syfte ge trombocyter. Patienten bör efter genomförd LP observeras under de närmaste timmarna med avseende på symptomgivande spinalt hematoma (www.SFAI.se) (pers. medd. Hans Johnsson, Karolinska). Man behöver inte invänta svar på koagulationsanalyser innan LP utförs vid septisk påverkan. Vid litteratursökning har någon signifikant risk för allvarlig spinal blödning vid LP hos septiskt påverkad patient inte framkommit (64).

- LP efter behandlingsstart

Man kan ofta (70-80 %) (65) påvisa etiologiskt agens med direktmikroskopi, PCR och/eller odling i likvor om LP utförs inom 1 timme efter insatt antibiotikabehandling. Om LP initialt bedömts vara olämpligt men senare bedöms kunna utföras så bör patienten lumbalpunkteras utan ytterligare dröjsmål (**AII**).

Datortomografi (DT) av hjärnan

DT-hjärna med iv. kontrastmedel kan påvisa hjärnabscess och ibland tecken till hjärnödem/förhöjt ICP. Undersökningen kan dock inte utesluta cerebral tryckstegring eller risk för inklämning. DT har därför ingen plats i den primära diagnostiken av ABM men undersökningen ska utföras vid misstanke om komplikationer såsom ventrikulit, abscessutveckling hydrocefalus eller infarkt. (66-69).

Differentialdiagnostiska överväganden, främst avseende hjärnabscess och cerebral blödning kan även motivera att DT-hjärna utförs. Det är dock viktigt att inte behandling mot misstänkt ABM försenas på grund av att man inväntar analysresultat av DT vilket tyvärr ofta är fallet. Fördröjd antibiotikabehandling till följd av DT har också identifierats som en riskfaktor för ökad dödlighet vid bakteriell meningit (55).

Oftalmoskopi

Sensitiviteten vid oftalmoskopi avseende cerebral hypertension är mycket låg och undersökningen är svår att genomföra på en svårt sjuk patient vilket kan fördröja behandling. Oftalmoskopi rekommenderas därför inte vid misstänkt ABM (**DIII**).

Blodanalyser

Basala blodanalyser är ofta av värde vid diagnostik av ABM. Det är dock viktigt att hålla i åtanke att stegring av C-reaktivt protein (CRP) ofta dröjer 12-24 timmar vilket gör att ett normalt eller lätt förhöjt CRP kan förekomma i initialskedet av ABM. Ett rejält förhöjt CRP i kombination med cerebral påverkan ska alltid inge misstanke om ABM. Leukocytantalet stiger snabbare än CRP men är mindre specifikt. Analys av procalcitonin, som stiger snabbare än CRP, kan övervägas men studier som visar att denna analys tillför differentialdiagnostisk information vid misstänkt ABM saknas. Fullständigt blodstatus, elektrolyter, lever- och njurfunktionsprover ska tas och då ABM ofta är förenat med sepsis ska man även analysera koagulationsstatus (PK-INR och APTT), laktat och blodgas (**AII**).

Monitorering – omprovning av diagnos

Vakenhetsgrad med RLS eller GCS, puls, blodtryck, andningsfrekvens och O₂-saturation/blodgas bör kontrolleras minst varje timme initialt (**AII**). Vid sjunkande vakenhetsgrad till RLS ≥ 3 /GCS ≤ 11 och/eller kraftig psykomotorisk oro bör kontakt tas med intensivvårdsläkare för ställningstagande till intensivvård med skärpt övervakning och eventuellt assisterad ventilation, sedering och i vissa fall intensiv terapi för att sänka det intrakraniella trycket (se separat avsnitt, sida 55). Vid cirkulationssvikt bör naturligtvis också intensivvård bli aktuell (**AII**).

DT alternativt MR av hjärnan bör utföras på patienter med sänkt medvetandegrad, vid försämring (sjunkande medvetandegrad, tillkomst av fokala neurologiska bortfallsymtom eller kramper av epileptisk natur) eller om utebliven förbättring inom några dagar för att diagnostisera eventuell förekomst/ utveckling av abscess, ventrikulit, subduralt empyem, infarkt, hydrocefalus eller sinus cavernosus-trombos samt bakomliggande faktorer såsom odränerad sinusit eller mastoidit (**BII**).

Ny LP bör utföras på vid indikation om patienten initialt bedömts ha en annan diagnos än ABM men senare utvecklar symtom som stärker ABM-misstanken eller om blodparametrar indikerar bakteriell infektion (CRP-stegring) (**AII**). Vid fall med ABM som inkommer till sjukhus mycket tidigt i sjukdomsförloppet (<12 timmar från insjuknande) kan likvorbilden initialt indikera serös meningit. Förnyad LP ska därför även utföras på vida indikationer i sådana fall om behandling mot ABM inte är insatt. Om behandling mot ABM startats men det senare visar sig osannolikt att patienten lider av ABM bör behandlingen avbrytas på kliniska grunder eller när likvorodlingen utfaller negativt.

Referenser

1. Thomas KE et al. The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinsky's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. *Clin Infect Dis* 35:46-52, 2002
2. Van de Beek D et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 351:1849-60, 2004
3. Bø SH et al. Cerebrospinal fluid opening pressure measurements in acute headache patients and in patients with either chronic or no pain. *Acta Neurol Scand Suppl.:(190):6-11*, 2010.
4. Dodge PR et al. Bacterial meningitis – a review of selected aspects. *N Engl J Med* 272:954-60, 1965
5. Glimåker M et al. Severe bacterial meningitis: Ventricular drainage and intensive ICP-treatment improve outcome. Abstract, ICAAC, 2009.
6. Minns RA et al. Intracranial pressure changes associated with childhood seizures. *Dev Med Child Neurol* 20:561-9, 1978
7. Greenlee JE et al. Cerebrospinal fluid in CNS infections. In Sheld WM *Infections of the central nervous system*, 2nd ed.:899-922, 1997
8. Daube JR et al, Quality standards subcommittee. Practice parameters: Lumbar puncture. *Neurology* 43:625-7, 1993
9. Elmore JG et al. Acute meningitis with a negative Gram's stain: Clinical and management outcomes in 171 episodes. *Am J Med* 100:78-84, 1996
10. Hayward RA et al. Laboratory testing on cerebrospinal fluid – a reappraisal. *Lancet* 1:1-4, 1987
11. Ellis SJ. Clinical justification for cerebrospinal fluid investigation. *Lancet* 221-2, 1987
12. Schaller WF et al. The property of diagnostic lumbar puncture in intracranial hypertension. *J Neurolog Psychopath* 14:116-23, 1933
13. Lubic LG et al. Brain tumor and lumbar puncture. *Arch Neurol Psychiat* 72:568-72, 1954
14. Korein J et al. Reevaluation of lumbar puncture; a study of 129 patients with papilledema or

- intracranial hypertension. *Neurology* 9:290-7, 1959
15. Duffy GP. Lumbar puncture in the presence of raised intracranial pressure. *Brit Med J* 1:407-9, 1969
 16. Horwitz SJ et al. Cerebral herniation in bacterial meningitis in childhood. *Ann Neurol* 7:524-8, 1980
 17. Lorber J et al. Lumbar puncture in children with convulsions associated with fever. *Lancet* 1:785-6, 1980
 18. Slack J. Deaths from meningococcal infections in England and Wales in 1978. *J Royal Coll Physicians Lond* 16:40-4, 1982
 19. Marton KI et al. The spinal tap: A new look at an old test. *Ann Intern Med* 104:840-8, 1986
 20. Rosenberg DI et al. Neuro-intensive care for cerebral herniation in childhood meningitis. In Hoff JT et al. eds. *Intracranial pressure VII*, Berlin:Springer 770-2, 1989
 21. Francef PC et al. Neurological deterioration after lumbar cerebrospinal fluid drainage. *J Craniofac Surg* 3:145-8, 1992
 22. Radetsky M. Duration of symptoms and outcome in bacterial meningitis: an analysis of causation and the implications of a delay in diagnosis. *Pediatr Infect Dis J* 11:694-8, 1992
 23. Pfister HW et al. Spectrum of complications during bacterial meningitis in adults. *Arch Neurol* 50:575-81, 1993
 24. Rennick G et al. Cerebral herniation during bacterial meningitis in children. *Brit Med J* 306:953-5, 1993
 25. Durand ML et al. Acute bacterial meningitis in adults: a review of 493 episodes. *N Engl J Med* 328:21-8, 1993
 26. Selby A et al. Lumbar puncture in suspected bacterial meningitis: Too many or too few? *J Pediatr Child Health* 30:160-4, 1994
 27. Wylie PAL et al. Epidemiology and clinical management of meningococcal disease in west Gloucestershire: retrospective, population based study. *Br Med J* 315:774-9, 1997
 28. Akpede GO et al. Cerebral herniation in pyogenic meningitis: prevalence and related dilemmas in emergency room populations in developing countries. *Development Med Child Neurol* 42:462-9, 2000
 29. Ropper AH et al. Flaccid quadriplegia from tonsillar herniation in pneumococcal meningitis. *J Clin Neuroscience* 7:330-45, 2000
 30. Mturi N. Letters to the editor – Cerebral herniation in pyogenic meningitis. *Development Med Child Neurol* 43:502-4, 2001
 31. Van Crevel H et al. Lumbar puncture and the risk of herniation: when should we first perform CT? *J Neurol* 249:129-37, 2002
 32. Grände PO et al. Treatment of intracranial hypertension and aspects on lumbar puncture in severe bacterial meningitis. *Acta Anaesthesiol Scand* 46:264-70, 2002
 33. Oliver WJ et al. Fatal lumbar puncture: Fact or fiction - an approach to clinical dilemma. *Pediatrics* 112; 174-6, 2003
 34. Joffe AR. Lumbar puncture and brain herniation in acute bacterial meningitis: A review. *J Intensive Care Med* 22: 194-207, 2007.
 35. Hasbun R et al. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med* 345:1727-33, 2001
 36. Steigbigel NH et al. Computed tomography of the head before lumbar puncture in suspected meningitis – is it helpful? *N Engl J Med* 345:1768-70, 2001
 37. Kastenbauer S et al and Tattevin et al. Cranial CT before lumbar puncture in suspected meningitis. *N Engl J Med* 346:1248-50, 2002
 38. Chun CH et al. Brain abscess: A study of 45 consecutive cases. *Medicine* 65:415-31, 1986
 - Garfield J Management of supratentorial intracranial abscess: A review of 200 cases. *Brit Med J* 2:7-11, 1969
 39. Morgan H et al. Experience with 88 consecutive cases of brain abscess. *J Neurosurg* 38:698-704, 1973
 40. Carey ME et al. Experience with brain abscess. *J neurosurg* 36:1-9, 1972
 41. Schliamser S et al. Intracranial abscesses in adults: An analysis of 54 consecutive cases. *Scand J Infect Dis* 20:1-9, 1988
 42. Nadvi S et al. Lumbar puncture is dangerous in patients with brain abscess or subdural empyema. *South Afr Med J* 90:609-10, 2000

43. Jefferson AA et al. Intracranial abscesses: A review of treated patients over 20 years, quarterly J Med, New series 46:389-400, 1977
44. Quereshi HU et al. Predictors of mortality in brain abscess. J Pak Med Assoc 52:111-6, 2002
45. Yang SY. Brain abscess: A review of 400 cases. J Neurosurg 55:794-9, 1981
46. Seydoux C et al. Bacterial brain abscesses: Factors influencing mortality and sequele. Clin Infect Dis 15:394-401, 1992
47. Scheld WM et al. Pathophysiology of bacterial meningitis: mechanism(s) of neuronal injury. J Infect Dis 186 Suppl 2:225-33, 2002
48. Täuber MG et al. Effects of ampicillin and corticosteroids on brain water content, cerebrospinal fluid pressure, and cerebrospinal fluid lactate levels in experimental pneumococcal meningitis. J Infect Dis 151(3):528-34, 1985
49. de Gans J, van de Beek D, et al. Dexamethazone in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 347:1549-56, 2002
50. Bradley WG et al. Neurology in clinical practice, third edition. Butterworth-Heinemann, Newton, Mass., 2000
51. Weisfelt M et al. Community acquired bacterial meningitis in older people. J Amer Ger Soc 54:1500-7, 2006
52. Kvalitetsregister avseende bakteriell meningit. Svenska Infektionsläkarföreningen. www.infektion.se
53. Koster-Rasmussen R, Korshin A, Meyer CM. Antibiotic treatment delay and outcome in acute bacterial meningitis. J Infection 57:449-54, 2008
54. McIntyre PB et al. A population based study of the impact of corticosteroid therapy and delayed diagnosis on the outcome of childhood pneumococcal meningitis. Arch Dis Child 90(4):391-6, 2005
55. Proulx N et al. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. QJM 98(4):291-8, 2005
56. Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. Ann Intern Med 129:862-9, 1998.
57. Lepur D et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults: antibiotic timing in disease course and outcome. Infection 35(4):225-31, 2007
58. Auburtin M et al. Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: the PNEUMOREA prospective multicenter study. Crit Care Med 34(11):2758-65, 2006
59. Hyllienmark et al. ABC om diagnostisk lumbalpunktion. Läkartidningen 41:2844-9, 2008
60. Grände et al. LP på medvetandesänkt patient med bakteriell meningit – vinsterna uppväger inte riskerna. Läkartidningen 45:3216, 2008
61. Hyllienmark et al. Replik: Kliniskt verksamma doktorer bör uppmuntras att utföra LP vid misstänkt bakteriell meningit. Läkartidningen 45:3217-8, 2008
62. van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EFM. Community-acquired bacterial meningitis in adults. N Engl J Med 354:44-53, 2006
63. Niemöller UM et al. Brain edema and intracranial pressure in the pathophysiology of bacterial meningitis. Eur J Clin Microbiol 8:109-17, 1989
64. Domenicucci M et al. Spinal subarachnoid hematomas: our experience and literature review. Acta Neurochir (Wien) 147:741-50, 2005
65. Michael B et al. Effect of delayed lumbar punctures on the diagnosis of acute bacterial meningitis in adults. Emerg Med J 6:433-8, 2010
66. Winkler F et al. Discrepancies between brain CT imaging and severely raised intracranial pressure proven by ventrikulostomy in adults with pneumococcal meningitis. J Neurol 249:1292-7, 2002
67. Bruwer GE et al. Can CT predict the level of CSF block in tuberculous hydrocephalus? Childs Nerv Syst 20(3):183-7, 2004
68. Mellor DH. The place of computed tomography and lumbar puncture in suspected bacterial meningitis. Arch Dis Childhood 67:1417-19, 1992
69. Brian D et al. Computed tomography before lumbar puncture in acute meningitis: a review of the risks and benefits. Can Med Assoc J 148:961-5, 1993

Mikrobiologisk diagnostik vid akut bakteriell meningit hos vuxna

Provmaterial

Blod

Blododling ska tas på alla patienter med misstänkt akut bakteriell meningit (ABM) (positivt i 65-70 %; 1,2). Provet bör tas så snabbt som möjligt när iv. infart erhållits, innan starten av antibiotikabehandling (AI). Man aspirerar i direkt följd blod till två aeroba och två anaeroba blododlingsflaskor från samma venösa infart. För att undvika tidsspillan bör man alltså inte aspirera blod vid två olika tillfällen med 20 min intervall vilket ofta rekommenderas i andra sammanhang. Akutserum bör också frysas för eventuella kompletterande och framtida analyser (serologi).

Likvor

Likvorodling bör tas på samtliga patienter med misstänkt ABM snarast möjligt och helst före start av antibiotikabehandling (AI). Proverna tas efter huddesinfektion med klorhexidinsprit.

Man bör ta minst 3 rör vid lumbalpunktionen (LP) (Faktaruta 3). Mikrobiologerna önskar >1,5 ml likvor.

Om LP görs efter att antibiotikabehandling startats, kan odlingen utfalla negativt vilket ökar indikationen för att på laboratoriet också göra antigen-test och polymerase chain reaction (PCR). Detta är inte ovanligt vilket illustreras av att drygt 40 % av likvorodlingarna tagna 2009 var negativa vid ABM (1). Om man väljer att starta antibiotikabehandling innan LP för att undvika fördröjd behandling mot ABM eller om kontraindikation föreligger initialt men senare utesluts/åtgärdas bör LP med likvorodling utföras snarast möjligt. Om likvoroprovet tas inom 2 timmar efter starten av antibiotikabehandling utfaller odlingen positivt i upp emot 70 % av ABM-fallen (3). Det är ofta värdefullt att också spruta 0.5 ml likvor i en aerob/pediatrik blododlingsflaska, särskilt vid lång transporttid eller när det mikrobiologiska laboratoriet är stängt.

Likvor, blod och andra prover skickas till laboratorierna snarast möjligt. Se till att remiss och prover verkligen kommer iväg till rätt ställe. Rör med likvor, som inte analyseras direkt, förvaras i kylskåp, blododlingar och ev. aerob/pediatrik flaska med likvor förvaras i rumstemperatur.

Luftvägar

Övre luftvägar/svalg är vanliga lokaler för primär infektion varför nasopharynx- och svalgodling bör ingå i provtagningen (ange t ex. meningokockmisstanke på remissen). Vid fall av perforerad otit med sekretion i hörselgång eller om sinussekret aspireras vid sinusit bör odling på dessa sekret utföras (BII). Antibiotika "steriliserar" dessa lokaler senare jämfört med blod och likvor, varför provtagning från dessa kan vara speciellt informativa då antibiotika givits före blod/likvor odling.

Septiskt nedslag

Odling kan även tas från septiska nedslag i hud (spruta och aspirera ca ½ ml koksalt subkutant), led (ledpunktion), pleura (pleuratappning), perikard (pericardocentes) etc.

Remiss

Ange om antibiotika givits före provtagning. Om akutsvar önskas bör man ange hur laboratoriet når remitterande kliniker. För övre luftvägsprover och svalgprover måste laboratoriet veta att man letar efter t ex. meningokocker, då dessa kräver selektiva specialmedier för att hittas i den rikliga normalfloran.

Analysmetoder

Direktmikroskopi

Gram-färgning och akridinorange färgning (AO) kan ge en snabb uppfattning om sannolik etiologi. Erfarenhetsmässigt anges att tre fjärdedelar av odlingspositiva prover också är positiva i Gram-färgning. Siffran sjunker betydligt om antibiotika givits före LP. Dessa utfall är beroende av bakteriekoncentrationen i likvor (det krävs $\geq 10^5$ organismer/ml med Gram-färgning och en tiopotens lägre med AO), pågående antibiotikabehandling, bakteriespecies mm. Minst 25 % av proverna är negativa även om ABM föreligger, flera om handhavandet inte varit optimalt. *Listeria* blir oftast negativa, beroende på låg koncentration av bakterierna i likvor. Det är tveksamt om man kan smalna av och rikta terapin med stöd enbart av direktmikroskopisvaret, däremot kan det bli aktuellt att bredda behandlingen.

Direktmikroskopin bör utföras i fall av misstänkt bakteriell meningit (**AII**) men det finns sällan skäl att göra undersökningen akut, eftersom antibiotika sätts in ändå, baserat på andra kriterier.

Snabbtester avseende antigen

Likvor: Antigendetektionsmetoder finns med latex och co-agglutinationstest. Sensitiviteten anges till cirka 0,65-0,7 för *H. influenzae*, meningokocker, pneumokocker och grupp-B-streptokocker. Pneumokock-antigentest avsett för urinprov kan användas även i likvor då ett positivt resultat är pålitligt medan falskt negativt resultat (låg sensitivitet) är vanlig. Snabbtest finns inte tillgängligt för *Listeria* (4,5) (**BIII**).

Urin: Många bakteriella antigen, speciellt polysackarider, utsöndras med urinen. Snabbtester för pneumokocker bör användas i meningit- och pneumonidiagnostiken.

Odlingar

Blododlingen hanteras enligt gängse rutiner. Likvor odlas normalt dels på fasta näringsrika medier (i minst 2 dygn), dels i flytande anrikningsmedium (t ex. blododlingsflaska) i 6-7 dygn. I allmänhet signalerar odlingarna växt inom 1-3 dygn. Odling är fortfarande av vital betydelse för resistensbestämning och därmed val av riktad antibiotikabehandling, behandlingstid och eventuell sekundär antibiotika-profylax.

Vid negativ odling, t ex. efter snabbt insatt antibiotika eller efter fördröjd LP, kan PCR på likvor ge kompletterande beslutsstöd (se nedan).

Vid misstanke om shuntinfektion, direkt penetrerande infektion eller infektion efter neurokirurgiska ingrepp, epidural/spinal anestesi förlängs inkuberingstiden för odlingarna och anrikning görs också i anaerobt anrikningsmedium (t ex. anaerob blododlingsflaska). Detta kräver givetvis att laboratoriet får reda på dessa förhållanden.

- *Neisseria meningitidis* är en Gram-negativ diplokok och serogrupperas i A, B, C, X, Y, Z, W-135, 29E, H, I, K och L. De ovanligare grupperna står endast för enstaka fall per år. Några större kliniska problem med antibiotikabehandling finns inte, trots att man sett en låg, till synes stabil, nivå av nedsatt känslighet för penicillin G. Bakterien behöver oftast 12-24 timmar för att utveckla kolonier. Anmälningsplikt föreligger för både laboratorium och kliniker.
Årsrapport avseende laboratoriefynd görs av det ackrediterade nationella referenslaboratoriet i Örebro, Laboratoriemedicinska länskliniken/mikrobiologi, Universitetssjukhuset, 701 85 Örebro. Fördelningen 2009 utgjordes av, grupp A; 1 st, B; 24, C; 12, Y; 22, W-135; 3 och 29E; 1 isolat, i totalt 65 fall. Informationen nås på www.orebroll.se/sv/uso/Patientinformation/Kliniker-och-enheter/Laboratoriemedicinska-kliniken/Enheter/Mikrobiologi/Nationell-referenslaboratoriet-for-Patogena-Neisseria/. Den nationella årsrapporten med sammanställning av klinisk anmälan och laboratorierapport hittar man på Smittskyddsinstitutets hemsida www.smittskyddsinstitutet.se under statistik.
- *Streptococcus pneumoniae* är en Gram-positiv diplokok och typas serologiskt på basen av olika kapselpolysackarider i >90 typer, där vissa är vanligare och utgör basen för tillverkning av det 7-valenta konjugatvaccinet och det 23-valenta rena äldre polysackaridvaccinet.
En ökande resistens mot penicillin ses i många länder, men utgör ännu så länge inget stort problem i Sverige. Invasiv pneumokocksjukdom är anmälningspliktig liksom pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin G (MIC >0,5 mg/l).
- Grupp B streptokocker (GBS), *Streptococcus agalactiae* är Gram-positiva kocker som växer, liksom andra streptokocker, typiskt i kedjor och kan typas avseende kapselpolysackarider i 6 typer. GBS drabbar mest åldringar, diabetiker och gravida/nyfödda. Bärarskap av GBS är vanligt hos åldringar och diabetiker. Vaginellt bärarskap är också vanligt och kan orsaka infektion hos nyfödda.
- *Haemophilus influenzae* (Hi) är en Gram-negativ stav och indelas i sex serotyper (a-f) beroende på kapselpolysackarid. Stammar utan kapsel benämns icke-typbara. Typ b är dokumenterat mera invasiv och står i en ovaccinerad befolkning för merparten av Hi-meningiterna. Efter 16 års generell vaccination mot Hi typ b är insjuknandet lågt och betingas av icke-serotyp b stammar och ej typbara sådana. Generell infektion/sepsis/meningit med dessa signalerar möjlig immundefekt och bör utredas, liksom i viss mån typ b infektion (oftast ovaccinerade och i något fall vaccinationssvikt).
- *Listeria monocytogenes* är en Gram-positiv stav och kan typas vidare vid epidemiologiska utredningar. Direktmikroskopi är oftast negativ. Eftersom det finns få bakterier i likvor kan det ibland dröja någon extra dag innan odlingarna blir positiva. *Listeria* liknar GBS genom att infektera de yngsta och de äldsta, men även immundefekta. Även morfologiskt kan man förväxla *Listeria* med GBS efter Gramfärgning. *Listeria* har associerats med födoämnessmitta, men större utbrott brukar inte ses. Insjuknande hos äldre kan vara smygande och inte alls uppvisa klinik som en

klassisk ABM (mer likt tuberkulös meningit). Misstänkt livsmedelssmitta utreds av smittskyddsläkare.

Nukleinsyre test, oftast PCR (polymerase chain reaction)

PCR är en känslig teknik för att förstärka genetiskt material från enstaka kopior till detektionsnivå (>1 miljon molekyler). Nukleinsyrepåvisning med hjälp av 16S rRNA-genen kan användas för generell påvisning av bakterier genom att man utnyttjar konserverade universella genavsnitt. 16S-tekniken finns tillgänglig och är utvärderad för meningokocker, pneumokocker, *H. influenzae*, GBS, m.fl. (6-14) Man kan således avgöra om bakteriellt DNA finns i likvor. Om likvor kontaminerats med t ex. hudbakterier kan man dock dra felaktiga slutsatser om att bakteriell meningit föreligger. Således måste man även göra artbestämning. Man kan då utnyttja variabla delar av 16S rRNA genen, som är specifika för varje bakterie (alternativt sekvensera PCR produkten) eller analysera andra arts specifika gener. Sensitiviteten för *H. influenzae* och meningokocker har angetts till 0,88. För pneumokocker uppnåddes en sensitivitet på 0,96. PCR är särskilt lämpligt när antibiotika givits då risken är stor att bakterierna inte kan växa ut.

PCR har generellt stort värde vid långsamt växande bakterier av typ Mykobakterier, svårödlade (fastidious) bakterier och om patienten behandlas med antibiotika. Alla likvorprover, som tagits efter att antibiotika satts in, bör således skickas för PCR, där så är möjligt (**BII**). Vid negativ bakteriologisk odling på likvor och blod och om ABM ändå misstänks bör PCR-analys också begäras efter 5-7 dagars odling (**BII**). Av 89 odlingsnegativa likvorprover som analyserades 2009 kunde meningokocker påvisas i 18 medan pneumokocker och andra bakterier detekterades i enstaka prover. För PCR behövs helst 0,2 ml likvor för prepareringen. PCR metodiken har bl.a. utvecklats i Örebro (8,12,14) och kan ställas till förfogande för de kliniker som skulle sakna lokalt PCR-stöd.

Serologi

För pneumokocker, meningokocker och *H. influenzae* finns serologi, som kan ge diagnos vid uppföljning, men serologisk analys har inte någon klinisk plats i det akuta skedet. Vid större utbrott med epidemisituation och vid negativ odling, ökar givetvis indikationen för utvidgad analys av parade (akut- och konvalescensfas) sera (15).

Antibiotikakänslighet

MIC-bestämning (t ex. med Etest) rekommenderas för de bakterier som orsakat ABM för att få bäst vägledning till optimal antibiotikabehandling. För varje bakterie har referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF www.srga.org) och dess metodgrupp (RAF-M) utarbetat rekommendationer och tolkningsunderlag (16). Strategigruppen för rationell antibiotikaanvändning och minskad antibiotikaresistens, STRAMA, www.strama.org kan också konsulteras (17).

Specifik antibiotikaresistens

För meningokocker isolerade från blod och likvor under åren 1999 till 2009 var i Sverige mellan 8 och 36 % inte fullt känsliga för penicillin G med internationella mått mätt. Penicillin G-MIC >0,064 mg/l är den internationella regeln för denna

resistensrapportering, och speglar egentligen bara varje form av nedsatt känslighet i laboratoriet. Enligt SIR-systemet är gränserna satta till $\leq 0,06$ för S och $> 0,25$ för R, vilka ger en mer klinisk vägledning. Sverige hade inga resistenta meningokocker enligt SIR-systemet år 2009 (högsta MIC-värde var 0,19 mg/l). Resistensmekanismen med förändrat penicillinbindande protein är av samma typ som ses hos *S. pneumoniae*. Det är således normalt inte betalaktamasproduktion även om sådana isolat finns beskrivna från exempelvis Spanien. Med de doser som ges av penicillin G, har man inte sett någon klinisk terapivikt. Alla stammar hade cefotaxim-MIC $< 0,006$. Inte heller sågs någon rifampicin- eller kloramfenikol-resistens. För uppdatering, resistensläge m.m., se www.orebroll.se/mikrobiol/neisseria.

Pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin G (MIC 0,125-1 mg/l) utgör 2-3 % av invasiva isolat med lokala variationer. Endast ett fåtal isolat med MIC ≥ 2 mg/l har rapporterats. Observera att brytpunkterna för penicillin G vid behandling av pneumokockmeningit dock är satta till S $\leq 0,064$ och R $> 0,064$ mg/l. Resistensläget måste följas noga, eftersom man internationellt får alltmer problem med penicillin-resistens hos pneumokocker. Ett ytterligare orosmoment är att dessa stammar ofta (ca 50 %) är multiresistenta och har nedsatt känslighet även för cefalosporiner. Dessbättre tycks det vara en sjunkande trend. Aktuell statistik finns på SMI-s hemsida.

För *H. influenzae* är den genomsnittliga incidensen av betalaktamasproduktion 20 % (2008), med stora lokala variationer. En annan typ av resistens mot betalaktam-antibiotika är kromosomalt medierad och beror på mutationer i penicillinbindande proteiner. Trimetoprim-sulfa resistens utgör cirka 20 % (2008).

Listeria är naturligt cefalosporin-resistent. Ampicillin är förstahandsalternativ och här finns i praktiken ingen resistens. Behandling med trimetoprim-sulfametoxazol uppvisar också bactericid effekt mot *Listeria* och är bästa alternativ vid svår penicillinallergi. Meropenem och nyare kinoloner, såsom levofloxacin och moxifloxacin, uppvisar god aktivitet in vitro mot *Listeria*, vilket stöds av fallrapporter om god behandlingseffekt vid *listeriameningit*, men den kliniska erfarenheten är ännu begränsad. Kloramfenikol och vancomycin, som båda in vitro har effekt mot *Listeria*, uppvisar dålig klinisk effekt vid *listeriameningit* med ett flertal rapporter om behandlingsmisslyckanden.

För *S. aureus*, KNS och Gram-negativa bakterier varierar resistensmönstren. Vid misstänkt stafylokockinfektion kan vancomycin bli aktuellt. För Gram-negativa bakterier måste man styra efter antibiogrammet.

Övrigt

Utvecklingen går framåt och möjligheterna att karakterisera agens som inte växer fram vid ABM ökar successivt med gentekniken. Några resistensgener finns att leta efter, liksom t. ex. meningokock-grupp och enskilda gener som styr proteintyper. Detta kan bli värdefulla tillskott om det är en epidemiologisk frågeställning, eller vid eventuell vaccineffektstudie.

Referenser

1. Kvalitetsregister avseende bakteriell meningit. Svenska Infektionsläkarföreningen. www.infektion.se
2. Van de Beek D et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 351;1849-60, 2004
3. Michael B et al. Effect of delayed lumbar punctures on the diagnosis of acute bacterial meningitis in adults. *Emerg Med J*. 6:433-8, 2010
4. Moïsi JC. Enhanced diagnosis of pneumococcal meningitis with use of the Binax NOW immunochromatographic test of *Streptococcus pneumoniae* antigen: a multisite study. 1;48 Suppl 2:S49-56, 2009.
5. Samra Z et al. Use of the NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test in cerebrospinal fluid for rapid diagnosis of pneumococcal meningitis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 45(4):237-40, 2003.
6. Corless CE et al. Simultaneous detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* in suspected cases of meningitis and septicemia using real-time PCR. *J Clin Microbiol* 39:1553-8, 2001.
7. Corless CE et al. Development and evaluation of a 'real-time' RT-PCR for the detection of enterovirus and parechovirus RNA in CSF and throat swab samples. *J Med Virol* 67:555-62, 2002.
8. Thulin Hedberg S et al. Real-time PCR detection of five prevalent bacteria causing acute meningitis. *APMIS* 117:856-60, 2009.
9. Olcén P et al. Isolation, culture, and identification of meningococci from clinical specimens. In: Pollard AJ, Maiden MC, editors. *Meningococcal disease: methods and protocols*. Totowa, New Jersey: Human Press p.9-21, 2001.
10. Olcén P et al. Isolation and characterization of *Neisseria meningitidis* in the vaccine era. Who needs what and when? *Scand J Inf Dis* 42:4-11, 2009.
11. Fohlman J et al. Mikrobiell diagnostik med PCR blir kliniskt värdefull när analysiderna kortas. *Läkartidningen*, 101 (nr 17) 1488-92, 2004.
12. Thulin S et al. Combined real-time PCR and pyrosequencing strategy for objective, sensitive, specific, and high-throughput identification of reduced susceptibility to penicillins in *Neisseria meningitidis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 52:753-6, 2008.
13. Jacobsson S et al. Characteristics of *Neisseria meningitidis* isolates causing fatal disease. *Scand J Inf Dis* 40:734-44, 2008.
14. Thulin Hedberg S et al. Antibiotic susceptibility of invasive *Neisseria meningitidis* isolates from 1995 to 2008 in Sweden – the meningococcal population remains susceptible. *Scand J Inf Dis* 42:61-64, 2010.
15. Olcén P. Serological methods for rapid diagnosis of *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* and *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid: a comparison of co-agglutination, immunofluorescence and immunoelectrophoresis. *Scand J Inf Dis* 10:283-9, 1978.
16. RAF, www.srga.org (Swedish reference group for antibiotics)
17. STRAMA, www.strama.org (Strategigruppen för rationell antibiotikavårdning och minskad antibiotikaresistens)

Antibiotikabehandling av vuxna med samhällsförvärvad akut bakteriell meningit

Empirisk behandling vid okänd etiologi

Ett flertal äldre jämförande studier av behandling vid okänd akut bakteriell meningit (ABM) finns där bland annat ampicillin och kloramfenikol, ampicillin/bensylpenicillin i kombination med kloramfenikol och enbart kloramfenikol eller cefuroxim jämförts. Trots goda och jämförbara behandlingsresultat (1) saknar dessa studier relevans för dagens behandlingsrekommendationer. En successiv förändring av antibiotikakänslighet och okontrollerade rapporter om behandlingsmisslyckanden har, trots avsaknad av jämförande studier som visat på skillnader i behandlingseffekt, tvingat fram nya behandlingsrekommendationer. I en mindre randomiserad jämförelse har dock en fördröjd sterilisering av likvor och en ökad andel med hörselnedsättning noterats hos barn med *H. influenzae* meningit vid behandling med cefuroxim i jämförelse med ceftriaxon (2). I en annan randomiserad studie har behandling med kloramfenikol förknippats med persisterande bakterieväxt i likvor till skillnad från ampicillin, cefuroxim och ceftriaxon (3). En signifikant fördröjning av sterilisering av likvor vid behandling med ampicillin och kloramfenikol jämfört med 3:e generationens cefalosporiner har också påvisats i en nyligen genomförd meta-analys (1). De baktericida koncentrationer som uppnås i likvor vid behandling med cefotaxim och ceftriaxon för vanliga meningitpatogener är också genomgående högre än för kombinationen ampicillin och kloramfenikol, men detta har inte säkert kunnat relateras till ökad risk för vare sig dödlig utgång eller neurologiska resttillstånd. Sammansättningen av olika bakteriella etiologier i dessa äldre studier har också i jämförelse med dagens svenska situation förändrats, vilket bidrar till att äldre behandlingsstudier ej kan ligga till grund för dagens rekommendationer.

Resultat vid behandling av experimentell bakteriell meningit hos kanin överensstämmer mycket väl med behandlingsresultaten hos människa. Djurexperimentella studier har därför varit av stor hjälp i den prekliniska bedömningen av nya antibiotika för behandling av bakteriell meningit. Införandet av ny empirisk behandling av okänd bakteriell meningit såsom cefotaxim, ceftriaxon (med eller utan ampicillin) och meropenem grundar sig på ett fåtal jämförande studier med ett förhållandevis litet antal patienter (vanligen <100 patienter), där en, med tiden, ökad erfarenhet av behandlingens effektivitet uppnåtts avseende cefotaxim och ceftriaxon (+/- ampicillin). De flesta randomiserade studier är utförda på barn, endast ett fåtal studier berör vuxna (Tabell 1). Om man beaktar att flera olika etiologier ingår i dessa behandlingsstudier blir det antal patienter med en viss etiologi som inkluderats i jämförelsen ytterligare begränsat. Även om skillnader i behandlingseffekt inte påvisats kan därför skillnader, särskilt för mindre vanliga etiologier, ändå inte uteslutas. Begränsad erfarenhet finns också av cefepim som behandlingsalternativ vid okänd bakteriell meningit, som fränsett en bättre mikrobiologisk aktivitet för *Enterobacter* och *Pseudomonas aeruginosa* inte uppvisar någon fördel jämfört med cefotaxim eller ceftriaxon. Inga randomiserade studier finns avseende behandling av resistent pneumokocker (intermediär resp höggradig resistens), meningokocker med nedsatt känslighet, *Listeria monocytogenes* och mera ovanliga etiologier såsom

S. aureus och Gram-negativa tarmbakterier. I dessa fall vilar behandlingsrekommendationerna på fallserier och fallrapporter understött av djurexperimentella data.

Tabell 1:

Sammanställning av randomiserade studier av empirisk antibiotikabehandling av okänd bakteriell meningit (endast studier med minst 40 patienter i någon grupp är beaktade):

Referens nr	Studerat antibiotikum (n)	Jämförande antibiotikum (n)	Typ av studie/population	Jämförelse av behandlingsresultat	Kommentar
2	ceftriaxon (174)	cefuroxim (159)	RCT/barn*	Fördröjd sterilisering och ökat antal med hörselnedsättning i cefuroxim-gruppen	
3	1.kloramfenikol (=kloramf.) (53) 2. ampicillin+kloramf. initialt (46) 3. cefotaxim (51) 4. ceftriaxon (50)		RCT/barn*	Utebliven sterilisering av likvor hos 4 pat, alla i kloramf.gruppen I övrigt inga skillnader	
8	ceftriaxon (39)	ampicillin + kloramf. (42)	RCT/barn* och vuxna	Ingen skillnad	
9	cefotaxim (42)	ampicillin + kloramf. (43)	RCT/barn*	Ingen skillnad vid uppföljning >4 mån	
10	ceftriaxon (53)	cefuroxim (53)	RCT/barn*	Fördröjd sterilisering och ökat antal med hörselnedsättning i cefuroxim-gruppen	
11	meropenem (98)	cefotaxim (98)	RCT/barn*	Ingen skillnad	
12	cefepim (43)	cefotaxim (47)	RCT/barn*	Ingen skillnad	
13	meropenem (23)	cefotaxim el ceftriaxon (22)	Vuxna	Ingen skillnad	
14	cefotaxim (38)	ceftriaxon (44)	RCT/barn*	Ingen skillnad	Behandl.tid 4-7 dagar
15	meropenem (129)	cefotaxim (129)	RCT/barn*	Ingen skillnad	
16	trovafloxacin (108)	ceftriaxon +/- vancomycin (95)	RCT/barn*	Ingen skillnad	Trovafloxacin avregistrerat pga leverbiv.

* exkl neonatal meningit. RCT =randomized clinical trial (randomiserad klinisk studie)

Andelen pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin är för närvarande i Sverige cirka 6 % av samtliga isolat och 2-3 % av invasiva isolat. Endast ett fåtal fall med höggradig resistens (≥ 2 mg/l) har noterats. Meropenem in vitro uppvisar samma mikrobiologiska aktivitet mot dessa stammar som cefotaxim/ceftriaxon och även om inte samma kliniska erfarenhet finns av behandling med meropenem vid pneumokockmeningit orsakad av stammar med intermediär penicillinresistens som för cefotaxim/ceftriaxon, så kan meropenem anses vara ett fullvärdigt alternativ till cefotaxim/ceftriaxon vid intermediär penicillinresistens hos pneumokocker. Vid höggradig penicillin- och cefalosporinresistens föreligger också i flertalet fall meropenemresistens. Meropenem uppvisar in vitro även en med ampicillin jämförbar aktivitet mot *Listeria* men den kliniska erfarenheten av behandling med meropenem

vid *listeriameningit* begränsar sig till ett fåtal fall. Meropenem har definitiva fördelar i de fåtal fall av meningit med Gram-negativa bakterier med resistens mot cefotaxim/ceftriaxon. Även vid *S. aureus*-etiologi torde meropenem och cefotaxim/ceftriaxon vara likvärdiga men även här är dokumentationen för meropenem sämre än för cefalosporiner. Sammantaget utgör därför monoterapi med meropenem sannolikt ett jämbördigt alternativ till kombinationen cefotaxim/ceftriaxon och ampicillin vid okänd samhällsförvärd bakteriell meningit (AII). Detta antagande stöds av ett simulerat utfall vid val av initial antibiotikabehandling vid okänd bakteriell meningit (Tabell 2). Arbetsgruppen har ändå valt att i första hand rekommendera cefotaxim/ceftriaxon + ampicillin på grund av avsevärt större klinisk erfarenhet och dokumentation. I andra hand rekommenderas meropenem.

Tabell 2.

Simulerat utfall vid olika val av initial antibiotikabehandling vid okänd bakteriell meningit. Baserat på konsekutiva fall vårdade på svenska infektionskliniker under åren 1994-2007 (Infektionsläkarföreningens kvalitetsregister). Antal patienter med hypotetiskt lyckad behandling för respektive antibiotikaval per totalt antal patienter med respektive agens.

Etiologi	Cefotaxim + Ampicillin	Meropenem	Cefotaxim	Ampicillin
<i>S. pneumoniae</i> MIC <0,1*	524/524	524/524	524/524	524/524
<i>S. pneumoniae</i> MIC 0,1-1*	5/5	5/5	5/5	0/5
<i>S. pneumoniae</i> MIC >1**	1/1	1/1	1/1	0/1
<i>N. meningitidis</i>	128/128	128/128	128/128	128/128
<i>L monocytogenes</i>	42/42	42/42	0/42	42/42
<i>H. influenzae</i> ***	59/59	59/59	59/59	52/59
<i>S aureus</i>	42/42	42/42	42/42	0/42
Betahemolyserande streptokocker	37/37	37/37	37/37	37/37
Gram-negativa stavar	18/20	20/20	18/20	0/20
Alfastreptokocker	20/20	20/20	20/20	20/20
Övriga	4/7	6/7	2/7	3/7
Totalt	879/884	883/884	838/884	803/884
Totalt antal behandlingssvikt (%)	5 (0,6 %)	1 (0,1 %)	46 (5,2 %)	78 (8,9 %)

* mot penicillin

** MIC mot penicillin 2 mg/l och mot cefotaxim 1 ug/ml

***Beräknat på 12 % betalaktamasproducerande stammar

I flertalet internationella rekommendationer vid okänd ABM ingår vancomycin i kombination med cefotaxim/ceftriaxon, med eller utan ampicillin, för att täcka pneumokocker med höggradig resistens mot cefalosporiner. Även om enstaka sådana stammar isolerats i vårt land är de fortfarande så ovanliga att arbetsgruppen inte valt att täcka dessa stammar, såvida inte särskilda skäl föreligger såsom utlandsvistelse eller framodlad resistent stam från annan lokal. Om andelen höggradigt penicillin- och cefalosporinresistenta pneumokocker skulle öka i Sverige, bör vancomycin inkluderas i behandlingen av okänd samhällsförvärd bakteriell meningit.

De nya kinolonerna, såsom levofloxacin och moxifloxacin, med sin breda aktivitet mot flertalet vanliga meningitpatogener (pneumokocker, *H. influenzae*, meningokocker och *Listeria*), är lipofila med god penetration till CNS, oberoende av barriärskada. Trots dessa egenskaper som gör kinolongruppen intressant för behandling av CNS-infektioner i kombination med gott experimentell stöd för användning vid meningit (4), finns än så länge begränsad klinisk erfarenhet. Kinoloner är därför andrahandsmedel vid behandlingssvikt, vid resistens mot andra mera beprövade antibiotika eller vid allergi som förstahandsmedel i kombination med vancomycin samt trimetoprim-sulfametoxazol i brist på andra mer beprövade alternativ. Den kontrollerade studien som visar en jämförbar effekt hos barn med okänd bakteriell meningit av trovafloxacin i jämförelse med ceftriaxon (med eller utan vancomycin) visar dock på kinolongruppens användbarhet vid behandling av ABM. Trovafloxacin är dock avregistrerat på grund av levertoxicitet. Nyare kinoloner har också vid experimentell meningit en synergistisk effekt med vancomycin och betalaktamantibiotika inkl. meropenem vilket talar för att nyare kinoloner såsom t ex. moxifloxacin också kan fungera väl i kombination med mer traditionella antibiotika för meningitbehandling (dock ännu kliniskt oprövat). Detta utgör tillsammans med ett i meningithänseende lämpligt antimikrobiellt spektrum och goda experimentella data orsaken till att arbetsgruppen valt att rekommendera moxifloxacin i kombination med vancomycin för empirisk behandling vid svår penicillinallergi.

Svenska erfarenheter av betydelse för behandlingsrekommendationer baserade på kvalitetsregistret åren 1994-2007 inkluderande totalt 1014 fall av samhällsförvärvad bakteriell meningit hos vuxna (se sida 16-17) visar en förväntad åldersfördelning med stigande antal fall av pneumokocker, Gram-negativa bakterier och *Listeria* med stigande ålder. Endast ett fall av pneumokockmeningit med penicillinresistent stam (MIC ≥ 2 mg/l) finns rapporterat till registret. *S. aureus*, *H. influenzae* och beta-hemolytiska streptokocker utgör var för sig 4-6 % av samtliga etiologier, dvs i samma storleksordning som *Listeria*. Meningokocksjukdom svarade för endast 12 % av samtliga diagnosticerade fall med en tydlig åldersfördelning mot gruppen 15-24 år även om enstaka fall ses i alla åldrar. Notabelt är att endast 40 % erhöll adekvat antibiotikabehandling inom 2 timmar och endast 23 % inom 1 timme efter inkomst.

Behandlingstidens längd

Bortsett från studier i u-land på förkortad behandlingstid vid meningokockmeningit, har förkortade behandlingstider jämfört med standardbehandling (se nedan) endast studerats hos barn. I dessa studier, som visserligen visar på jämförbara resultat vid förkortad behandlingstid för *H. influenzae* och meningokocker, är få patienter inkluderade varför slutsatsen att kortare behandlingstider är fullt jämförbar med standardbehandling ej med säkerhet kan dras. Inga jämförande studier på förkortad behandlingstid vid pneumokockmeningit finns. För vuxna rekommenderas följande behandlingstider (se Tabell 3): *H. influenzae* 10 dagar; meningokocker 7 dagar; pneumokocker 10-14 dagar; *Listeria* 14-21 dagar, betahemolyserande streptokocker 14-21 dagar, Gram-negativa enterobakterier: 21 dagar (**AII-AIII**); *S aureus* 14-21 dagar (**BIII**). Vid en nyligen genomförd meta-analys på barn med akut bakteriell meningit där kort (4-7 dagar) och lång (7-14 dagar) behandlingstid med ceftriaxon jämfördes kunde någon skillnad i behandlingsutfall inte konstateras (5).

Tabell 3.

Sammanfattning av antibiotikabehandling efter odlingsresultat och resistensbestämning.

Mikroorganism	Standard terapi Förstahandsval	Alternativ terapi	Beh. tid (dagar) ³
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Pc ¹ MIC ≤ 0,06 mg/l Pc MIC >0,06-1,0 mg/l Pc MIC ≥ 2,0 mg/l	penicillin G cefotaxim ² cefotaxim + vancomycin + rifampicin	Meropenem (ersätter cefotaxim) moxifloxacin ± rifamicin daptomycin ± rifampicin	10 –14 d
<i>Neisseria meningitidis</i>	penicillin G	cefotaxim, cefuroxim	7 d
<i>Haemophilus influenzae</i>	cefotaxim	ampicillin om betalaktamas- negativ stam	10 d
<i>Listeria monocytogenes</i>	ampicillin (± aminoglykosid)	penicillin G trimetoprim- sulfamethoxazol	14 –21 d
<i>Enterobacteriaceae</i> (beroende på resistensmönster)	cefotaxim ceftazidim meropenem (± aminoglykosid) ⁴	moxifloxacin	14-21 d
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ceftazidim (± aminoglykosid) ⁴	meropenem (± aminoglykosid)	14-21 d
<i>Stafylococcus aureus</i> Methicillinkänslig Methicillinresistent	cefuroxim ⁵ + rifampicin vancomycin (± rifampicin)	Kloxacillin + rifampicin ± vancomycin intraventrikulärt linezolid ± rifampicin daptomycin ± rifampicin	14-21 d
<i>Streptococcus agalactiae</i>	penicillin G (± aminoglykosid)	ampicillin cefotaxim	

¹ Pc = penicillin. ² Cefotaxim kan på alla ställen ersättas av ceftriaxon. ³ Avser okomplicerat behandlingsförlopp.

⁴ Kan i vissa fall även ges intraventrikulärt. ⁵ Vid *S. aureus*-meningit ges lämpligen cefuroxim som har betydligt lägre proteinbindningsgrad än isoxazolyl-pc och möjligen bättre effekt på *S. aureus* än cefotaxim (arbetsgruppens uppfattning).

Doser och doseringsintervall (Tabell 4)

Dosfinnande studier där olika doseringsalternativ jämförts på ett randomiserat sätt saknas. Ceftriaxon har i en liten jämförande studie mellan en-dos och två-dos hos barn visat på ett jämförbart behandlingsresultat (6). Erfarenheten av cefotaxim vid behandling av såväl barn som vuxna baseras på 4 doser/dygn. Dokumentation för att 3-dosregim för cefotaxim är jämförbar med 4-dos saknas men i en studie från Göteborg har cefotaxim i 3-dos visat jämförbart utfall med tidigare erfarenheter av 4-dos regim (7). Den svenska 3-dosrekommendationen för cefotaxim skiljer sig från flertalet internationella rekommendationer som förespråkar 4 doser/dygn. Däremot ligger den svenska totala rekommenderade dygnsdosen till en vuxen på 9 g av cefotaxim i paritet med internationellt rekommenderade dygnsdoser på 8-12 g. Med hänsyn till att gruppen betalaktamantibiotika (gäller ej meropenem) saknar postantibiotisk effekt och att det kan ta viss tid innan antibiotikakoncentrationerna i likvor byggts upp, kan förlängda doseringsintervall teoretiskt resultera i en

försämrad bakterieavdödning genom att tid över MBC/MIC minskar. Mot bakgrund av detta resonemang torde korta doseringsintervall vara av störst betydelse under de inledande behandlingsdygnen.

Tabell 4.

Antibiotikadoser (samtliga avser iv. dosering till vuxen patient med normal njurfunktion)

penicillin G	3 g x 4
ampicillin	3 g x 4
cefotaxim	3 g x 4
ceftriaxon	2 g x 2 (eller 4 g x 1)
cefuroxim	3 g x 4
ceftazidim	2 g x 3
meropenem	2 g x 3
vancomycin	1 g x 3
kloxacillin	3 g x 4
rifampicin	600 mg x 1
kloramfenikol	1 g x 3
trimetoprim-sulfamethoxazol	20 ml x 2
moxifloxacin	400 mg x 1

Rekommendationer; empirisk antibiotikabehandling vid okänd ABM hos vuxna (för doser se tabell 4):

Behandlingsrekommendationerna har bl.a. baserats på aktuella resistensförhållanden i Sverige, behandlingstradition och studier (experimentella och kliniska).

- Samhällsförvärd bakteriell meningit (utan särskilda omständigheter)
 - cefotaxim alt ceftriaxon + ampicillin i första hand (**AII**)
 - alternativt
 - meropenem (**BII**)
- Immunsupprimerad pat: Behandlingen bör, jämfört med standardbehandling, ge en bättre täckning av resistenta Gram-negativa tarmbakterier med bibehållen täckning av *Listeria* och Gram-positiva bakterier. Även svamp bör övervägas vid meningit hos immunsupprimerad pat.
 - meropenem (**BIII**)
 - alternativt
 - ceftazidim + ampicillin + vancomycin (**BIII**)
- Särskild misstanke om pneumokockinfektion med nedsatt känslighet för penicillin: Vid insjuknande i anslutning till vistelse i land med högre förekomst av pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin (MIC >0,06 mg/l) än i Sverige bör initialt täckning av pneumokocker med nedsatt känslighet inkluderas i den empiriska behandlingen. Tillägg av vancomycin utöver cefotaxim/ceftriaxone och ampicillin är den regim som är mest förespråkad i litteraturen. Penetrationen av vancomycin till likvor, som även i normalfallet är mindre bra och i hög grad beroende av barriär-

skadan, har i djurexperimentella studier visat sig försämrats vid samtidig behandling med dexametason. Även om kliniska erfarenheter talande för en försämrad behandlingseffekt saknas vid samtidig vancomycin- och dexametason-behandling, kan tillägg av även rifampicin, vars likvorpenetration ej påverkas av dexametason, utgöra ett tänkbart alternativ. Dessutom finns data från djurexperiment som visar att tillägg av rifampicin ökar likvorkoncentrationen av vancomycin vid samtidig dexametasonbehandling.

- Standardbehandling + vancomycin (**AII**)
alternativt
 - Standardbehandling + vancomycin + rifampicin (**BIII**)
- Empirisk behandling vid allvarlig allergi mot betalaktamantibiotika. För att motivera avsteg från empirisk standardbehandling, krävs anamnestiska uppgifter om anafylaktisk chock, bronkospasm, Quinckes ödem eller mukokutant syndrom. Kloramfenikol har tidigare utgjort ett huvudalternativ vid allergi mot betalaktamantibiotika. Få moderna studier av monoterapi med kloramfenikol finns. Dessutom är preparatet vanligtvis inte tillgängligt i den akuta situationen, varför kloramfenikol inte längre är ett realistiskt alternativ.
 - Moxifloxacin + vancomycin + trimetoprim-sulfametoxazol (**CIII**)
Om *Listeria* bedöms vara mycket osannolik kan trimetoprim-sulfametoxazol utgå (**CIII**).

Fortsatt antibiotikabehandling vid negativ bakteriologisk diagnostik

Om patienten initialt förbättras på behandling med cefotaxim + ampicillin, seponeras i första hand ampicillin om misstanken om *Listeria* är ringa. Behandlingen fullföljs med cefotaxim. Om patienten initialt förbättras på behandling med meropenem fullföljs behandlingen med detta preparat om inte den kliniska bilden starkt talar för etiologi där smalare behandlingsalternativ finns (**BIII**).

Behandling av bakteriell meningit med säkerställd etiologi (Tabell 3)

Streptococcus pneumoniae:

Val av behandling är beroende av resistensförhållanden mot penicillin och cefalosporiner. Vid full känslighet mot penicillin ($MIC \leq 0,06$ mg/l) rekommenderas bensylpenicillin (**AII**). Vid nedsatt känslighet för penicillin ($>0,06$ mg/l) respektive cefalosporiner ($MIC >0,5$ mg/l) har man rapporterat behandlingssvikt och fördröjd sterilisering av likvor vid monoterapi med penicillin respektive 3:e generationens cefalosporiner (17-20).

Vid intermediär känslighet för penicillin ($MIC >0,06-1$ mg/l) rekommenderas behandling med cefotaxim alt ceftriaxon om full känslighet för dessa cefalosporiner ($MIC \leq 0,5$ mg/l) föreligger (**AIII**). Om MIC för nämnda cefalosporiner är $>0,5$ mg/l alternativt om höggradig penicillinresistens ($MIC \geq 2$ mg/l) föreligger, rekommenderas behandling med cefotaxim eller ceftriaxon i kombination med vancomycin (**AIII**). Jämförande prospektiva studier saknas dock som stöd för någon av dessa rekommendationer. Djurexperimentella studier talar för en bättre effekt vid kombinationsbehandling med vancomycin eller rifampicin än vid monoterapi (21,22).

Behandlingsmisslyckande finns dessutom beskrivet vid vancomycin som monoterapi (23). Sänkta vancomycinkoncentrationer i likvor vid samtidig dexametasonbehandling har påvisats experimentellt (24,25) och kan misstänkas föreligga även hos vuxna (23). Den kliniska betydelsen av detta är oklar men teoretiskt kan detta resultera i försämrat behandlingsresultat, inte minst med hänsyn till att vancomycin även utan dexametasonbehandling har dålig likvorpenetration. För att säkerställa adekvata likvorconcentrationer rekommenderas därför dalkoncentrationer av vancomycin på 15-20 mg/l i serum vilket kan kräva doser på 15 mg/kg 3-4 gånger dagligen (**BIII**). Även intraventrikulär behandling med vancomycin kan tillgripas vid uteblivet behandlingssvar men förutsätter anläggande av ventrikeldrän (se sida 55-59). Motsvarande nedsättning av likvorpenetrationen för rifampicin föreligger ej vid samtidig dexametasonbehandling (22) varför tillägg av rifampicin som alternativ till vancomycin kan rekommenderas i denna situation (**BIII**). Djurexperimentella studier av pneumokockmeningit med såväl resistenta som känsliga pneumokockstammar har visat att daptomycin har en högre avdödningsförmåga jämfört med standardbehandling med ceftriaxon i kombination med vancomycin (26-29). Ett gynnsamt förhållande mellan MIC och uppnådda likvorkoncentrationer för daptomycin stöder dessa experimentella erfarenheter. Även om kliniska erfarenheter ännu är mycket begränsade kan daptomycin vara ett alternativ när annan mer beprövad behandling inte är framgångsrik. En synergism, men aldrig antagonism, mellan daptomycin och rifampicin har påvisats för Gram-positiva bakterier in vitro varför kombinationsbehandling med rifampicin också kan övervägas. Även linezolid har framgångsrikt använts i enstaka fall av pneumokockmeningit i situationer då andra behandlingsalternativ saknats (30). I en mindre fallserie har kombinationen linezolid + ceftriaxon använts för att initialt täcka för pneumokockstammar med nedsatt känslighet (31).

Vid ökad risk för bakteriell meningit orsakad av pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin bör den initiala empiriska behandlingen kompletteras med vancomycin (**AIII**). Vid insjuknande efter vistelse i land med högre förekomst av pneumokockresistens än i Sverige bör därför sådan behandling övervägas.

Neisseria meningitidis:

Förstahandsmedel för behandling av stammar med full känslighet för penicillin är bensylpenicillin (**A I**) men cefotaxim/ceftriaxon (**AI**) skall alltid användas till dess resistensmönstret är känt. Den kliniska betydelsen av mera ovanliga stammar med förändrade penicillinbindande proteiner och intermediär känslighet för penicillin (MIC 0,1-1 mg/l) är ofullständigt känd. Stammar med intermediär känslighet tycks i allmänhet svara på behandling med penicillin (32), men enstaka fall av behandlingssvikt finns beskrivet liksom en misstänkt association mellan stammar med nedsatt känslighet som behandlats med penicillin och försämrad prognos (33).

Enstaka betalaktamasproducerande stammar med höggradig penicillinresistens finns också beskrivet liksom höggradig kloramfenikolresistens (MIC \geq 6 mg/l), dock ej i Sverige. Inga fall av behandlingssvikt på 3:e generationens cefalosporiner finns rapporterade. Vid nedsatt penicillinkänslighet rekommenderas trots avsaknad av jämförande studier behandling med cefotaxim eller ceftriaxon (**BIII**). Vid allvarlig penicillinallergi är monoterapi med kloramfenikol ett väl beprövat alternativ och

jämförbart med penicillin vid meningokockinfektion (**AI**) och är att föredra i denna situation om kloramfenikol finns att tillgå. Ciprofloxacin är också ett alternativ vid allergi (**BIII**). Känsligheten in vitro för moxifloxacin är jämförbar med den för ciprofloxacin och har bättre likvorpenetration, vilket talar för att moxifloxacin är ett möjligt behandlingsalternativ. Inga behandlingsresultat för moxifloxacin vid meningokockmeningit finns dock publicerade. Enstaka meningokockstammar med nedsatt känslighet för kinoloner finns beskrivna (34).

Haemophilus influenzae:

God behandlingseffekt kan förväntas med cefotaxim eller ceftriaxon (**AII**) vid behandling av såväl betalaktamasproducerande stammar som de fåtal stammar som är resistenta pga förändrade penicillinbindande proteiner. Cefuroxim har i en jämförelse med ceftriaxon varit förknippat med en ökad andel hörselnedsättning och en försämrade bakterieavdödning, vilket också kan förväntas utifrån en mer ogynnsam relation mellan MIC och uppnådda likvorkoncentrationer för cefuroxim i jämförelse med nyare cefalosporiner. Vid behandling av stam som är fullt känslig för ampicillin är det ett fullvärdigt alternativ (**AI**).

Listeria monocytogenes:

Inga jämförande studier mellan olika behandlingsalternativ vid *listeriameningit* finns. Ampicillin rekommenderas vanligen som förstahandsmedel (**AII**) men inga säkra belägg finns, vare sig experimentellt eller kliniskt, för att bensylpenicillin (**AII**) utgör ett sämre behandlingsalternativ. Penicilliner har en långsam bactericid effekt mot *Listeria* vid de koncentrationer som uppnås i likvor. På grund av denna förlångsammade avdödning och djurexperimentella belägg för en påtaglig synergistisk effekt vid kombinationsbehandling med aminoglykosid (35), rekommenderar många tillägg av aminoglykosid (**BIII**) trots dess dåliga likvorpenetration. Synergism kan dock tänkas föreligga även vid de låga koncentrationer i likvor som uppnås av aminoglykosid vid bakteriell meningit.

Ampicillin i kombination med trimetoprim-sulfamethoxazol (**BIII**) har också använts för att förbättra avdödningen av *Listeria*. I en okontrollerad studie har denna kombination visat på färre behandlingsmisslyckanden och neurologiska resttillstånd jämfört med en kombination av ampicillin och aminoglykosid (36). Behandling med enbart trimetoprim-sulfamethoxazol uppvisar också bactericid effekt mot *Listeria* och är bästa alternativ vid svår penicillinallergi (**BIII**). Meropenem (**BIII**) och nyare kinoloner, såsom levofloxacin och moxifloxacin, uppvisar god aktivitet in vitro mot *Listeria* vilket stöds av fallrapporter om god behandlingseffekt vid *listeriameningit*, men den kliniska erfarenheten är ännu begränsad.. Kloramfenikol och vancomycin, som båda in vitro har effekt mot *Listeria*, uppvisar dålig klinisk effekt vid *listeriameningit* med ett flertal rapporter om behandlingsmisslyckanden (**DIII**).

Enterobacteriaceae inkl. *Pseudomonas:*

Introduktion av 3:e generationens cefalosporiner har revolutionerat behandlingen av meningit orsakad aeroba Gram-negativa tarmbakterier (37,38). En kraftigt minskad mortalitet i storleksordningen 6-22 % ses idag i jämförelse med tidigare dödlighet på 50 % eller mer. Studier som jämfört olika tänkbara behandlingsregimer saknas dock

helt men okontrollerade observationer ger belägg för att cefotaxim, ceftriaxon, cefepim, ceftazidim och meropenem är användbara alternativ (**AII–AIII**). Vid behandling av pseudomonasinfektioner är cefepim, ceftazidim och meropenem tänkbara alternativ, av vilka i synnerhet ceftazidim (**AII**) har befunnits effektivt i ett flertal fallserier (39,40). Vid meningit orsakad av *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Acinetobacter* samt *E coli* och *Klebsiella* med utökad betalaktamas-aktivitet (ESBL-stammar) där cefalosporinresistens utgör ett växande problem, är meropenem ett väsentligt tillskott i behandlingsarsenalen (**AIII**). Den kliniska erfarenheten av behandling med nyare kinoloner såsom levofloxacin och moxifloxacin är fortfarande mycket begränsad även om farmakodynamiska egenskaper och djurexperimentella data talar för att dessa är användbara alternativ vid behandling av meningit orsakad av Gram-negativa bakterier. Kinoloner utgör dock aldrig förstahandsmedel vid Gram-negativ meningit, fränsett vid allvarlig allergi mot betalaktamantibiotika, utan skall ses som ett möjligt behandlingsalternativ vid multiresistens eller vid behandlingssvikt på annan behandling (**BIII**). Aminoglykosider har dålig penetration till likvorrummet även vid inflammerade meningier och övertygande belägg saknas för tillägg av aminoglykosid till övrig behandling vid Gram-negativ meningit. Intraventrikulär aminoglykosidbehandling vid Gram-negativ meningit kan ibland övervägas men förutsätter anläggande av ventrikeldrän (se sida 56-59).

Stafylococcus aureus:

Kloxacillin och dikloxacillin penetrerar på grund av hög proteinbindning dåligt till likvorrummet och är teoretiskt därför inte optimal behandling vid stafylokockmeningit. Jämförande kliniska studier saknas dock mellan olika tänkbara behandlingsalternativ vid meningit orsakad av *S aureus*. Vid retrospektiva studier av konsekutiva patienter med *S. aureus*-meningit finns ett flertal olika behandlingsalternativ representerade och dödligheten är vid samhällsförvärd meningit genomgående mycket hög (>40 %). En association mellan överlevnad och en inledande behandling som täcker stafylokocker har iakttagits liksom en bättre överlevnad hos patienter som fick ett stafylokock-penicillin i kombination med fucidinsyra (41). Den annars i litteraturen mest förespråkade tilläggsbehandlingen vid stafylokockmeningit är rifampicin, vilket teoretiskt också är att föredra eftersom antagonism mellan fucidinsyra och methicillin är beskrivet djurexperimentellt (42).

Värdet av kombinationsbehandling kan ej säkert avgöras men i analogi med situationen vid *S. aureus*-infektioner med annan för antibiotika svåråtkomlig lokalisation är kombinationsbehandling attraktivt. 3:e generationens cefalosporiner och cefuroxim som kombinerar en bättre likvorpenetration än isoxazolylpenicilliner med god stafylokockeffekt, har framgångsrikt använts vid behandling av meningit orsakad av *S. aureus* (43). Vid meningit orsakad av *S. aureus* känslig för methicillin rekommenderas därför i första hand cefuroxim i kombination med rifampicin (**BIII**). Teoretiskt torde även inledande empirisk behandling med meropenem vara effektivt vid *S. aureus*-meningit, men klinisk erfarenhet saknas. Till patienter med allvarlig penicillinallergi rekommenderas vancomycin i kombination med rifampicin (**BIII**).

Vid meningit orsakad av MRSA rekommenderas vancomycin alltid i kombination med rifampicin på grund av vancomycinets dåliga och något oförutsägbara penetration till likvor (**BIII**). Om ventrikeldrän anlagts kan även intraventrikulär behandling med vancomycin tillgripas vid uteblivet behandlingssvar (se sida 56-59). I ett flertal fallrapporter och sammanställningar av erfarenheterna vid CNS-infektioner har också linezolid med framgång använts vid methicillinresistent stafylokockmeningit, vid såväl *S. aureus* som *S. epidermidis* (44-46).

Linezolid har en god CNS-penetration och har, trots bakteriostatiskt effekt och trots att indikationen varit behandlingssvikt på annan behandling (vanligen vancomycin), resulterat i utläkning i flertalet fall. Linezolid, eventuellt i kombination med andra läkemedel såsom rifampicin eller som tilläggsbehandling, kan därför rekommenderas vid behandlingssvikt på vancomycin och rifampicin, besvärliga resistensförhållanden, biverkningar på givna behandling eller allergi (**BIII**).

Daptomycin utgör ytterligare ett alternativ när andra mer beprövade behandlingsalternativ är uttömda. Experimentella data antyder att daptomycinbehandling vid meningit orsakade av *S. aureus* leder till snabbare sterilisering av likvor än vancomycin. Även om enstaka fallrapporter om framgångsrik behandling vid MRSA-orsakad meningit finns (47) saknas ännu tillräcklig klinisk erfarenhet av daptomycin vid *S. aureus*-meningit. Då ingen antagonism mellan daptomycin och rifampicin mot stafylokocker är påvisad kan tillägg av rifampicin övervägas. Vissa data talar tvärt om för att en synergism kan finnas in vitro för Gram-positiva bakterier.

Betahemolyserande streptokocker:

Betahemolyserande streptokocker är vanligen högradigt känsliga för bensylpenicillin, vilket är förstahandsmedel (**AIII**), men ampicillin (**AIII**) är likvärdigt. Även inledande empirisk behandling med 3:e generationens cefalosporiner (**BIII**) eller meropenem kan förväntas ha god effekt på streptokocker även om klinisk erfarenhet är begränsad, i synnerhet för meropenem. Djurexperimentellt finns synergism påvisad mellan ampicillin och aminoglykosid (48), varför kombinationsbehandling med aminoglykosid i likhet med behandlingsrekommendationer i neonatalperioden, förespråkas av många. Studier som stöder värdet av kombinationsbehandling hos vuxna saknas dock. Det finns ändå anledning att överväga tillägg av aminoglykosid (**BIII**) då behandlingssvikt hos de ca 10 % av streptokockstammar som uppvisar tolerans mot penicillin uppmärksammas under senare år. På grund av att streptokockmeningit är relativt sällsynt hos vuxna, kommer dock problemet med behandling av meningit orsakad av stammar som uppvisar tolerans mot penicillin knappast att kunna belysas i kliniska studier. Vid allvarlig penicillinallergi rekommenderas vancomycin (**BIII**). Kombinationsbehandling med rifampicin kan också vara ett alternativ för att förbättra avdöningen vid tolerans, dels baserat på erfarenheter från icke-CNS-infektioner dels på den utmärkta penetrationen till CNS (**BIII**).

Referenser

1. Prasad K, et al. Third generation cephalosporins versus conventional antibiotics for treating acute bacterial meningitis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
2. Lebel MH, et al. Comparative efficacy of ceftriaxone and cefuroxime for treatment of bacterial meningitis. *J Pediatr*. 114: 1049, 1989.
3. Peltola H, et al. Randomised comparison of chloramphenicol, ampicillin, cefotaxime, and ceftriaxone for childhood bacterial meningitis. *Lancet*. 1:1281–1297, 1989.
4. Cottagnoud P, et al. Fluoroquinolones in the treatment of meningitis. *Curr Infect Dis Rep*. 5(4):329-336, 2003.
5. Karageorgopoulos DE, et al. Short versus long duration of antibiotic therapy for bacterial meningitis: a meta-analysis of randomised controlled trials in children. *Arch Dis Child*. 94(8): 607-14, 2009.
6. Yogev R, et al. Once daily ceftriaxone for central nervous system infections and other serious pediatric infections. *Pediatr Infect Dis*. 5: 298-303, 1986.
7. Brink M, et al. Outcome of 8-hour dosing intervals with beta-lactam antibiotics in acute bacterial meningitis. *Scand J Infect Dis*. 38(9): 772-7, 2006.
8. Del Rio MA, et al. Ceftriaxone versus ampicillin and chloramphenicol for the treatment of bacterial meningitis in children. *Lancet*. 1: 1241–1244, 1983.
9. Cefotaxime vs conventional therapy for the treatment of bacterial meningitis of infants and children. *Pediatr Infect Dis*. 5: 402–407, 1986.
10. Schaad UB, et al. A comparison of ceftriaxone and cefuroxime for treatment of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med*. 322: 141, 1990.
11. Klugman KP, et al. The Meropenem Meningitis Study Group: Randomized comparison of meropenem with cefotaxime for treatment of bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 39: 1140, 1995.
12. Sáez-Llorens X, et al. Prospective randomized comparison of cefepime and cefotaxime of bacterial meningitis in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother*. 39: 937–940, 1995.
13. Schmutzhard E, et al. A randomised comparison of meropenem with cefotaxime or ceftriaxone for the treatment of bacterial meningitis in adults. Meropenem Meningitis Study Group. *J Antimicrob Chemother*. 36 (Suppl A): 85-97, 1995.
14. Scholz H, et al. Prospective comparison of ceftriaxone and cefotaxime for the short-term treatment of bacterial meningitis in children. *Chemother*. 44: 142-7, 1998.
15. Odio CM, et al. Prospective, randomized, investigator-blinded study of the efficacy and safety of meropenem vs cefotaxime therapy in bacterial meningitis in children. Meropenem meningitis study group. *Pediatr Infect Dis J*. 18:581–590, 1999.
16. Sáez-Llorens X, et al; Trovan meningitis Study Group. Quinolone treatment for pediatric bacterial meningitis: a comparative study of trovafloxacin and ceftriaxone with or without vancomycin. *Pediatr Infect Dis J*. 21(1):14-22, 2002.
17. Kaplan SL, et al. Management of infections due to antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Rev*. 11: 628–644, 1998.
18. Ruiz-Iratorza GR, et al. Failure of cefotaxime treatment in a patient with penicillin-resistant pneumococcal meningitis and confirmation of nosocomial spread by random amplified polymorphic DNA analysis. *Clin Infect Dis*. 21: 234–235, 1995.
19. Florez C, et al. Cefotaxime failure in pneumococcal meningitis caused by a susceptible isolate. *Pediatr Infect Dis*. 15: 723–724, 1996.
20. Pachero RT, et al. Failure of cefotaxime in an adult with *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Am J Med*. 102: 303–305, 1997.
21. Friedland IR, et al. Evaluation of antimicrobial regimens for treatment of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 37: 1630, 1993.
22. Paris MM, et al. Management of meningitis caused by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 39: 2171, 1995.
23. Viladrich PF, et al. Evaluation of vancomycin for therapy of adult pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 35: 2467, 1991.
24. Cabellos C, et al. Influence of dexamethasone on efficacy of ceftriaxone and vancomycin therapy in experimental pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 39: 2158, 1995.

25. Paris MM, et al. Effect of dexamethasone on therapy of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 38: 1320, 1994.
26. Steenbergen JN, et al. Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother.* 55(3):283-8, 2005.
27. Rybak MJ. The efficacy and safety of daptomycin: first in a new class of antibiotics for Gram-positive bacteria. *Clin Microbiol Infect.* 12(Suppl 1):24-32, 2006.
28. Cottagnoud P, et al. Daptomycin is highly efficacious against penicillin-resistant and penicillin- and quinolone-resistant pneumococci in experimental meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 48(10):3928-33, 2004.
29. Grandgirard D, et al. Prevention of brain injury by the nonbacteriolytic antibiotic daptomycin in experimental pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 51(6):2173-8, 2007.
30. Ramírez P, et al. Linezolid as rescue therapy for pneumococcal meningitis. *Intensive Care Med.* 33(5):924-5, 2007.
31. Faella F, et al. Combined treatment with ceftriaxone and linezolid of pneumococcal meningitis: a case series including penicillin-resistant strains. *Clin Microbiol Infect.* 12(4):391-4, 2006.
32. Uriz S, et al. *Neisseria meningitidis* with reduced sensitivity to penicillin: Observations in 10 children. *Scand J Infect Dis.* 23: 171, 1991.
33. Cebells CL, et al. Clinical data in children with meningococcal meningitis in a Spanish hospital. *Acta Paediatr.* 86: 26-9, 1997.
34. Schultz TR, et al. An invasive isolate of *Neisseria meningitidis* showing decreased susceptibility to quinolones. *Antimicrob Agents Chemother.* 44:1166, 2000.
35. Scheld WM, et al. Response to therapy in an experimental model of meningitis due to *Listeria monocytogenes*. *J Infect Dis.* 140: 287, 1979.
36. Merle-Melet M, et al. Is amoxicillin-cotrimoxazole the most appropriate antibiotic regimen for listeria meningoencephalitis? Review of 22 cases and the literature. *Journal of Infection.* 33: 79, 1996.
37. Cherubin CE, et al. Treatment of gram-negative bacillary meningitis: role of new cephalosporin antibiotics. *Rev Infect Dis.* 4:453S-4564S, 1982.
38. Kaplan SL, et al. Cefotaxime and aminoglycoside treatment of meningitis caused by gram-negative enteric organisms. *Pediatr Infect Dis J.* 9: 810, 1990.
39. Fong IW, et al. Review of *Pseudomonas meningitis* with special emphasis on treatment with ceftazidime. *Rev Infect Dis.* 7:604-612, 1985.
40. Rodriguez WJ, et al. Treatment of *Pseudomonas meningitis* with ceftazidime with or without concurrent therapy. *Pediatr Infect Dis J.* 9:83-7, 1990.
41. Jensen AG, et al. *Staphylococcus aureus meningitis*. A review of 104 nationwide, consecutive cases. *Arch Intern Med.* 153:1902-1908, 1993.
42. Ostergaard C, et al. Evaluation of fusidic acid in therapy of experimental *Staphylococcus aureus meningitis*. *J Antimicrob Chemother.* 51: 1301-1305, 2003.
43. Norgaard M, et al. *Staphylococcus aureus meningitis*: experience with cefuroxime treatment during a 16 year period in a Danish region. *Scand J Infect Dis.* 35: 311-314, 2003.
44. Ntziora F, et al. Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection. *Ann Pharmacother.* 41(2): 296-308, 2007.
45. Naesens R, et al. Central nervous system invasion by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Med Microbiol.* 58(Pt 9): 1247-51, 2009.
46. Kessler AT, et al. Treatment of meningitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with linezolid. *Infection.* 35(4): 271-4, 2007.
47. Lee DH, et al. Successful treatment of methicillin-resistant *staphylococcus aureus meningitis* with daptomycin. *Clin Infect Dis.* 47(4):588-90, 2008.
48. Deveikis A, et al. Antimicrobial therapy of experimental group B streptococcal infection in mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 11: 817, 1977.

Adjuvant behandling med kortikosteroider vid akut bakteriell meningit

Bakgrund

Det är sedan länge känt att den lokala inflammationen i CNS spelar en avgörande roll för skadeutvecklingen vid akut bakteriell meningit. I djurstudier kunde man tidigt visa att bakterielys efter initial antibiotikabehandling gav upphov till förstärkt inflammatoriskt svar vilket var associerat med förhöjd mortalitet. Adjuvant behandling med glukokortikoid medförde i dessa studier en dämpning av inflammationen i CNS och minskade neurologiska sekvele (1,2). En viktig experimentell observation som gjordes på 80-talet var att steroiden måste ges strax innan eller samtidigt med första antibiotikadosen för att ha någon tydlig antiinflammatorisk verkan. Vid fördröjning en timme uteblev effekten. Orsaken är att det omfattande sönderfall av bakterier som äger rum i samband med den första antibiotikadosen ibland orsakar en kraftig ökning av den inflammatoriska aktiviteten i likvor.

Genom åren har det genomförts ett stort antal kliniska studier för att undersöka värdet av steroidbehandling vid ABM. En metaanalys från 1988 visade minskad förekomst av hörselnedsättning hos barn med *H. influenzae* typ b-meningit vid adjuvant behandling med dexametason om läkemedlet gavs före eller i samband med första antibiotikadosen (3).

Den första stora randomiserade studien av adjuvant kortisonbehandling till vuxna individer med ABM genomfördes i Västeuropa i slutet av 90-talet och visade halverad mortalitet i dexametasongruppen jämfört med placebo med en relativ risk (RR) på 0,48 (CI 0,24-0,96) i hela gruppen. Riskreduktionen var mest uttalad i gruppen med pneumokockmeningit där mortaliteten minskade från 34 till 14 % (RR 0,41, CI 0,19-0,86) (4). Dessa resultat stöddes av en Cochrane-analys av äldre, mindre dexametasonstudier där man noterade en positiv effekt avseende mortalitet, hörselskador och andra neurologiska sekvele i studier från höginkomstländer vilket inte kunde ses i låginkomstländer. RR för död var 0,57 (CI 0,40-0,81) i totalmaterialen vuxna och 0,59 (CI 0,45-0,77) bland vuxna och barn med pneumokockmeningit (5).

Dessa studier har fått stort genomslag i klinisk praxis och har medfört att flertalet kliniska "guidelines" har kommit att rekommendera adjuvant kortisonbehandling vid ABM hos vuxna (6). Van de Beek och medarbetare har också gjort en uppföljning av implementeringen av dexametason som adjuvans i Holland och man ser där en fortsatt förbättring av överlevnad och minskning av hörselskador sedan man i full skala följt denna regim efter 2002. Dexametason som är det steroidpreparat som mestadels använts i dessa studier har doserats 0,15 mg/kg x 4 givet i fyra dagar. I två studier begränsades behandlingstiden till två dagar, utan att behandlingsresultatet försämrades. I dessa studier var majoriteten av patienterna barn med Hib meningit, en sjukdom som blivit ovanlig i de länder där allmän vaccination mot detta agens införts.

Senare under 2000-talet har ytterligare fyra stora randomiserade kontrollerade dexametasonstudier publicerats (7-10). I ingen av dessa studier kunde man påvisa mortalitetsreduktion i totalmaterialen vid dexametasonbehandling. Dessa studier har

samtliga genomförts i låginkomstländer (Vietnam, Sydamerika samt 2 studier i Malawi). Den Vietnamesiska studien visade en signifikant riskreduktion bland patienterna med verifierad ABM och i den relativt lilla gruppen (13 %) med pneumokockmeningit, i skarp kontrast mot den signifikant stegrade mortaliteten hos de kortikosteroidbehandlade i gruppen med sannolik ABM där ingen etiologi påvisades (15 vs 4 %). Med tanke på att tuberkulos är en vanlig meningitorsak i Vietnam kan det tänkas att många, i gruppen med sannolik meningit, hade tuberkulos vilket kan förklara den ökade mortaliteten. I den Malawiska studien av vuxna var 90 % av patienterna HIV-infekterade och över en tredjedel var antibiotikabehandlade innan starten av kortikosteroidbehandling. Patienterna behandlades sent i sjukdomsförloppet (median 72 timmar från insjuknande) och totalmortaliteten efter 6 månader var över 60 %. Hälsostatus, förekomst av HIV, tillgänglighet till sjukvård och handläggning avviker således kraftigt i Malawi jämfört med västvärlden vilket kan förklara skillnaden i resultat mellan denna studie och den europeiska studien. Den andra studien från Malawi och den Sydamerikanska omfattar endast barn (medianålder drygt 1 år). Även här sågs en relativt lång sjukdomsduration innan behandlingsstart och många hade fått antibiotika innan starten av kortisonbehandling.

En gemensam metaanalys på individuella patientdata från samtliga fem studier publicerade på 2000-talet (Europa, Vietnam, Malawi x 2 och Sydamerika) har genomförts av van de Beek et al. (11). Analysen som omfattar 2029 patienter (833 barn och 1196 vuxna >16 år) visar ingen ökad överlevnad i totalmaterialet vid dexametasonbehandling men reduktion av hörselnedsättning i behandlingsgruppen (OR 0,77, CI 0,60-0,99). Den minskade förekomsten av hörselnedsättning var oberoende av huruvida dexametason sattes in i anslutning till den första antibiotikadosen eller först senare i vårdförloppet. Vid "post hoc" analys av åldersgrupper sågs en överlevnadsvinst i åldersgruppen >55 år (OR 0,41, CI 0,20-0,84) men fyndets tillförlitlighet bedömdes som osäkert på grund av det stora antalet subgrupper och då åldersklasser inte ingick i den primära subgruppsindelningen.

Några negativa behandlingseffekter av dexametason utöver förhöjd blodsockernivå kunde inte påvisas. Metaanalysens författare gör bedömningen att det för närvarande saknas vetenskapligt stöd för rutinmässig användning av adjuvant dexametasonbehandling vid ABM. Arbetsgruppen gör dock bedömningen att metaanalysens resultat inte är direkt överförbara till västerländska, och därmed svenska, förhållanden vilket stöds av en kommentar till metaanalysen (12) som konkluderar att det finns stöd för kortikosteroidbehandling vid fall av sannolik ABM utanför neonatalperioden samt med god tillgång till sjukvård och kontinuerlig utvärdering avseende alternativa diagnoser.

I Sverige dominerar pneumokocker (drygt 50 %) som etiologi till ABM hos vuxna. HIV-infektion är mycket ovanligt och patienterna kommer under vård tidigt i sjukdomsförloppet. Mortaliteten bland vuxna i Sverige har, med rutinmässig rekommendation om initial kortikosteroidbehandling, legat på drygt 10 % de senaste åren vilket är relativt lågt i internationellt perspektiv. Någon allvarlig skadlig effekt av 2-4 dygns steroidbehandling vid ABM har inte kunnat påvisas. Inte heller om steroider i meningitdos har råkat ges vid virusmeningit

eller vid septisk chock. Skadlig effekt av kortisonbehandling vid cerebral malaria har dock påvisats. En potentiellt negativ effekt av tilläggsbehandling med dexametason är att skadan på blod-likvor barriären läker snabbare och därmed försämrar penetreringen av antibiotika från blodbanan till CNS. Detta kan fördröja elimineringen av bakterier i likvor med nedsatt antibiotikakänslighet, t ex. pneumokocker. Vid ABM orsakad av normalt antibiotikakänsliga bakterier har man dock inte sett någon fördröjd avdödning i samband med steroidbehandling (13,14).

Rekommendation

Arbetsgruppens bedömning är att det finns stöd för adjuvant steroidbehandling av vuxna med ABM i Sverige. Då några negativa effekter inte kunnat påvisas anser vi att adjuvant steroidbehandling bör ges initialt till samtliga vuxna patienter med ABM oavsett sannolik etiologi (**BII**). Om annan diagnos än pneumokocker framkommer kan man överväga seponering av kortikosteroider.

I samband med, helst före, den första antibiotikadosen inleds iv. steroidbehandling. Det preparat som genom sin höga lipidlöslighet och härigenom goda penetration till CNS bedömts som mest lämpligt och också använts i flertalet kliniska studier är dexametason (Decadron®, Oradexon®). Preparatet är avregistrerat i Sverige men kan fås på licens.

Betametason (Betapred®, Celeston®) uppvisar också god penetration till CNS och är väl beprövat i neurokirurgiska sammanhang och rekommenderas som alternativ då dexametason inte finns tillgängligt.

- Dosering:
 - dexametason 0,15 mg/kg x 4 (max 10 mg per dos) under 4 dagar
 - eller
 - betametason 0,12 mg/kg x 4 (max 8 mg per dos) under 4 dagar (**BII**)

Den optimala behandlingstiden är inte helt säkerställd då två dagars behandling med steroider har visats fungera bra till barn med ABM. Olika behandlingstider till vuxna (2 och 3 dagar) har också erfarenhetsmässigt praktiserats med god effekt. Evidensen är dock störst för behandlingstid med steroider i fyra dagar varför detta blir vår fortsatta rekommendation i avvaktan på ytterligare studier.

Steroidbehandlingen kan seponeras tidigare än efter 4 dagar om meningokocketiologi verifieras och/eller efter två dygn vid snabb klinisk förbättring.

Referenser

1. Scheld WM et al. Cerebrospinal fluid outflow resistance in rabbits with experimental meningitis. Alterations with penicillin and methylprednisolone. *J Clin Invest.* 66:243-53, 1980.
2. Tauber MG et al. Effects of ampicillin and corticosteroids on brain water content, cerebrospinal fluid pressure, and cerebrospinal fluid lactate levels in experimental pneumococcal meningitis. *J Infect Dis.* 151:528-34, 1985.
3. McIntyre PB et al. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *JAMA.* 278:925-31, 1997.
4. de Gans J et al. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 347:1549-56, 2002.
5. van de Beek D et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* CD004405, 2007.
6. Begg N et al. Consensus Statement on Diagnosis, Investigation, Treatment and Prevention of Acute Bacterial Meningitis in Immunocompetent Adults. *Journal of Infection.* 39; 1-15, 1999.
7. Molyneux EM et al. Dexamethasone treatment in childhood bacterial meningitis in Malawi: a randomised controlled trial. *Lancet.* 360:211-8, 2002.
8. Nguyen TH et al. Dexamethasone in Vietnamese adolescents and adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 357:2431-40, 2007.
9. Peltola H et al. Adjuvant glycerol and/or dexamethasone to improve the outcomes of childhood bacterial meningitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 45:1277-86, 2007.
10. Scarborough M, Gordon SB, Whitty CJ, et al. Corticosteroids for bacterial meningitis in adults in sub-Saharan Africa. *N Engl J Med.* 357:2441-50, 2007.
11. van de Beek D et al. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol.* 9:254-63, 2010.
12. McIntyre P. Adjunctive dexamethasone in meningitis: does value depend on clinical setting? *Lancet Neurol.* 9:229-31, 2010.
13. Begg N et al. Consensus Statement on Diagnosis, Investigation, Treatment and Prevention of Acute Bacterial Meningitis in Immunocompetent Adults. *Journal of Infection.* 39; 1-15, 1999.
14. Coyle PK. Glucocorticoids in central nervous system bacterial infection. *Arch Neurol.* 56(7):796-801, 1999.

Behandling av förhöjt intrakraniellt tryck vid akut bakteriell meningit

Patienter med akut bakteriell meningit (ABM) bör initialt vårdas på intensivvårdsavdelning (IVA) på vida indikationer (Faktaruta 8). Patienterna är ofta septiskt påverkade, ibland med multiorgansvikt och kräver då initialt övervakning och understöd av vitala funktioner, främst avseende cirkulation, respiration och ibland njurfunktion. Dessutom tillstöter ofta förhöjt intrakraniellt tryck (ICP) med svår huvudvärk, psykomotorisk oro, sjunkande medvetandegrad och risk för hjärnskador. Adekvat ventilation, smärtlindring och korrigerande av eventuella vätske- och elektrolytrubbningar är viktiga åtgärder, speciellt i akutskedet, inte minst för att reglera ICP-stegring. Relativt opåverkad patient kan initialt vårdas på vanlig avdelning men täta kontroller avseende vakenhetsgrad, neurologiskt status, andning och cirkulation skall ske och om klinisk försämring ska ny bedömning av IVA-läkare utföras.

Epidemiologiska studier har visat att prognosen vid ABM framförallt är beroende av medvetandegraden vid ankomst till sjukhus. Medvetandegraden kan mätas med Glasgow Coma Scale (GCS) och Reaction Level Scale (RLS) (Faktaruta 2) och påverkas till stor del av ICP. $GCS \geq 12$ är relaterat till en god prognos medan $GCS < 8$ prognostiserar hög mortalitet (1, 2). För RLS finns inte motsvarande studier, men skalorna kan delvis jämföras och RLS 4 motsvarar ungefär GCS 8 (3). En stor del av morbiditeten och mortaliteten vid ABM orsakas av inklämning och/eller ischemi till följd av kraftigt förhöjt ICP. Bestående hjärnskador kan också orsakas av lokala tryckskador. Med anledning av detta har modern intensivvård vid svår meningit hos medvetlösa patienter framförallt inriktas på att sänka ICP.

Vid traumatiska hjärnskador har allt fler studier indikerat fördelar med att ge behandling som håller ICP på en fysiologisk nivå (4). Från dessa studier kan man också se betydelsen av att behandlingen styrs med hjälp av kontinuerlig ICP-mätning. Även om det inte finns randomiserade studier som jämfört behandling med eller utan tryckmätning så har centra som använder dessa principer vid behandling av traumatiska hjärnskador en betydligt lägre mortalitet (5).

Det saknas ännu så länge studier som kan ge otvetydig evidens för att specifik ICP-sänkande behandling minskar mortaliteten eller morbiditeten vid ABM. Två relativt små okontrollerade studier (6-8) och en större icke-randomiserad fall-kontrollstudie (9, publicerad endast som abstract) indikerar dock sänkt mortalitet vid behandling av svår ABM med hjälp av mätning och specifik behandling av högt ICP.

Det kraftigt förhöjda ICP som kan ses vid svår ABM är framförallt beroende på ett vasogent och cytotoxiskt hjärnödem. Ökad blodvolym och avflödes hinder i likvorcirkulationen vilket ger upphov till ökad likvorvolym bidrar till tryckstegringen (1). Prognosen för patienter som har ett kraftigt förhöjt ICP är betydligt försämrat jämfört med de vars tryck ligger på relativt normala nivåer (6-9). Det enda tillförlitliga sättet att få reda på om en patient har högt ICP är att mäta det. Därför

behöver patienter med svår meningit och medvetandepåverkan kontrolleras med kontinuerlig ICP-mätning för att man ska kunna ta ställning till trycksänkande behandling. Detta gäller också på grund av att patienter som är medvetandesänkta och septiskt påverkade ofta behöver sederas och respiratorbehandlas varvid kliniska tecken inte kan användas för att bedöma om det finns risk för kraftigt förhöjt ICP och cerebral inklämning/ischemi. I analogi med andra tillstånd som leder till kraftigt stegrat ICP (trauma, blödningar) bör den trycksänkande behandlingen ges enligt principerna att skydda hjärncellerna mot irreversibla skador på grund av ökat tryck och att tillförsäkra en tillräcklig perfusion av hjärnan. Det är viktigt att behandla allvarlig ICP-stegring tidigt i sjukdomsförloppet för att undvika bestående cerebrala skador.

Handläggning avseende kraftig ICP-stegring

Indikationer för ICP-mätning (Faktaruta 9)

Alla patienter som inläggs med misstanke om bakteriell CNS infektion bör strukturerat bedömas med poängbedömning enligt GCS och/eller RLS (Faktaruta 2) (**AIII**) samt avseende övriga tecken på förhöjt ICP, initialt och minst varje timme under de första 12 timmarna. Adekvat behandling på vanlig IVA kan sänka ett förhöjt ICP i viss utsträckning men vid tecken på kraftig ICP-stegring bör telefonkontakt tas med ansvarig infektionsläkare och neurokirurg/anestesiolog på de centra i landet som kan ge ICP-sänkande behandling.

Följande centra kan kontaktas: NIVA, Skånes Universitetssjukhus, Lund
 IVA, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
 NIVA, Universitetssjukhuset, Linköping
 NIVA, Karolinska, Solna
 NIVA, Akademiska Sjukhuset, Uppsala
 IVA, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Följande kliniska tecken indikerar att ICP-mätning/behandling bör övervägas (**BIII**):

- GCS ≤ 8 , RLS ≥ 4 .
- GCS 9-12, RLS 3 om klinisk försämring under de första timmarna. Mycket kraftigt förhöjt lumbalt likvortryck (>40 cmH₂O) ökar indikationen.
- Upprepade svårbehandlade kramper av epileptisk natur.
- Mycket kraftig agitation/psykomotorisk oro.
- Pupilldilatation/okulomotoriuspares.
- Hypertoni i kombination med bradykardi.
- DT/MR-fynd som tyder på kraftigt förhöjt ICP. Flera studier har dock visat att akut DT bara ibland kan påvisa kraftigt förhöjt ICP (10,11).

Följande faktorer bör även vägas in i bedömningen om och när en patient skall remitteras för bedömning och tryckmätning:

- Avståndet till neurokirurgisk klinik (medför att exempelvis patienter i Norrland kan behöva skickas tidigare)
- Patientens allmänna hälsotillstånd.

Åtgärder initialt:

1. Patienten sederas och ventileras i respirator på IVA (**AII**).
 2. Huvudändan höjs till 30° (**BIII**).
 3. DT-hjärna utförs innan tryckmätare anläggs (**AII**).
 4. ICP-mätning och behandling kan bara ges på neuro-IVA med tillgång till neurokirurgisk kompetens. Intraparenkymatös tryckmätare (t ex. Codman) eller tryckmätare via intraventrikulär kateter (externt ventrikeldränage = EVD) kan användas. Förstnämnda tryckmätare innebär ett mindre ingrepp medan en fördel med EVD är att man kan dränera likvor via detta.
- Eftersom lägst mortalitet noterats om ICP mäts och behandlas med hjälp av EVD (7,9) föreslår arbetsgruppen denna metod i första hand (**BIII**).

Följande åtgärder och mätningar kompletterar ICP-mätningen och kan användas för att modifiera ICP-behandlingen.

1. Mikrodialyskatetrar kan anläggas intraparenkymatöst och i subkutana fettet för mätning av kvoterna av glukos, laktat och pyruvat vilket speglar cerebral metabolism och glycerol som är en markör för neuronalt cellsönderfall (12,13).
 2. Kateter i vena jugularis (jugularisbulbkateter) för mätning av den arteriovenösa differensen av syrgasmättnad och laktat som ger en uppfattning om cerebral syrgasextraktion och laktatproduktion, vilket kan indikera eventuell cerebral hyperemi alternativt ischemi och risk för cellskador (14).
 3. Man kan även analysera serumnivåerna av cellskademarkörerna S100B och neurospecifikt enzym (NSE) (15).
 4. EEG bör utföras på vida indikationer, speciellt om patienten är sederad.
- Kontinuerlig EEG-övervakning kan bli aktuellt, speciellt om patienten sederas djupt med pentotal (pentotalkoma), bland annat för att behandla status epilepticus.

Behandlingsmål:

- ICP bör hållas under 20 mmHg, helst under 15 mmHg.
- Cerebralt perfusionstryck (CPP), medelartärtryck (med nollpunkt i tinningen och patienten med 30° höjd huvudända) minus ICP bör vara >50 mmHg. Värden ner till 40 mmHg kan dock tillfälligt accepteras. Följ noga värden från mikrodialys- och jugularisbulb-analyserna för att avslöja eventuellt hotande ischemi.
- Normalt P-glukos och S-albumin
- Normalt vätske- och elektrolytstatus. Normonatremi ska primärt eftersträvas och hyponatremi ska undvikas. Hyponatremi förekommer ofta vid ABM till följd av ökad ADH-insöndring (SIADH) och/eller natriures, vilket kan resultera i ökad extracellulär vätskevolym i hjärnan och förhöjt ICP.
- Ett för patienten normalt medelartärtryck (MAP) ska eftersträvas
- Normal ventilation eftersträvas primärt med pCO₂ 5,0-5,5 kPa.
- Normal temperatur. Det är viktigt att undvika hypertermi. Feber behandlas således aggressivt med paracetamol i första hand och aktiv kylning (exempelvis med Thermowrap®) i andra hand.

ICP-sänkande behandling:

För att uppnå de ovanstående målen kan ett antal olika åtgärder vidtas. Vissa av dessa kräver neuro-IVA/neurokirurgisk kompetens medan andra kan utföras på vanlig IVA. Ställningstagande till ICP-mätning, val av tryckmätare (via intraparenkymatös tryckmätare eller EVD) och behandlingsmetoder avgörs av neurokirurgisk expertis i samråd med infektionsspecialist och neuroanestesiolog.

Följande möjligheter/alternativ för ICP-sänkande behandling är aktuella;

1) Osmotisk behandling:

Ges vid intrakraniell tryckstegring som bedöms vara orsakat av hjärnödem.

a) Genom albumin/blod/plasma-transfusion normaliseras det kolloidosmotiska trycket vilket förbättrar den transkapilära absorptionen.

b) Hyperton koksalt kan ges för att uppnå en höjning av S-Na vilket ökar osmolari-teten i blodet. Terapeutiskt bör man prioritera normo- eller lätt hyperosmolaritet (S-Na upp till 150 mmol/L) och adekvat cerebral perfusion. Båda dessa mål uppnås genom infusion av iso- eller möjligen hypertona vätskelösningar. Natriures kan även behandlas med mineralkortikoid, exempelvis Florinef[®]. S-Na över 160 mmol/l ska undvikas.

Studier med vätskerestriktion har snarast påvisat en försämrad överlevnad. Det har däremot visat sig viktigt att undvika hypovolemi och hyponatremi vilket i sig kan ge ödem och en försämrad cirkulation i hjärnan (16).

c) Mannitol reducerar ICP men bara kortvarigt och kan leda till ett förhöjt ICP senare i förloppet på grund av "rebound"-fenomen. Speciellt vid meningit ökar denna risk då blod-hjärnbarriären delvis är raserad. Således rekommenderas Mannitol endast i undantagsfall i initialskedet vid tecken på pågående eller begynnande intrakraniell herniering. Neurokirurgisk intervention bör då snabbt övervägas.

d) Glycerol har mindre "rebound"-effekt och det finns en studie från Finland där Glycerol peroralt hade större effekt än steroider för att minska sekvele (17).

Dessutom finns nu en större studie från Sydamerika där man jämförde glycerol med dexmetason som utföll till glycerolets fördel (18). Denna behandling är dock fortfarande kontroversiell och rekommenderas inte för rutinmässigt bruk (19,20).

2) Likvordränage:

Om EVD anläggs dräneras omedelbart likvor vid ICP >20 mmHg varvid ICP ofta sjunker snabbt. Ytterligare dränage kan ske om ICP överstiger en viss gräns, exempelvis 15 mmHg. Man kopplar då EVD så att dränering sker med ett mottryck på 15 mmHg. Om ventrikelsystemet kollaberar, vilket indikerar kraftigt hjärnödem, finns det dock inte utrymme för ytterligare dränering.

3) Hyperventilation:

Bestående ICP >20 mmHg som bedöms vara orsakat av hyperemi behandlas med hyperventilation med målet att pCO₂ ska ligga mellan 4,0 och 4,5 kPa.

4) Blodtrycksreglering:

Blodtrycket anpassas för att uppnå optimal cerebral perfusion. Om högt ICP och högt MAP så skall MAP sänkas till normal nivå. Detta medför minskat kapillärt läckage och minskat ICP. Om blodtryckssänkning ska genomföras bör detta övervakas noga

avseende värden från mikrodialys- och jugularisbulb-analyserna så att eventuell tillstötande ischemi snabbt upptäcks och kan behandlas.

5) Sederling:

Stress reduceras i första hand genom frikostigt användande av sedativa (benzodiazepiner) och smärtstillande preparat. Vid terapiresistent ICP-stegring, med risk för inklämning trots andra ICP-sänkande åtgärder, övervägs djup sederling med pentotal (pentotalkoma). Thiopental innebär risk för kardiella och pulmonella biverkningar. Kontinuerlig EEG-övervakning bör då också administreras.

6) Hypotermi:

Man kan ibland överväga aktiv kylning till lätt sänkt temperatur (ca 36⁰). Ett flertal djurstudier har visat god effekt av hypotermi för att sänka ICP. Kliniska studier har dock visat varierande resultat avseende mortalitet och en större metaanalys kunde inte påvisa någon säkert positiv effekt av hypotermi. Man såg också något ökad frekvens pneumoni i hypotermigruppen (21).

7) Kraniektomi:

Enstaka fallrapporter med lyckat resultat av hemi- eller bilateral kraniektomi finns beskrivna (22,23). Denna metod kan bli aktuell endast i undantagsfall med mycket fulminant förlopp och terapiresistent kraftig ICP-stegring med uppenbara tecken till cerebral herniering.

Referenser

1. Merkelbach S et al. Usefulness of Clinical Scores to Predict Outcome in Bacterial Meningitis. *Infection* 27;239-43, 1999.
2. Schutte CM et al. A prospective Study of Glasgow Coma Scale (GCS), Age, CSF-Neutrophil Count, CSF-protein and Glucose Levels as Prognostic Indicators in 100 Adult Patients with Meningitis. *Journal of Infection* 37;112-5, 1998.
3. Starmark JE et al. A comparison of the Glasgow Coma Scale and the Reaction Level Scale (RLS85). *J Neurosurg* 69:699-706, 1988.
4. Bulger EM et al. Management of severe head injury: Institutional variations in care and effect outcome. *Crit Care Med* 30;1870-6, 2002.
5. The brain trauma foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The joint section on neurotrauma and critical care. Guidelines for cerebral perfusion pressure. *J Neurotrauma* 17:507-11, 2000.
6. Grände PO et al. Volume targeted therapy of increased intracranial pressure: the Lund concept unifies surgical and non-surgical treatments. *Acta Anaesthesiol Scand* 46:929-41, 2002
7. Grände PO et al. Treatment of intracranial hypertension and aspects on lumbar dural puncture in severe bacterial meningitis. *Acta Anaesthesiol Scand* 46; 264-70, 2002
8. Lindvall P, Ahlm C, Ericsson M, Gothefors L, Naredi S, Koskinen LOD. Reducing intracranial pressure may increase survival among patients with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;38:384-90.
9. Glimåker M et al. Severe bacterial meningitis: Ventricular drainage and intensive ICP-treatment improve outcome. Abstract, ICAAC, 2009
10. Winkler F et al. Discrepancies between brain CT imaging and severely raised intracranial pressure proven by ventrikulostomy in adults with pneumococcal meningitis. *J Neurol* 249:1292-7, 2002
11. Bruwer GE et al. Can CT predict the level of CSF block in tuberculous hydrocephalus? *Childs Nerv Syst* 20(3):183-7, 2004

12. Tuseth V et al. Percutaneous left ventricular assist device can prevent acute cerebral ischaemia during ventricular fibrillation. *Resuscitation* 80(10):1197-203, 2009
13. Engström M et al. Intracerebral microdialysis in severe brain trauma: the importance of catheter location. *J Neurosurg.* 102(3):460-9, 2005
14. Cormio M et al. Elevated jugular venous oxygen saturation after severe head injury. *J Neurosurg.* 90(1):9-15, 1999
15. Kövesdi E et al. Update on protein biomarkers in traumatic brain injury with emphasis on clinical use in adults and pediatrics. *Acta Neurochir.* 152:1-17, 2010
16. Moller K et al. Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone and Fluid Restriction in Meningitis- How Strong is the Evidence? *Scand J Inf Dis* 33; 13-26, 2001.
17. Peltola H et al. Improving the outcomes in children with bacterial meningitis. *Curr Opin Infect Dis* 22(3):250-5, 2009
18. Peltola H et al. Adjuvant glycerol and/or dexamethasone to improve the outcomes of childhood bacterial meningitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 45(10):1277-86, 2007
19. Blaser C et al. Adjuvant glycerol is not beneficial in experimental pneumococcal meningitis. *BMC Infect Dis.* 30;10:84, 2010
20. Peltola H et al. Hearing impairment in childhood bacterial meningitis is little relieved by dexamethasone or glycerol. *Pediatrics* 125(1);1-8, 2010
21. Hendersson et al. "Hypothermia in the management of traumatic brain injury". *Intensive Care Medicine* 29; 1637-44, 2003.
22. Baussart B et al. Multimodal cerebral monitoring and decompressive surgery for the treatment of severe bacterial meningitis with increased intracranial pressure. *Acta Anaesthesiol Scand* 50:762-5, 2006
23. Perin A et al. Case report: decompressive craniectomy in a case of intractable intracranial hypertension due to pneumococcal meningitis. *Acta Neurochir* 150:837-42, 2008

Epidemiologiska åtgärder – Smittskydd vid meningokockinfektion

Meningokocker av ett tiotal serogrupper förekommer i de övre luftvägarna hos människan, som är den enda värden. Bärarskapsfrekvensen anges till <10 % i befolkningen, men varierar i olika åldersgrupper och anges till <2 % bland barn under 5 år och 20-25 % eller högre bland äldre tonåringar och unga vuxna. Hos bäraren induceras specifika antikroppar och han/hon utvecklar sällan sjukdom men bär ibland på sin meningokock under lång tid (månader - år). Smittspridning sker huvudsakligen med sekret från svalg/luftvägar och förutsätter nära kontakt. En asymtomatisk bärare kan överföra meningokockerna till andra som vanligen (>98 %) också blir bärare utan symtom men några drabbas av invasiv sjukdom.

Sjukdomen karakteriseras av sepsis med eller utan meningit. Petechier eller större hudblödningar är typiska fynd och i de svåraste fallen dominerar en snabbt för-löpande sepsisbild. Dödligheten är ca 10 % i västvärlden främst beroende på det ytterligt snabba sjukdomsförloppet.

I Sverige har incidensen av meningokocksjukdom varit låg efter andra världskriget (<1/100 000 invånare och år sedan 1998). De senaste åren har ca 60/fall per år noterats. Av de svenska fallen har huvudparten (>50 %) tidigare orsakats av sero-grupp B, ca en ¼ av grupp C och grupp A har isolerats endast i enstaka fall. Oftast drabbas barn under 5 år och tonåringar. Under vårvintern ses vanligen ett något ökat antal fall.

I andra delar av världen är meningokocksjukdom betydligt vanligare. I det så kallade meningokockbältet tvärs över Afrika söder om Sahara ger serogrupp A epidemisk invasiv sjukdom. Norge har alltsedan 70-talet en väsentligt högre incidens främst orsakad av serogrupp B, dock sjunkande på senare år. I Storbritannien och USA rapporteras ökning av serogrupp C. På 2000-talet har internationella utbrott orsakade av serogrupp Y och W135 beskrivits och i Sverige noterades under 2009 nästan lika många serogrupp Y som B (22/65 vs 24/65).

Ökat bärarskap och risk för insjuknande bland närkontakter

Bärarskapsfrekvensen i den närmaste omgivningen till ett inträffat patientfall är förhöjd. Som riskfaktorer för att förvärva bärarskap anges utöver ålder också rökning, luftvägssymtom och (extrem) trångboddhet (1-3). Närkontakter (hushållskontakter och "kissing contacts") löper (en 100-1000-falt) ökad risk för invasiv meningokock-sjukdom jämfört med bakgrundsrisk (4-7) med ökad risk också för insjuknande vid ovan nämnda riskfaktorer (1,8,9). Vanligen förekommer enstaka sekundärfall årligen i Sverige bland personer som tillhör samma hushåll som indexfallet. Den potentiella risken är störst inom något till några dygn efter det att indexfallet insjuknat. Inkubationstiden kan vara kort, 2-3 dygn. Någon övre gräns är inte känd men de flesta med invasiv sjukdom har förvärvat sin meningokock inom de senaste 7 dagarna. Risken för sekundärfall bland icke-närkontakter är låg (4,10).

Antibiotikaprofylax

Antibiotikaprofylax kan eliminera bärarskap och förhindra sjukdomsfall bland den insjuknades närkontakter (3-5,7,11,12). Massprofylax har inte övertygande kunnat visas vara effektiv (11,13-15). För antibiotikaprofylax till familjemedlemmar för att minska sekundära fall finns evidens medan säkra data saknas som talar för att antibiotikaprofylax till daghemsgrupper, skolklasser och liknande ger färre sekundära fall.

Alla svenska meningokocker som isolerats på senare år har varit känsliga för ciprofloxacin, cefotaxim och rifampicin (pers. medd. Per Olcén, Universitetssjukhuset, Örebro). Penicillin är inte effektivt mot bärarskap (16) medan ciprofloxacin, ceftriaxon och rifampicin effektivt eliminerar bärarskap (17-19).

Kontrollerade studier som kunnat påvisa skillnader i effektivitet dem emellan saknas och preparatval vid behandling av kontakter avgörs av andra relevanta faktorer som resistens, farmakokinetik och toxicitet. Ciprofloxacin anses i detta sammanhang (i engångsdos) även kunna ges till barn och i vårt land rekommenderas i första hand ciprofloxacin till alla åldrar på grund av dess effektivitet i singeldosering och möjlighet att ta per os. Utomlands förordas ibland rifampicin i första hand men hos oss endast vid överkänslighet mot ciprofloxacin. Mot rifampicin talar att det måste ges i flera doser under flera dagar och att resistensutveckling under behandling förekommer (13). Ceftriaxon är ett alternativ men kan inte ges per os.

Vid graviditet finns å ena sidan risken att vara oskyddad, å andra sidan risken att behandlas i onödan. Valet står mellan att ge profylax med ceftriaxon alternativt PcV-behandling eller ingen profylax alls (20,21). Teratogenicitet har påvisats vid användning av rifampicin på djur (22). Penicillin avlägsnar inte meningokocker från svalget men kan enligt norska erfarenheter förhindra invasiv sjukdom. Ceftriaxon har använts i studier som profylax till gravida (18,19) och anges i brittiska och amerikanska riktlinjer som alternativ vid profylax till gravida. Arbetsgruppen rekommenderar i första hand Ceftriaxon 250 mg i engångsdos. Alternativet är penicillin V i dosen 1 g x 3 i 7-10 dagar.

Risken för sjukvårdspersonal vid vård av meningokocksjuk patient är mycket liten och torde upphöra så snart behandlingen av patienten verkat något dygn (16,22,23). I Sverige rekommenderas inte antibiotikaprofylax till sjukvårdspersonal utom då mun mot mun andning skett (22). Existerande risk vid nära kontakt med aerosol av nasopharynxsekret jämte enstaka rapporter om spridning till sjukvårdspersonal, exempelvis vid intubation, har lett till att man i Storbritannien sedan 2001, liksom sedan tidigare i USA, rekommenderar antibiotikaprofylax till sjukvårdspersonal som exponerats för aerosol från luftvägarna inom 1 meter från en infekterad patient men inte till personal som förmedlat allmän medicinsk vård eller omvårdnad (11). Mask anses skydda och rekommenderas vid procedurer som kan resultera i exposition för infektiöst luftvägssekret (24).

Rekommendationer:

Eventuell antibiotikaproylax bör ges snarast utan att svar på odlingar inväntas (**AII**). Svalg/nasopharynxodling från personer i omgivningen saknar betydelse för ställningstagande till antibiotikaproylax i sporadiska fall men kan vara av värde för att ge en bild av den epidemiologiska situationen (22).

Avgränsning:

Sekundärprevention vid sporadiska fall bör riktas mot nära kontakter som hushållskontakter (definierat som individ som sovit i samma hushåll senaste veckan) och kyss-kontakter (**AII**). Profylax kan också övervägas inom andra grupper med ökad risk för sekundärfall, exempelvis barn i samma daghemsgroup och personal med nära kontakt, värnpliktiga i samma logement, ungdomar som delar sovrum i internat, läger eller liknande (22)(**A III**).

Profylax rekommenderas inte till klasskamrater i skolan vid enstaka sjukdomsfall (**DII**). Då mer än ett fall inträffat i t ex. skola eller militärförläggning bör mer omfattande antibiotikaproylax övervägas efter kontakt med smittskyddsläkare.

Preparatval:

I normalfallet: ciprofloxacin (**AII**)
vuxna och barn > 20 kg: 500 mg p.o., engångsdos.
barn: < 20 kg 250 mg eller 20 mg/kg p.o., engångsdos.

Vid ciprofloxacinallergi: rifampicin (AII**):**

vuxna och barn >12år: 600 mg p.o. x 2 x II.
barn 1 mån -12 år: 10 mg/kg p.o. x 2 x II
barn <1 mån: 5 mg/kg x 2 p.o.x II.

alternativt

ceftriaxon (AIII**):**

vuxna: 250 mg im el iv.
barn < 12 år: 125 mg im el iv, engångsdos.

Vid graviditet: ceftriaxon 250 mg im el iv, engångsdos (**B III**)

Vaccination

Dokumenterat effektiva vacciner mot den i Sverige dominerande serogrupp B saknas hittills. Detta beror delvis på att grupp B-meningokockens kapselpolysackarid fungerar som ett autoantigen. Vacciner baserade på icke-kapsulära komponenter såsom yttermembran-vesikelprotein och rekombinant protein bedöms som lovande och prövas nu i kliniska studier (25).

Polysackaridvaccin finns utvecklade mot serogrupperna A och C och ett tetravalent vaccin mot A, C, Y och W135. Skyddseffekten uppges god men uppkommer inte förrän 7-10 dagar efter en engångsinjektion och beräknas kvarstå upp till 3 år, mera kortvarigt hos små barn som också får sämre immunitet. Vaccination har visat sig effektiv vid kontroll av epidemiska utbrott (26) men påverkar inte bärarstatus.

Utveckling av konjugatvaccin har inneburit en förbättring då de inducerar immunologiskt minne och därmed långvarig immunitet och är användbara även för små barn (27). Konjugerat vaccin mot grupp C har inlemmats i barnvaccinationsprogrammet i flera länder. Effektiviteten uppskattas till 88-96 % mot invasiv sjukdom av grupp C och har visat sig hög för kontroll av utbrott (28). Oavsett om antibiotikaproylax givits eller inte existerar en ökad risk åtminstone ett halvår för närkontakter till meningokocksjuk patient varför man i flera länder förordar vaccination mot serogrupp A, C, Y och W135 till kontakter till patient drabbad av meningokockstam mot vilken verksamt vaccin finns tillgängligt (29).

I Sverige diskuteras för nävarande nya vaccinationsrekommendationer vid sjukdomsfall med serogrupp A, C, Y eller W135. Vaccination kan då erbjudas till närkontakter i den grupp där sjukdomsfallen förekommit, exempelvis förskoleavdelning, skolklass, kompani eller lägerdeltagare.

Skärpt uppmärksamhet

Skärpt uppmärksamhet skall alltid iakttas på symtom och tecken som kan tala för begynnade meningokocksjukdom (såsom luftvägsbesvär, halsont, feber, influensaliknande symptom, huvudvärk, diarré, kräkningar, och inte minst nytillkomna hudförändringar) hos personer i den insjuknades omgivning. Det åligger den behandlande läkaren att informera närkontaktorna så att misstänkta fall snabbt kan komma till undersökning och behandling (22) (A III).

Anmälan

Behandlande läkare skall omgående anmäla inträffat sjukdomsfall enligt smittskyddslagen avseende samhällsfarlig sjukdom. Telefonanmälan till smittskyddsläkaren bör omgående också ske. Odlingsfynd hos friska personer anmäls inte.

För handläggning av anhopade fall av meningokocksjukdom ur smittskyddssynpunkt samråds med smittskyddsläkaren. Samhälleliga åtgärder av mer omfattande karaktär blir sällan aktuella. Vid större utbrott kan stängning av daghem, skolor och liknande övervägas. Sådana beslut fattas av smittskyddsläkaren (22)

Referenser

1. Kaiser AB et al. Seroepidemiology and chemoprophylaxis of disease due to sulfonamide-resistant *Neisseria meningitidis* in a civilian population. *J Infect Dis* 130:(3) :217-24, 1974.
2. Riordan T et al. Acquisition and carriage of meningococci in marine commando recruits. *Epidemiol Infect* 121:495-505, 1998.
3. Olcén P et al. Epidemiology of *Neisseria meningitidis*. Prevalence and symptoms from the upper respiratory tract in family members to patients with meningococcal disease. *Scand J Infect Dis* 13:105-9, 1981.
4. De Wals P et al. Meningococcal disease in Belgium. Secondary attack rate among household, day care nursery and pre-elementary school contacts. *J Infect* 3(supp 1):53-61, 1981.
5. Hastings L et al. A retrospective survey of clusters of meningococcal disease in England and Wales, 1993-95: estimate risks of further cases in household and educational settings. *Commun Dis Rep* 7(13):R195-R200, 1997.
6. Kristiansen B-E et al. Which contacts of patients with meningococcal disease carry the pathogenic

- strain of *Neisseria meningitidis*? A population based study. *Br Med J* 317:621-5, 1998.
7. Meningococcal disease surveillance group . Analysis of endemic meningococcal disease by serogroup and evaluation of chemoprophylaxis. *J Infect Dis* 134:201-4, 1976.
 8. Stanwell-Smith RE et al. Smoking, the environment and meningococcal disease: a case control study. *Epidemiol Infect.* 1994 Apr;112(2):315-28.
 9. Cartwright KA, Stuart JM, Robinson PM. Meningococcal carriage in close contacts of cases. *Epidemiol Infect* 106(1):133-41, 1991.
 10. Boutet R, Stuart JM Kaczmarek EB, Gray SJ, Jones DM, Andrews N. Risk of laboratory acquired meningococcal disease. *J Hosp Infect* 49:282-4, 2001.
 11. Cartwright K et al. Failure of chemoprophylaxis to prevent meningococcal disease in a pre-school playgroup. *Communicable Disease Report* 151:R199, 1995.
 12. Preventing secondary meningococcal disease in health care workers: recommendations of a working group of the PHLS meningococcus forum. *Commun Dis Public Health.* 4:102-5, 2001.
 13. Jackson LA et al. Evaluation of the use of mass chemoprophylaxis during a school outbreak of enzyme type 5 serogroup B meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 15(11):992-8, 1996.
 14. Shehab S et al. Failure of mass antibiotic prophylaxis to control a prolonged outbreak of meningococcal disease in an Israeli village.. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 11:748-53, 1998.
 15. Tappero JW et al. Meningococcal disease in Los Angeles county, California, and among men in the county jails. *N Engl J Med* 335:833-40, 1996.
 16. Abramson JS et al. Persistence of *Neisseria meningitidis* in the upper respiratory tract after intravenous antibiotic therapy for systemic meningococcal disease. *J Infect dis*;151(2):370-1, 1985.
 17. Schwartz B. Chemoprophylaxis for bacterial infections. Principles and application to meningococcal infection. *Rev Infect Dis* 13:2:170-3, 1991.
 18. Cuevas LE et al. Eradication of nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in children and adults in rural Africa: a comparison of ciprofloxacin and rifampicin. *J Infect Dis* 171(3):728-31, 1995.
 19. Simmons G et al. Equivalence of ceftriaxon and rifampicin in eliminating nasopharyngeal carriage of serogroup B *Neisseria Meningitidis*. *J Antimicrob Chemother* 45, 909-11, 2000.
 20. Begg N et al. Consensus statement on diagnosis and prevention of acute bacterial meningitis in immunocompetent adults. *J Infection* 39:1-15, 1999.
 21. Höiby EA et al. Phenoxymethylpenicillin treatment of household contacts of patients with meningococcal disease. *Antonie van Leeuwenhoek. J Microbiol* 52:255-7, 1986.
 22. Rekommendationer för profylax kring fall av meningokocksjukdom; Post-expositionsprofylax med vaccin och antibiotika. SOSFS, Socialstyrelsens författningssamling 28:2008.
 23. Gilmore A et al. Risk of secondary meningococcal disease in health-care workers. *Lancet* 356:1654-55, 2000.
 24. Pollard AJ et al. Meningococcal disease and health care workers *BMJ* 319:1147-8, 1999.
 25. Granoff DM. Review of meningococcal group B vaccines. *Clin Infect Dis* 50:554-65, 2010.
 26. Van Deuren M et al. Update om meningococcal diseases with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clinical Microbiology Rev* 144-6, 2000.
 27. Ramsay M et al. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet* 357:195-6, 2001.
 28. Miller E et al. Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story. *Vaccine.* 15;20 Suppl 1:58-67, 2001.
 29. Guidelines for public health management of meningococcal disease in the UK. *Commun Dis Public Health.* 5(3):187-204, 2002.

Uppföljning efter akut bakteriell meningit

Utredning av eventuellt underliggande predisponerande tillstånd

De flesta patienter med akut bakteriell meningit (ABM) saknar något känt underliggande tillstånd som kan predisponera för sjukdomen. Det kan ändå finnas anledning att utreda eventuellt underliggande tillstånd där framodlat agens kan vägleda, särskilt vid återkommande ABM vilket förekommer i 4-6 % (1,2,3) av alla samhällsförvärvade ABM. En genomgång av 31 patienter med återkommande ABM visade att vanligaste predisponerande orsak var tidigare skalltrauma och/eller likvorläckage. Immunbrist sågs enbart hos tre patienter men någon djupare immunologisk utredning utfördes ej i denna studie (3).

Predisponerande tillstånd kan vara;

1. Primär immunbrist. Flera immundefekter är kongenitala varför tillståndet oftast är upptäckt i barndomen och väl känt i vuxen ålder. Vissa tillstånd såsom hypogammaglobulinemi, IgG-subklassbrist och komplementbrist/dysfunktion kan manifesteras sig i vuxen ålder. Vid hypogammaglobulinemi ("common variable deficiency") finns ofta en förhistoria av infektionskänslighet men en episod av ABM kan vara första manifestation. Sänkt IgG-subklassnivå, särskilt IgG2, predisponerar i likhet med hypogammaglobulinemi för ABM orsakad av pneumokocker och *H. influenzae*. Komplementbrist/dysfunktion kan förekomma vid pneumokock- respektive meningokockinfektion. En episod av meningokocksepsis/meningit kan vara enda yttring av en komplementbrist/dysfunktion (4).

Immunologisk utredning bör innefatta bestämning av IgG inklusive subklasser, IgA, IgM samt screeningtester avseende komplementnivåer och funktion. Analyser görs vid klinisk immunologiskt laboratorium.

2. Sekundär immunbrist. Ökad risk för invasiva bakteriella infektioner inklusive ABM föreligger vid alkoholism, aspleni, hematologiska maligniteter, immun-suppressiv behandling inklusive kortisonbehandling, HIV-infektion och diabetes

3. Likvorläckage/skalltrauma. Tidigare skallbasfrakturer kan senare i livet ge upphov till likvorläckage och predisponera för främst pneumokock- och *H. influenzae*-meningit. Efterfråga tidigare skalltrauma och utred med DT-hjärna med tunna skikt (5).

4. HIV-infektion predisponerar för ABM orsakad av udda agens såsom *Salmonella*. *Enterobacteriaceae* och enterokocker kan ses vid hyperinfektion med *Strongyloides stercoralis*.

Neuropsykiatrisk uppföljning

Det finns endast ett fåtal rapporter där man studerat mera subtila kognitiva defekter efter ABM hos vuxna. Den största studien är ifrån Holland där 25 patienter med meningokockmeningit samt 26 patienter med pneumokockmeningit testades 6-24 månader efter den akuta episoden och jämfördes med 25 ålders- och utbildningsmatchade kontroller (6). Samtliga meningitpatienter hade vid utskrivningen Glasgow outcome scale (GOS) 5 (bästa värde) och var sålunda kliniskt bedömda vara i det

närmaste återställda så att de kunde återgå till sitt vanliga liv. De testades avseende minne, verbal och spatial förmåga, uppmärksamhet och reaktionsförmåga. Någon större skillnad sågs inte mellan kontroller och patienter med genomgången meningokockinfektion. Däremot presterade patienter med genomgången pneumokockmeningit sämre på tester för verbal och spatial förmåga, uppmärksamhet och reaktionsförmåga. En analys av testerna ihopslagna visade att 27 % av pneumokockmeningitpatienterna presterade sämre än den nedre femte percentilen av kontrollgruppen. Motsvarande siffra för meningokockpatienterna var 4 %. På ytterligare längre sikt kan dock en förbättring ske av de kognitiva funktionerna vilket stöds av nyligen publicerad uppföljningsstudie nio år efter en ABM (7). Tre ytterligare studier har visat kognitiva defekter hos patienter med genomgången bakteriell meningit, av både pneumokock- och meningokockgenes, men då har man även inkluderat patienter med sämre GOS-värde vid den kliniska uppföljningen (8,9,10).

Neuropsykiatrisk testning kan utföras på hjärnskadeenheter vid rehabiliteringskliniker och bör övervägas vid pneumokockgenes samt på de patienter som rapporterar eller uppvisar kognitiv funktionsnedsättning vid uppföljande klinisk kontroll.

Epilepsi

Epileptiska kramper förekommer hos 15-23 % av patienter med ABM under sjukdomens akutfas (11,12). Kramper av epileptisk natur är associerat med högre mortalitet, neurologiska bortfall och pneumokockgenes. Hur stor risken är för att utveckla epilepsi på sikt efter en ABM är oklar. Populationsstudier antyder att risken är ca 6 ggr större än normalpopulationen under en 10-årsperiod.

Vägverkets författningssamling 2008:158 (www.vv.se) innehåller föreskrifter gällande epilepsi och körkort. Tolkning av dessa inte helt entydiga regler kan kräva neurologbedömning. Följande torde gälla;

1. Om epilepsi ej förelegat finns inget hinder för att köra bil om patienten i övrigt är kliniskt återställd.
2. Om patienten haft enstaka epileptiska kramper i direkt samband med en ABM bör en observationstid på minst tre månader gå innan patienten får framköra bil.
3. Neurologbedömning bör ske om patienten är yrkesförare eller fått epileptiska kramper under konvalescensstiden.

Hörselnedsättning

Hörselnedsättning (definierat såsom mer än 30 db nedsättning) förekommer i upp till 19 % (12,13) av vuxna med ABM. I barnmaterial har man visat att pneumokockgenes ökar risken för hörselnedsättning men att det förekommer även vid meningit orsakad av meningokocker och *H. influenzae* (14). Öronbedömning med audiometri bör därför göras rutinmässigt några månader efter den akuta sjukdomen.

Sekundärprofylax

Vaccination mot pneumokocker och *H. influenzae* bör utföras vid underliggande påvisat tillstånd såsom likvorläckage eller immunbrist, även om dess värde som sekundärprofylax i dessa patientgrupper är oklart. Antibiotikaprofylax vid konstaterat likvorläckage är kontroversiellt.

Rekommendation

Patienter med genomgången ABM bör i konvalescensfas genomgå hörseltest. Neuropsykiatrisk undersökning är indicerad vid subjektiva kognitiva besvär särskilt vid pneumokockgenes. Immunologisk utredning är indicerad vid återkommande ABM eller vid anamnes på tidigare svåra bakteriella infektioner eller vid förekomst av flera fall av ABM i släkten. Vid påvisat predisponerande tillstånd bör sekundärprofylax ges (se ovan).

Uppföljning av bakt.meningit (**AII**);

Återbesök efter 1-2 månader;

Remiss för hörseltest

Immunologisk testning

Ställningstagande till sekundärprofylax

Återbesök/ tel.-kont. efter 3-6 månader;

Slutbedömning av ev. sekvele

Ställningstagande till neuropsykiatrisk testning

Referenser

1. Durand et al. Acute bacterial meningitis in adults – a review of 493 episodes. *N Engl J Med* 328;21-28, 1993.
2. Sigurdardottir et al. Acute bacterial meningitis in adults: a 20-year overview. *Arch Intern Med* 157;425-30, 1997.
3. Adriani et al. Community-acquired recurrent bacterial meningitis in adults. *Clin Inf Dis* 45:e46-51, 2007.
4. Overturf. Indications for the immunological evaluation of patients with meningitis. *Clin Inf Dis* 36;189-94, 2003.
5. Lund et al. Optimum imaging and diagnosis of cerebrospinal fluid rhinorrhoea. *J Laryng Otol* 114;988-92, 2000.
6. van de Beek et al. Cognitive impairment in adults with good recovery efter bacterial meningitis. *J Inf Dis* 286;1047-52, 2002
7. Schmand B et al. Cognitive functioning and quality of life nine years after bacterial meningitis. *J Infect Jul* 24 (E-pub), 2010.
8. Schmidt et al. Neuropsychological sekvele of bacterial and viral meningitis. *Brain* 129;333-45, 2006.
9. Merkelbach et al. Cognitive outcome after bacterial meningitis. *Acta Neurol Scand* 102;118-23, 2000.
10. Hoogman et al. Cognitive outcome in adults after bacterial meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78;1092-6, 2007.
11. Zoons et al. Seizures in adults with bacterial meningitis. *Neurology* 70:2109-15, 2008
12. van de Beek et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 351;18:1849-59, 2004.
13. Kastenbauer et al. Pneumococcal meningitis in adults. Spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain* 126:1015-1025, 2003.
14. Dodge et al. Prospective evaluation of hearing impairment as a sekvele of acute bacterial meningitis. *N Engl J Med* 311(14)869-74, 1984.

Neurokirurgiska CNS infektioner

Inledning

Vid kirurgi öppnas en eller flera naturliga infektionsbarriärer där det vid neurokirurgi rör sig om hudbarriären på skallen eller mukosabarriären i nasofarynx eller bihålor. Skallben och hjärnhinnor har också betydelse för infektionsförsvaret. Inne i hjärnan utgör blod-hjärna och blod-likvorbarriärerna med sina speciella endotel viktiga försvar mot infektion.

Bakterier kan penetrera till CNS via blodet eller per continuitatem via operativ eller traumatisk implantation.

Indelning av neurokirurgiska infektioner

I detta avsnitt avses infektioner som drabbar CNS i samband med neurokirurgisk vård eller som är sen effekt av ingrepp eller skador i CNS. Vi har valt begreppet neurokirurgisk meningit att innefatta alla bakteriella infektioner i likvorrummet med omgivande hinnor. Två tydliga kliniska entiteter finns i form av den akuta meningiten, med eller utan externt ventrikeldränage, och den oftast mer lågvirulenta shuntinfektionen.

Utöver dessa huvudtyper förekommer även postoperativa abscesser. Dessa diskuteras tillsammans med övriga hjärnabscesser under avsnittet om hjärnabscess (se sida 93).

Neurokirurgiska operationstyper

Exempel på tillstånd där neurokirurgi utförs är blödningar av olika slag, tumörer samt behov av shuntning på grund av hydrocephalus. Vanliga operationstyper är:

- 1 Kraniotomi
- 2 Skallbaskirurgi
- 3 Inläggning av ventrikulo-peritoneal shunt (VP-shunt)
- 4 Inläggning av externt ventrikeldränage (EVD)

Risikfaktorer för att utveckla postoperativ meningit

Oberoende riskfaktorer för postoperativ infektion är akut kirurgi, tidig reoperation, likvor-läckage, externa dränage, närliggande infektionsfoci (sinus), Glasgow Coma Scale (GCS) <10, samt total rakning (1,2).

Epidemiologi

Incidensen av nosokomial meningit är starkt beroende av den typ av neurokirurgi som förekommer på olika sjukhus. I en stor studie på 3500 neurokirurgiska patienter på ett universitetssjukhus med blandad verksamhet sågs 1,4 % postoperativa meningiter och mortaliteten bland dessa var 8 % (3). Patienter med inlagd VP-shunt har vanligen en infektionsincidens på mellan 3-13 % med högre frekvens hos barn. Livstidsrisken ligger på ca 40 %, då det i denna grupp ofta sker flera ingrepp per individ. Incidensen vid inläggning av EVD varierar från mycket låga nivåer till över 10 % där tidsfaktorn är av betydelse (1,4). Efter penetrerande trauma får någon enstaka procent meningit medan risken vid skallbasfraktur och likvorré är högre (5).

Mikrobiologi

Det är viktigt att poängtera att den mikrobiella floran på en neurokirurgisk intensivvårdsavdelning i Sverige skiljer från södra Europa och USA (6) och att odlingsfynd från allmänna intensivvårdsavdelningar inte automatiskt kan överföras på neurokirurgiska opererande enheter. Bl.a. är vårdtiderna i Sverige relativt korta och en stor del av patienterna kommer direkt från hemmet, varför de i mindre utsträckning är koloniserade med sjukhusbakterier. Förekomsten av MRSA, pneumokocker med nedsatt känslighet och andra resistenta bakterier varierar i landet, vilket måste vägas in vid profylax och empirisk behandling.

Postoperativ meningit

Den mikrobiella flora som potentiellt kan orsaka infektion är starkt beroende av hur länge patienten vistats på sjukhus och på vilka avdelningar. De infektioner som anges i litteraturen emanerar mestadels från hud och fecalflora med varierande anrikning av resistenta bakterier. I en del studier är andelen Gram-negativa bakterier högre, vilket kan bero på valet av peroperativ profylax (7,8). Vanligaste agens är *S aureus*, koagulasnegativa stafylokocker (KNS) och Gram-negativa tarmbakterier. Mer sällan ser man enterokocker och i enstaka fall *Candida albicans*. I fall utan EVD dominerar *S aureus* och Gram-negativa bakterier medan EVD-relaterade meningiter oftast orsakas av KNS. (1,9,10).

VP-shuntinfektion

Shuntinfektion uppstår oftast i samband med shuntinläggning eller revision (postoperativ infektion) men kan också vara sekundär till bakteriemi. Vanligaste patogener är KNS följt av *S aureus* medan Gram-negativa bakterier och olika streptokocker ses mindre ofta. Beroende på odlingsteknik finner man i varierande frekvens propionebakterier, vars roll i detta sammanhang länge varit kontroversiell. Fynd av dessa bakterier kan bero på kontamination vid provtagningen, särskilt om punktion gjorts genom huden (11). Det finns dock fallbeskrivningar med otvetydig intraventrikulär meningit och med propionibakterier som enda bakteriella fynd (12,13). Man har vid shuntinfektion även påvisat propionibakterier i odlingar tagna peroperativt utan samma möjlighet till kontamination som om provtagningen skett genom huden (13).

Klinik

Postoperativ meningit

Till skillnad från samhällsförvärd bakteriell meningit påverkas den kliniska bilden vid postoperativ meningit starkt av att patienterna redan kan vara medvetandesänkta till följd av grundsjukdom eller neurokirurgi. Därtill kan kirurgi och intraventrikulära blödningar ge upphov till meningeal retning utan närvaro av bakterier. I första hand måste feber, avvikelse från förväntad återhämtning eller oväntad sänkning av medvetandet liberalt tolkas som misstänkt bakteriell meningit. Ibland ses en mer akut bild med feber och cirkulatorisk påverkan som vid samhällsförvärd meningit. Vid EVD är infektionsrisken initialt låg men efter några dagar ökar den påtagligt för att efter cirka 10 dagar plana ut eller sjunka (1). Generellt sett är de kliniska symtomen lindrigare vid EVD-relaterad meningit än vid övriga postoperativa meningiter.

VP-shuntinfektion

Shuntinfektioner debuterar oftast med diffusa symtom som feber, eventuellt i kombination med illamående, kräkning och allmän sjukdomskänsla. Postoperativa shuntinfektioner debuterar oftast under första månaden men kan komma senare. I den mån infektionen orsakas av mer virulenta bakterier kan, utöver feber, mer tydliga infektionstecken föreligga som huvudvärk, medvetandepåverkan, nackstyvhet och rodnad längs shuntens subkutana förlopp. En del patienter saknar även feber och enda symtom kan då vara shunt-dysfunktion. Hos patienter med bukkateter påvisas ibland bakterier i likvor utan att intraventrikulär infektion föreligger. Om provtagning skett korrekt utan kontamination indikerar detta fynd en distal shuntinfektion. I dessa fall förekommer ofta tecken på inflammatoriska förändringar i buk eller bukvägg som kan visualiseras på DT. Ibland lägger sig oment mot kateterspetsen, varvid den lågradiga inflammatoriska reaktionen kan leda vidare mot bildning av en pseudocysta (13).

Diagnostik

Postoperativ meningit

Eftersom de kliniska symtomen sänkt medvetande, nackstyvhet, huvudvärk och feber hos dessa patienter kan bero på underliggande neurologiskt tillstånd, föreligger stort behov av laboratoriediagnostik. I första hand har man använt sig av likvoranalyser avseende antalet leukocyter, albumin/protein-halt, likvor/blod eller likvor/plasma glukos-kvot och laktat. Mikrobiell diagnostik görs med odling. Gram-färgning kan ge vägledning men har vid dessa meningiter låg sensitivitet. PCR-teknik har ännu inte kommit till klinisk användning i någon större utsträckning. Ett problem i diagnostiken är att blod i likvorsystemet kan ge upphov till glukossänkning, laktatstegring och inflammatorisk cellstegring. I en del studier får man ingen korrelation mellan dessa parametrar och förekomst av infektion (14,15) medan man i andra får det (16). I en studie har man genom att korrigera leukocytantalet i likvor för det antal som tillförts genom blödningen ansett sig få ett bättre diagnostiskt värde (17). Detta cellindex kan dock inte korrigera för den inflammatoriska reaktion som blödningen utlöser. Vissa förordar att man, vid EVD, tar odlingar två gånger första veckan och därefter dagligen (14) men värdet av detta har inte dokumenterats och avvisas av andra (18). DT och MR kan visa tecken på kontrastuppladdning kring ventrikulerna eller på hjärnytan men fynden kan vara svårtolkade och normala fynd utesluter inte meningit, varför dessa undersökningar har begränsat värde.

CRP är ofta stegrat men kan också vara normalt. En mängd inflammatoriska likvormarkörer som t ex olika interleukiner, TNF-alfa, beta-2-mikroglobulin och procalcitonin har studerats, dock utan tillräcklig specificitet för att vara av klinisk nytta.

I frånvaro av internationell konsensus är gruppens rekommendation, främst baserad på studien av Leib och medarbetare (16), att indikation för empirisk behandling i avvaktan på odlingssvar föreligger om endera av nedanstående kriterier är uppfyllda och annan förklaring inte är mer sannolik (**CIII**):

- 1) likvor-Lpk $>250 \times 10^6/l$ med övervikt för polynukleära celler (med hänsyn tagen till eventuell blodtillblandning), alternativt påtaglig stegring utan annan förklaring
- 2) likvor-laktat $>4,0 \text{ mmol/l}$
- 3) likvor/plasma-glukoskvot $<0,35$

Diagnosen verifieras med odling. I fall utan EVD bör positiv odling betraktas som tecken på meningit även om den inflammatoriska reaktionen inte uppnått något av ovanstående gränsvärden. Om odling utan pågående antibiotikabehandling utfaller negativt bör diagnosen bakteriell meningit starkt ifrågasättas (19).

Hos patienter med EVD-relaterad meningit kan den inflammatoriska reaktionen vara lägre samtidigt som det föreligger högre risk för att en positiv odling orsakats av kontamination vid provtagningen eller kolonisation av dränagesystemet. Fall med EVD, en inflammatorisk reaktion som inte når upp till ovanstående gränser och en positiv odling bör betraktas som misstänkt meningit och empirisk behandling inledas efter att förnyad odling tagits. Om den andra odlingen är negativ eller visar växt av annan bakterie än vid första tillfället bör den empiriska behandlingen sättas ut.

VP-shuntinfektion

Odling görs på likvor och i förekommande fall kateterspets. Vidare analyseras likvorprovet avseende Lpk, glukos, laktat och albumin. Gram-färgning har låg sensitivitet och är därför av tveksamt värde. Intraventrikulär shuntinfektion anses föreligga vid positiv odling från likvor eller kateterspets i kombination med endera likvor/plasmaglukoskvot $<0,40$, likvor-Lpk $>250 \times 10^6/l$ eller likvor-laktat över övre normalvärdesgränsen, som på de flesta laboratorier är $2,0 \text{ mmol/l}$. Om likvor-Lpk ligger mellan normalvärdet och ovanstående värde, dvs i intervallet $5-250 \times 10^6/l$, glukoskvoten $0,40-0,45$ eller likvor-glukos (i fall utan samtidigt P-glukos) $<2,5 \text{ mmol/l}$ föreligger misstänkt intraventrikulär infektion (20-22). Om odling från likvor eller distal kateterspets visar växt av bakterier utan samtidig förekomst av någon av ovanstående indikatorer på intraventrikulär infektion, kan en distal shuntinfektion föreligga.

Vid misstänkt shuntinfektion är blododlingar av värde om shuntinfektionen misstänks vara sekundär till bakteriemi eller om patienten har en ventrikuloatrial shunt.

Behandling

Empirisk behandling måste täcka in vanligast förekommande patogener som *S. aureus*, KNS och Gram-negativa bakterier. Vidare måste givna preparat penetrera bra in till likvorsystemet.

I utvalda fall kan behandlingen kompletteras med intraventrikulär tillförsel av vancomycin eller gentamicin. För nyare aminoglykosider är dokumentationen mer begränsad. Intraventrikulär betalaktamantibiotikabehandling medför risk för neurotoxicitet medan biverkningsbildningen för gentamicin och vancomycin är gynnsam. Intraventrikulär tillförsel är ett alternativ vid shuntinfektioner med låggradig inflammation och därmed sammanhängande problem för intravenöst givna antibiotika att nå tillräckliga koncentrationer i likvor eller vid postoperativ meningit som komplement vid bristande kliniskt svar på konventionell intravenös antibiotikabehandling.

Postoperativ meningit

En diskussionspunkt i gruppen har varit om den empiriska behandlingen även skall innefatta KNS, som i mycket hög grad uppvisar methicillinresistens, och methicillinresistent *S. aureus* (MRSA). Traditionellt har KNS betraktats som mindre patogen varför man på en del centra inte inkluderat denna bakterie i de lokala behandlings-

rekommendationerna. Då studier till stor del saknas över morbiditet och sekvele vid KNS infektioner i CNS har vi valt att gå efter försiktighetsprincipen och rekommenderar att även denna bakterie täcks vid empirisk behandling. MRSA är fortfarande inte något stort problem i Sverige men kan vara en reell risk i vissa delar av landet.

Enligt vår erfarenhet är inte förekomsten av resistenta Gram-negativa bakterier så stor att detta är ett primärt hänsynstagande men om patienten exempelvis vårdats utomlands eller vid förekomst av resistenta stammar på avdelningen är bredare täckning nödvändig.

Cefalosporiner har ett gynnsamt spektrum mot både Gram-positiva och Gram-negativa bakterier och har en väl dokumenterad effekt vid samhällsförvärd meningit. Cefotaxim har ett relativt brett spektrum samt god penetration till CNS. Dokumentationen vid neurokirurgiska infektioner är dock sämre än vid samhällsförvärd meningit. Arbetsgruppen rekommenderar i enlighet med diskussionen ovan att vancomycin adderas för att täcka KNS och i viss mån MRSA.

- Behandlingsrekommendation postoperativ meningit (normalfallet):
 - cefotaxim 3 g x 3-4 iv. samt vancomycin 1 g x 2-3 iv. **(BIII)**
 - Vancomycindosen justeras till dalkoncentrationer mellan 15 - 20 mg/l.

Vid komplicerande faktorer som utlandsvistelse, lång vårdtid och förmodad sjukhuskolonisering med resistenta bakterier eller tidigare bred antibiotikabehandling behövs täckning även mot *Pseudomonas* och andra mer resistenta Gram-negativa bakterier. Meropenem har ett brett antibakteriellt spektrum och är väl dokumenterat vid samhällsförvärd bakteriell meningit.

- Behandlingsrekommendation postoperativ meningit (komplicerande faktorer enl ovan):
 - meropenem 2 g x 3 iv. samt vancomycin 1 g x 2-3 iv. **(BIII)**
 - Vancomycindosen justeras enl ovan.

Efter odlings svar riktas antibiotikabehandlingen mot isolerad bakterie. Vid negativ odling är grundregeln att antibiotika sätts ut om inte starka skäl talar emot (19). Tillägg av intraventrikulär behandling med gentamicin eller vancomycin kan övervägas hos patienter vars infektion inte snabbt svarar på insatt intravenös behandling.

EVD-relaterad meningit kan behandlas enligt riktlinjerna ovan och om möjligt bör dränaget tas bort (23,24). Om inte snabbt terapiv svar noteras och tillståndet kräver fortsatt dränage måste detta bytas. Även i fall med kraftig inflammatorisk reaktion rekommenderar en del författare byte efter något dygns behandling (10) **(CIII)**.

I en del internationell litteratur rekommenderas vid EVD-relaterad meningit orsakad av KNS intraventrikulär behandling med vancomycin redan från start (5). Doseringen är i så fall 10-20 mg vancomycin varje till varannan dag beroende på ventrikelvolum och likvorproduktion **(CIII)**. I de flesta fall kan dränaget behållas tills behandlingen

avslutas och då tas bort eller om dränagebehov kvarstår bytas. Det vetenskapliga underlaget bakom denna behandling är bräckligt och bygger på beprövad erfarenhet och teoretiska resonemang. Arbetsgruppens åsikt är att lokal traditionen får styra. Linezolid har effekt mot KNS, MRSA och enterokocker och når terapeutiska koncentrationer vid meningit (25). Linezolid är därför ett intressant alternativ till vancomycin men den kliniska dokumentationen är ännu begränsad och består endast av fallbeskrivningar med huvudsakligen goda resultat (26,27). Det förekommer dock rapporter om mindre lyckade resultat trots känsliga bakterier och avsaknad av främmande material (24).

Behandlingstidens längd är beroende av kliniskt och mikrobiologiskt svar. Den har inte studerats särskilt väl men anges i internationella sammanställningar till 14–21 dagar (5,10). Vid intraventrikulär behandling av EVD-relaterad KNS-meningit med vancomycin uppges behandlingstiden kunna kortas (5).

VP-shuntinfektion

Vid fastställd shuntinfektion är det viktigt att ta ställning till extraktion av det infekterade shuntsystemet. I kombination med antibiotikabehandling föreligger traditionellt flera alternativ:

- 1) shuntextraktion utan inläggning av en ny shunt
- 2) tvåstegsproceduren med shuntextraktion vid första operationstillfället följt av shuntinläggning 7-30 dagar senare med eller utan EVD i mellanperioden
- 3) shuntextraktion och shuntinläggning vid samma operationstillfälle
- 4) kvarliggande shunt

Majoriteten av studierna avseende shuntinfektioner är utförda på barn. I den hittills enda undersökningen, som prospektivt studerat olika alternativ och som publicerades redan 1980, visades att 10 av 10 infektioner läkte ut om antibiotikabehandling gavs tillsammans med extraktion av shuntsystemet, följt av EVD i 7 dygn innan ny shunt sattes in. Nio av 10 läkte ut om det gamla shuntsystemet togs bort och omedelbart ersattes av ett nytt, medan endast 3 av 10 läkte ut på 3 veckors antibiotikabehandling om shuntsystemet fick vara kvar (28). Vid sammanställningar av retrospektiva studier har man kommit till liknande resultat (29,30). Grundregeln vid shuntinfektion är således att den infekterade shunten ska tas bort (**AII**).

I en nyligen publicerad studie på vuxna visades dock att man vid lågvirulent infektion orsakad av rifampicin-känsliga bakterier i en del fall kunde nå framgång med enbart antibiotikabehandling (22).

Antibiotikavalet vid empirisk behandling måste i normalfallet med opåverkad patient inriktas på KNS och *S aureus* samt propionibakterier.

- Behandlingsrekommendation shuntinfektion (normalfallet med opåverkad patient)
 - vancomycin 1 g x 2-3 iv. I kombination med rifampicin 600 mg x 1 po alternativt iv. (**AII**)

Om patienten är allmänpåverkad ska den empiriska antibiotikabehandlingen även täcka Gram-negativa bakterier, t ex med tillägg av ceftazidim eller meropenem. Detta bör även övervägas i fall där den inflammatoriska reaktionen i likvor är höggradig.

- Behandlingsrekommendation shuntinfektion (allmänpåverkad patient eller höggradig inflammatorisk reaktion i likvor)
 - vancomycin 1 g x 2-3 iv. i kombination med rifampicin 600 mg x 1 po alternativt iv.
 - samt
 - ceftazidim 2 g x 3 iv. eller meropenem 2 g x 3 iv. (**BIII**)

Efter odlingsvar riktas behandlingen mot isolerat agens. Penetrationen till likvor av vancomycin och betalaktamantibiotika är beroende av den inflammatoriska reaktionen. Eftersom denna vid shuntinfektioner ibland kan vara mycket låggradig, har intraventrikulär tillförsel av antibiotika sedan lång tid diskuterats vid shuntinfektioner (31). Denna behandling har dock inte värderats närmare i jämförande kliniska prövningar och är fortfarande kontroversiell.

Inte heller behandlingstidens längd har varit föremål för kontrollerade studier, vilket resulterat i mycket varierande behandlingstider (32). I en nyligen genomförd multicenter studie, där hela shuntsystemet togs bort och i över 70 % av fallen ersattes med EVD, var medelbehandlingstiden 17 dagar eller om man räknar från första negativa odling 14 dagar (33). Patienter utan reinfektion hade samma behandlingstid som de som utvecklade en sådan, indikerande att reinfektionerna inte var beroende av behandlingstidens längd.

Vissa centra som systematiskt ger antibiotika intraventrikulärt har kommit ned till kortare behandlingstider. I en amerikansk studie, där hela shuntsystemet togs bort och ersattes med EVD gavs antibiotikabehandling såväl intravenöst som intraventrikulärt och behandlingstiden kunde kortas till 7-12 dagar (34). Doseringen av intraventrikulärt antibiotikum styrdes av koncentrationsbestämningar och nivåer >10 x MIC eftersträvades. Efter 1-2 dygns antibiotikafrihet togs ny likvor och om denna inte visade växt inom ett dygn kunde ny shunt läggas in.

I en svensk studie på 34 konsekutiva shuntmeningiter hos barn använde man sig av en något enklare procedur (21). Efter verifierad diagnos togs distal kateter och ventilhus bort och den proximala katetern externaliserades. Förutom intravenös antibiotikabehandling gavs i den kvarvarande ventrikelkatetern vancomycin eller gentamicin beroende på orsakande bakterie. Dosen justerades till dalvärden i likvor mellan 7 och 17 mg/l. Denna behandling ledde, trots kvarvarande proximal shuntkateter, till snabb sterilisering av likvor och efter 4-16 dygn (median 8 dygn) kunde den gamla ventrikelkatetern tas bort och en ny shunt sättas in vid ett och samma operationstillfälle. I inget fall recidiverade infektionen. Jämfört med studier utan intraventrikulära regimer, där recidivfrekvenserna ligger på ca 10-20 %, är dessa resultat mycket goda.

En begränsning är att huvuddelen av erfarenheten baseras på infektioner orsakade av KNS. En annan är att dessa studier huvudsakligen gjorts på barn. Patofysiologiskt finns dock ingen anledning att tro att förhållandena skulle vara annorlunda hos shuntberoende vuxna. Jämfört med barn, som oftast har icke-kommunicerande hydrocephalus, har dock vuxna i högre utsträckning kommunicerande

normaltryckshydrocephalus. Dessa fall är inte helt shuntberoende och kan i många fall klara sig utan shunt under den tid man ger systemisk antibiotikabehandling (22). Sammanfattningsvis är arbetsgruppens rekommendation att tillägg av intraventrikulär behandling bör övervägas redan från start och att behandlingstidens längd vid KNS-infektion är i storleksordningen 5-8 dagar efter första negativa odling beroende på hur snabbt den kliniska bilden inklusive den inflammatoriska reaktionen i likvor går i regress (**CIII**). Vid infektioner orsakade av *S aureus* eller Gram-negativa bakterier bör behandlingstiden tills vidare förlängas till minst 10 dagar efter första negativa odling. Om endast systemisk antibiotikabehandling ges, bör sterilisering av likvor kontrolleras med likvorodling efter exempelvis 3 dygn. Om denna är negativ, kan de behandlingstider som gäller vid intraventrikulär behandling med största sannolikhet appliceras även på dessa patienter.

I fall som efter shuntextraktion klarar sig utan shunt torde intravenös behandling i 7-10 dagar vara tillräckligt i de fall infektionen orsakas av KNS. Vid infektioner orsakade av *S aureus* och Gram-negativa bakterier bör behandlingstiden troligen utsträckas till minst 14 dagar.

Profylax

Gemensamt med antibiotikapfylax vid annan kirurgi är att man måste utgå från den mikrobiella miljön hos patient och vårdavdelning samt att det i första hand är peroperativ profylax som avses. Därtill måste hänsyn tas till de speciella penetrationsförhållanden som gäller till CNS. Generellt sett råder brist på större randomiserade och prospektivt jämförande studier samtidigt som infektionsfrekvens och etiologi varierar mycket.

Externt ventrikeldränage (EVD)

Ett flertal studier har inte övertygande visat värdet av profylax vid EVD. Visserligen kan man ofta se minskad infektionsfrekvens i profylaxgruppen men detta motverkas av förekomsten av svårare infektioner senare i förloppet med mer resistenta bakterier och högre mortalitet (35,36). Trots detta råder inte konsensus och antibiotikapfylax används i relativt stor utsträckning internationellt (37). En del ger antibiotika så länge katetern är kvar medan andra nöjer sig med peroperativa regimer. Under senare år har katetrar impregnerade med ett eller flera antibiotika alternativt silver tagits fram i syfte att minska risken för infektion i samband med ventrikeldränage och shuntar (38). In vitro data och små kliniska studier (39) indikerar effekt men föreliggande data är ännu begränsade och inverkan på ekologin har inte studerats.

I dagsläget är arbetsgruppens uppfattning att tillgängliga data inte motiverar antibiotikapfylax vid EVD, varken peroperativ eller förlängd sådan. Profylax kan endast motiveras i utvalda fall med komplicerande faktorer som exempelvis immun-suppression (**CIII**). Avseende antibiotikaimpregnerade katetrar föreligger för närvarande inte tillräckligt med data för en rekommendation.

VP-shunt

Åtminstone en prospektiv randomiserad studie har visat signifikant reduktion av infektionsfrekvensen med trimetoprim-sulfametoxazol profylax vid shuntinläggning

(40). Ett flertal andra studier antyder god effekt av profylax, framför allt mot Gram-positiva bakterier, men de randomiserade studier som finns har ofta inte haft tillräcklig storlek för att visa signifikanta skillnader. Rekommendationerna har därför huvudsakligen baserats på metaanalyser (41). I en nyligen publicerad sådan fann man att peroperativ antibiotikaprofylax var av värde medan förlängd profylax inte adderade något ytterligare (42). Antibiotikaimpregnerade katetrar har i vissa mindre studier reducerat infektionsfrekvensen (43) men inte i andra (44).

Då profylax ska täcka de vanligaste och mest patogena bakterierna används utomlands ofta vancomycin, på en del centra i kombination med gentamicin.

I avsaknad av övertygande profylaxstudier för vancomycin och i skenet av att det ur ekologisk synvinkel är angeläget att begränsa vancomycinanvändningen anser vi att man i flertalet fall kan använda smalare preparat som cloxacillin.

- Rekommenderad profylax vid inläggning av VP-shunt:
 - cloxacillin 2 g iv. 30 min preoperativt
 - Alternativ vid allergi: clindamycin 600 mg iv. 30 min preoperativt (**BIII**)
- Rekommenderad profylax till patient med tidigare infektionsproblematik med methicillinresistenta stafylokker:
 - vancomycin 1 g iv. 30 min preoperativt (**BIII**)

Vid shuntinfektion är Gram-negativ infektion så sällsynt att profylax riktad mot dessa bakterier inte kan anses motiverad rutinmässigt. I likhet med de externa ventrikel-dränagen är dokumentationen för antibiotikaimpregnerade katetrar vid shuntinläggning alltför begränsad för att tillåta meningsfull konklusion.

Kraniotomi ("ren operation")

Vid kraniotomi öppnas såväl hårda som mjuka hinnor och skallben. Postoperativt börjar ofta en infektionskomplikation lokalt i sårområdet med spridning på djupet med meningit eller abscess som följd. Hudfloran dominerar och *S aureus* står för ca hälften av infektionerna medan resterande infektioner till största delen orsakas av Gram-negativa bakterier. Positiv effekt av antibiotikaprofylax har tydligast visats i metaanalyser (45). Denna effekt innebär reduktion av sårinfektioner men inte postoperativa meningiter, vilka efter profylax tenderar att orsakas av mer resistenta bakterier (8).

Profylax vid okomplicerade ingrepp rekommenderas men är relativt vagt underbyggt (46,47). Bättre dokumenterat är profylax vid förekomst av riskfaktorer. (48,49)

- Rekommenderad profylax vid kraniotomi:
 - cloxacillin 2 g iv. 30 min preoperativt
 - alternativ vid allergi: clindamycin 600 mg iv. 30 min preoperativt (**BIII**)

Skallbaskirurgi ("kontaminerad operation")

Vid skallbaskirurgi finns en ökad risk för meningit orsakad av Gram-negativa bakterier, varför profylax skall innehålla aktivitet mot såväl dessa som Gram-positiva bakterier. Operativt ingrepp på basala delar av hjärnan medför ofta access via

sinusiteter som är koloniserade med luftvägsflora. Rekommendationerna här grundas på retrospektiva mindre serier samt fallrapporter och praxis. Vi anser att cefuroxim i normalfallet täcker in de flesta av dessa aspekter. Vid betalaktamallergi rekommenderas t ex clindamycin och ett kinolonpreparat.

- Rekommenderad profylax vid skullbaskirurgi:
 - cefuroxim 1,5 g 30 min preoperativt (**BIII**)

En specialsituation är ingrepp som berör mellanörat. Där bör en ökad täckning ske mot Gram-negativa bakterier, inklusive *Pseudomonas*.

- Rekommenderad profylax vid mellanörekirurgi:
 - ceftazidim 2 g 30 min preop (**CIII**)

Skalltrauma

Vid penetrerande trauma får man en lokal implantation av den flora som finns på huden.

Vidare kan fragment och material från omgivningen inokuleras med därtill hörande blandning av mikrobiella agens. Infektioner orsakas vanligen av *S aureus* och Gram-negativa bakterier och vid inokulerat material eller jord i såret kan även anaeroba bakterier vara aktuella. Systematiska profylaxstudier saknas men de flesta experter anser det rimligt att starta antibiotikaprofylax så snart som möjligt efter traumat (50). Längden av profylax är omdiskuterad och dåligt underbyggd men praxis har på många centra blivit att ge profylax i 5-7 dygn (50,51).

Vid en skullbasfraktur med likvorré är risken för meningit förhöjd, i en del studier >10 % (52). Vanligaste bakterie vid denna meningitform är pneumokocker, varför de profylaxrekommendationer som finns framför allt riktar in sig mot dessa bakterier. Dock finns inga prospektiva studier som bevisar värdet av denna profylax och meta-analyser ger inte heller något otvetydigt stöd (53,54). Det bör dock understrykas att det är svårare att göra bra studier vid dessa akuta tillstånd än vid elektiva tillstånd, varför befintliga studier inte utesluter klinisk effekt av betydelse. Av detta skäl ger många fortfarande antibiotikaprofylax vid skullbasfraktur med likvorré. Framför allt är det cefalosporiner som använts och vid betalaktamallergi har clindamycin utgjort ett alternativ där man sedan från fall till fall fått bedöma behovet av eventuell Gram-negativ täckning. Pneumokockvaccination är också en tilltalande åtgärd vid skullbasfraktur med likvorré men inte heller värdet av denna har dokumenterats i kontrollerade studier.

- Rekommenderad profylax vid penetrerande skalltrauma:
 - cefuroxim 1,5 g x 3 iv. + ev metronidazol 500 mg x 3 iv. i 5 dygn (**CIII**)
- Rekommenderad profylax vid skullbasfraktur med likvorré:
 - cefuroxim 1,5 g x 3 iv. upp till en vecka om pågående likvorré (**CIII**)
- Till skullbasfrakturer utan likvorré ges ingen profylax (**EIII**)

Referenser

1. Korinek AM. Risk factors for neurosurgical site infections after craniotomy: A prospective multicenter study of 2944 patients. The French Study Group of Neurosurgical Infections, the SEHP and the C-CLIN Paris-Nord. Service Epidemiologie Hygiene et Prevettion. *Neurosurgery*. 41:1073-9, 1997.
2. Lietard C et al. Risk factors for neurosurgical site infections: an 18-month prospective survey. *J Neurosurg*. 109:729-34, 2008.
3. Federico G et al. Risk factors and prognostic indicators of bacterial meningitis in a cohort of 3580 postneurosurgical patients. *Scand J Inf Dis*. 33: 533-7, 2001.
4. Lozier AP et al. Ventrikulostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurgery*. 51:170-82, 2002.
5. Working party of the British society for antimicrobial chemotherapy. Infection in neurosurgery: The management of neurosurgical patients with postoperative bacterial or aseptic meningitis or external ventricular drain-associated ventriculitis. *Br J Neurosurg*. 14:7-12, 2000.
6. Hanberger H et al. Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries. French and Portuguese ICU Study Groups. *JAMA*. 281:67-71, 1999.
7. Durand ML et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 497 episodes. *N Engl J Med*. 328:21-8, 1993.
8. Korinek AM et al. Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic prophylaxis. *Neurosurg*. 62 Suppl 2:126-32, 2008.
9. Brown EM : Antimicrobial prophylaxis in neurosurgery. *J Antimicrob Chemother*. 31(suppl B): 49-63, 1993.
10. Beer R et al. Management of nosocomial external ventricular drain-related ventrikulomeningitis. *Neurocrit care*. 10:363-7, 2009.
11. Westergren H et al. Propionibacterium acnes in cultures from ventrikulo-peritoneal shunts: Infection or contamination? *Acta Neurochir*. 139:33-6, 1997.
12. Everett ED et al. Cerebrospinal fluid shunt infections with anaerobic diphteroids (Propionibacterium species). *J Neurosurg*. 44:580-4, 1976.
13. Arnell K et al. Cerebrospinal fluid shunt infections in children over a 13-year period: anaerobic cultures and comparison of clinical signs of infection with Propionibacterium acnes and with other bacteria. *J Neurosurg Pediatrics*. 1:366-72, 2008.
14. Schade RP et al. Lack of value of routine analysis of cerebrospinal fluid for prediction and diagnosis of external drainage-related bacterial meningitis. *J Neurosurg*. 104:101-8, 2006.
15. Forgacs P et al. Characterization of chemical meningitis after neurological surgery. *Clin Infect Dis*. 32:179-85, 2001.
16. Leib S et al. Predictive value of cerebrospinal fluid (CSF) lactate level versus CSF/Blood glucose ratio for the diagnosis of bacterial meningitis following neurosurgery. *Clin Inf Dis*. 29:69-74, 1999.
17. Pfausler B et al. Cell-index a new parameter for the early diagnosis of venticulostomy (external ventricular drainage)-related ventriculitis in patients with intraventricular hemorrhage. *Acta Neurochir*. 146:477-81, 2004.
18. Hader WJ et al. The value of routine cultures of the cerebrospinal fluid in patients with external ventricular drains. *Neurosurg*. 46:1149-55, 2000.
19. Zarrouk V et al. Evaluation of the management of postoperative aseptic meningitis. *Clin Infect Dis*. 44:1555-9, 2007.
20. Wang KW et al. Infection of cerebrospinal fluid shunts: causative pathogens, clinical features, and outcomes. *Jpn J Infect Dis*. 57:44-8, 2004.
21. Arnell K et al. Treatment of cerebrospinal fluid shunt infections in children using systemic and intraventricular antibiotic therapy in combination with externalization of the ventricular catheter: efficacy in 34 consecutively treated patients. *J Neurosurg (3 Suppl Pediatrics)*. 107:213-9, 2007.
22. Conen A et al. Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: a retrospective analysis over an 11-year period. *Clin Infect Dis*. 47:73-82, 2008.
23. Huang C-R et al. Coagulase-negative staphylococcal meningitis in adults: clinical characteristics and therapeutic outcomes. *Infection*. 33:56-60, 2005.
24. Webster DP et al. Failure of linezolid therapy for post-neurosurgical meningitis due to Enterococcus faecium. *J Antimicrob Chemother*. 63:622-3, 2009.
25. Villani P et al. Cerebrospinal fluid linezolid concentrations in postneurosurgical central nervous

- system infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 46:936-7, 2002.
26. Krueger WA et al. Treatment of meningitis due to methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* with linezolid. *J Clin Microbiol.* 42:929-32, 2004.
 27. Kessler AT et al. Treatment of meningitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with linezolid. *Infection.* 35:271-4, 2007.
 28. James HE et al. Prospective randomised study of therapy in cerebrospinal fluid shunt infection. *Neurosurg.* 7:459-63, 1980.
 29. Yougev R. Cerebrospinal fluid shunt infections: a personal view. *Pediatr Infect Dis.* 4:113-8, 1985.
 30. Schreffler RT et al. Treatment of cerebrospinal fluid shunt infections: a decision analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 21:632-6, 2002.
 31. Bayston R et al. Intraventricular vancomycin in the treatment of ventriculitis associated with cerebrospinal fluid shunting and drainage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 50:1419-23, 1987.
 32. Whitehead WE et al. The treatment of cerebrospinal fluid shunt infections. *Ped Neurosurg.* 35:205-10, 2001.
 33. Kestle et al. Management of shunt infections: a multicenter pilot study. *J Neurosurg (Suppl. Pediatrics).* 105:177-81, 2006.
 34. James HE et al. Aggressive management of shunt infections: combined intravenous and intraventricular antibiotic therapy for twelve or less days. *Pediatric Neurosurgery.* 44:104-11, 2008.
 35. Poon WS et al. CSF antibiotic prophylaxis for neurosurgical patients with ventriculostomy: a randomised study. *Acta Neurochir Suppl.* 71:146-8, 1998.
 36. Alleyne CH et al. The efficacy and cost of prophylactic periprocedural antibiotics in patients with external drains. *Neurosurg.* 47:1124-9, 2000.
 37. McCarthy et al. International and speciality trends in the use of prophylactic antibiotics to prevent infectious complications after insertion of external ventricular drainage devices. *Neurocrit care.* 12:220-4, 2010.
 38. Bayston R et al. Prevention of hydrocephalus shunt catheter colonisation in vitro by impregnation with antimicrobials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 52:605-9, 1989.
 39. Zabramski JM et al. Efficacy of antimicrobial-impregnated external ventricular drain catheters: a prospective, randomized, controlled trial. *J Neurosurg.* 98:725-30, 2003.
 40. Blomstedt GC. Results of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in ventriculostomy and shunting procedures. A double-blind randomized trial. *J Neurosurg.* 62:694-7, 1985.
 41. Walters BC et al. A randomized controlled trial of perioperative rifampicin/trimethoprim in cerebrospinal fluid shunt surgery. *Childs Nerv Syst.* 8:253-7, 1992.
 42. Ratilal B et al. Antibiotic prophylaxis for surgical introduction of intracranial ventricular shunts: a systemic review. *J Neurosurg Pediatrics.* 1:48-56, 2008.
 43. Govender ST et al. Evaluation of an antibiotic-impregnated shunt system for the treatment of hydrocephalus. *J Neurosurg.* 99:831-9, 2003.
 44. Kan P et al. Lack of efficacy of antibiotic-impregnated shunt systems in preventing shunt infections in children. *Childs Nerv Syst.* 23:773-7, 2007.
 45. Brown EM. Antibiotic prophylaxis in patients undergoing clean non-implant craniotomy. *Brit J Neurosurg.* 20:273-4, 2006.
 46. Working party of the British society for antimicrobial chemotherapy. Antimicrobial prophylaxis in neurosurgery and after head injury. *Lancet.* 244:1547-51, 1994.
 47. Korinek AM et al. Risk factors for neurosurgical site infections after craniotomy: a critical reappraisal of antibiotic prophylaxis on 4,578 patients. *Br J Neurosurg.* 19:155-62, 2005.
 48. Shapiro M et al. Randomized clinical trial of intra-operative antimicrobial prophylaxis of infection after neurosurgical procedures. *J Hosp Infect.* 8:283-95, 1986.
 49. Young RF et al. Perioperative antibiotic prophylaxis for prevention of postoperative neurosurgical infections. A randomised clinical trial. *J Neurosurg.* 66:701-5, 1987.
 50. Bayston R et al. Use of antibiotics in penetrating craniocerebral injuries. *Lancet.* 355:1813-7, 2000.
 51. Bullock R et al. Head injuries-II. *BMJ.* 300:1576-9, 1990.
 52. Hand WL et al. Posttraumatic bacterial meningitis. *Ann Intern Med.* 72:869-74, 1970.
 53. Ratilal B et al. Antibiotic prophylaxis for preventing meningitis in patients with basilar skull fractures. *Cochrane Library.* Issue 2, 2010.
 54. Brodie HA. Prophylactic antibiotics for posttraumatic cerebrospinal fluid fistulae. A meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 123(7):759-52, 1997

Meningit efter durapunktion

Inledning

Bakteriell meningit är en ovanlig med allvarlig komplikation till diagnostiska och terapeutiska durapunktioner. Den största förekomsten av punktionsorsakad meningit har noterats i samband med spinala blockader vilket främst kan antas avspegla att spinalbedövning är den absolut vanligaste indikationen för durapunktion. Meningit kan också uppträda i association till katetrar för intradural analgesi (IDA), vid myelografi och mer sällan vid diagnostisk lumbalpunktion (LP). Det finns enstaka rapporter om meningit sekundär till epidural analgesi (EDA) där annars epidural abscessbildning är den dominerande infektiösa komplikationen.

Meningit efter durapunktion (MEDP) har en bättre prognos än samhällsförvärd bakteriell meningit. I en sammanställning av samtliga publicerade fall under perioden 1952-2005 var mortaliteten 1,7 % (3 av 179) (1). Den bättre prognosen vid MEDP är sannolikt en kombinationseffekt av mindre virulenta bakterier, och tidigare upptäckt och behandling jämfört med samhällsförvärd infektion.

Epidemiologi

Det saknas tillförlitliga incidensuppgifter för MEDP. Det största publicerade materialet utgörs av en svensk retrospektiv studie av komplikationer till neuroaxiala blockader (spinal och epidural bedövning). Bland annat med utgångspunkt från socialstyrelsens databas över Lex Maria-ärenden kunde man under en 10-års period (1990-1999) identifiera 29 fall av MEDP. Den totala incidensen för MEDP beräknades till 0,2/10 000 spinalbedövningar (2). En fransk prospektiv kartläggning av MEDP vid spinalbedövning kom fram till ett likartat incidenstal (0,3/10 000) (3). Sannolikt är den faktiska incidensen högre än vad dessa båda studier visar men det är svårt att uppskatta problemets verkliga omfattning.

Etiologi

Det bakteriella spektrumet skiljer sig vid MEDP från vad man påträffar vid samhällsförvärd bakteriell meningit. Alfa-hemolytiska streptokocker har påvisats i ca 50 % av fallen vid MEDP. Mindre ofta ses även *pseudomonas*, enterokocker och *S. aureus*. I ca en tredjedel av fallen har man inte kunnat påvisa etiologiskt agens (1). Dominansen av alfa-hemolytiska streptokocker talar starkt för att punktörens munhåleflora är den dominerande smittkällan. Denna förmodan styrks av ett flertal rapporter där man med hjälp av DNA-analys kunnat påvisa samma bakteriestam i punktörens munhåla som i patientens likvor (4,5,6).

Det finns djurstudier som talar för att LP under en pågående bakteremi kan leda till introduktion av bakterier till likvorrummet med åtföljande meningit (7). Att denna mekanism skulle spela någon signifikant roll för utveckling av MEDP hos människor förefaller mycket osannolikt. Inte minst talar det bakteriella spektrumet med kraftig dominans för alfa-streptokocker och den totala frånvaron av, vid sepsis, vanligen förekommande bakterier (*E. coli*, pneumokocker, grupp A streptokocker m.fl.) emot ett sådant samband.

Klinisk bild

Symtomdebuten sker i de flesta fall inom ett dygn men insjuknande så sent som 10 dagar efter durapunktion finns dokumenterat (2,8). Den för meningit klassiska triaden med feber, huvudvärk och nackstyvhet sågs i den svenska studien endast i hälften av fallen. Hos övriga patienter sågs en mer ospecifik klinisk bild med huvudvärk och subfebrilitet och hos fyra individer bedömdes den kliniska bilden initialt felaktigt som postpunktionell huvudvärk.

Man bör således ha en relativt låg tröskel för att misstänka meningit hos patienter som genomgått spinalanestesi eller durapunktion av andra orsaker.

Diagnostik

Som vid all diagnostik av misstänkt bakteriell meningit innefattar provtagningen blododling, LP och allmän blodprovstagning inklusive CRP.

Kontraindikationer för LP samt överväganden av DT-hjärna respektive intensivvårdsövervakning följer samma principer som vid samhällsförvärd meningit.

Det kan vara av värde att genomföra DNA-typning av patientens bakteriestam och undersöka eventuell matchning med punktörens munhåleflora.

Behandling

Det bakteriella spektrumet vid MEDP domineras av alfa-hemolytiska streptokocker vilka är känsliga för bensylpenicillin men risken för infektion med *pseudomonas*, enterokocker och *S aureus* bör tas i beaktande vid valet av empirisk antibiotika-behandling (9).

- Rekommenderad antibiotikabehandling vid meningit efter durapunktion:
 - ceftazidim 2 g x 3 samt vancomycin 1 g x 2 (**BIII**)

Huruvida steroidbehandling förbättrar prognosen vid MEDP är ofullständigt undersökt och det finns ingen etablerad konsensus angående om steroidbehandling bör ges eller ej.

Förebyggande åtgärder

En korrekt punktionsteknik och adekvata hygienrutiner är grunden för att minimera risken för MEDP.

Hygienrekommendationer för diagnostisk lumbalpunktion:

1. Noggrann huddesinfektion med klorhexidinsprit
2. Handdesinfektion
3. Sterila handskar

För spinalanestesi, inläggning av EDA-kateter och myelografi är kontaminationsrisken större varför dessa ingrepp motiverar en högre hygienisk säkerhetsnivå med krav på steril uppdukning och munskydd

Referenser

1. Baer ET. Post– dural puncture bacterial meningitis. *Anesthesiology*. 105:381–93, 2006.
2. Moen V et al. Severe neurological complications after neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology*. 101:950-59, 2004.
3. Auroy Y et al. Major complications of regional anesthesia in France: The SOS Regional Anesthesia Hotline Service. *Anesthesiology*. 97:1274-80, 2002.
4. de Jong J et al. Lumbar myelography followed by meningitis (letter). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 13:74-5, 1992.
5. Gelfand MS et al. Streptococcal meningitis complicating diagnostic myelography: Three cases and review. *Clin Infect Dis*. 20:582-7, 1995.
6. Schneeberger PM et al. Alpha-hemolytic streptococci: A major pathogen of iatrogenic meningitis following lumbar puncture. Case reports and a review of the literature. *Infection*. 24:29-33, 1996
7. Carp H et al. The association between meningitis and dural puncture in bacteremic rats. *Anesthesiology*. 75:667-9, 1992
8. Bussink M et al. Bacterial meningitis ten days after spinal anesthesia (letter). *Reg Anesth Pain Med*. 30:210-1, 2005
9. Van de Beek D et al. Therapy in Postpuncture Meningitis (letter). *Anesthesiology*. 106:876-7, 2007

Tuberkulös meningit och tuberkulom

Mycobacterium tuberculosis är en sällsynt men viktig orsak till CNS-infektion. Diagnostiken är svår med mycket varierande klinisk bild vilket gör att symtombilden har likheter med många andra sjukdomar. Det typiska meningitinsjuknandet med huvudvärk, kräkning, feber, nackstyvhet och ljuskänslighet saknas också ofta och det är vanligare att symtomen startar med en period av allmän trötthet, apati och matledda (1). I en studie från 1956 av 205 barn med tuberkulös meningit (TBM) var debut-symtomen i endast 28 % av fallen huvudvärk, 25 % hade kräkning och 13 % hade feber (2). Efterhand ökar andelen typiska meningitsymtom men vid inläggning av patienterna i ovanstående studie var endast 9 % av barnen ljuskänsliga. Vid diagnostillfället hade bara cirka 50 % av patienterna lungförändringar.

Laboratoriediagnostiken är också behäftad med svårigheter och i många fall är likvorfynden svårtolkade och odlingar och andra diagnostiska metoder kan vara negativa. Behandlingsstarten blir därför ofta fördröjd vilket försämrar prognosen. Enligt internationell litteratur brukar man dela in TBM i tre olika stadier där stadium ett har ospecifika symtom såsom allmän sjukdomskänsla enligt ovan. I stadium två kan meningism, letargi och mindre neurologiska bortfallssymtom, t ex kranial-nervspares förekomma. Stadium tre karakteriseras av generella krampanfall, större neurologiska bortfallssymtom och koma. Prognosen är starkt korrelerad till i vilket stadium sjukdomen upptäcks.

Epidemiologi

Tuberkulos har i Sverige tidigare betraktats som en fattigdomssjukdom och när det gäller TBM så har det framförallt drabbat små barn i anslutning till primärinfektion. I Sverige ses TBM numera oftast som en reaktiverad latent infektion hos vuxna. Från att fram till 2003 stadigt ha minskat i incidens har tuberkulos nu ökat något till över 500 fall per år under de senaste åren. Enligt Smittskyddsinstitutets statistik anmäldes 643 fall varav cirka 10 var CNS-infektioner under 2009. Framförallt ses ökningen av tuberkulos hos immigranter från högendemiska områden. Risken för reaktivering ökar vid immunsuppression betingat av ålder, graviditet, vid behandling med kortison, TNF-alfa-hämmare eller cytostatika samt inte minst när det gäller HIV-infekterade.

Patogenes och klinisk bild

Vid en primär TB-infektion sker en utsädd av baciller till olika delar av kroppen antingen som del i en explosiv utsädd av små grynstora tuberkler såsom vid miliär tuberkulos, eller vanligare såsom etablerandet av ett fåtal subkliniska foci där bakterierna kan ligga latent, inbäddade i granulom. I hjärnan brukar dessa granulom (Rich foci) vara belägna subaracnoidalt på hjärnnytan och vid reaktivering sprids bakterierna intratekalt med åtföljande inflammatorisk reaktion och meningitsymtom. Ofta startar denna reaktion i närheten av fissa Sylvii med påverkan på basala cisternerna, hjärnstam och cerebellum. Tre olika patogenetiska processer skapar de flesta neurologiska symtom;

- 1) Meningit med ett inflammatoriskt exsudat som kan obstruera likvorflödet och orsaka hydrocefalus,
- 2) Granulom som sammansmälter till tuberkulom eller abscesser av varierande storlek, oftast relativt små, och
- 3) Vaskulit som kan ge upphov till hjärninfarkt.

Dessutom kan man i mer ovanliga fall se en diffus cerebral encefalopati utan meningitsymtom. Fokala neurologiska symtom är också relativt vanliga med bland annat kranialnervspåverkan

Diagnostik

Det finns en stor variation i den kliniska bilden som kan likna allt från serös meningoencefalit till akut bakteriell meningit (ABM) och expansiv process. Till skillnad från ABM så är i de flesta fall symtomdurationen innan diagnos >6 dygn. Fokalneurologiska symtom, atypiskt rörelsemönster, optikusatrofi, pleocytos i likvor med neutrofiler <50 %, och symtomduration >6 dagar har visats vara av diagnostiskt värde i studier från högendemiska områden (3,4).

TBM bör misstänkas vid CNS-symtom hos patienter med infektionstecken i >6 dagar, speciellt om patienterna kommer från högendemiskt område eller om det finns epidemiologiska samband med andra tuberkulospatienter (**A2**). TBM bör särskilt misstänkas om immunsuppression inklusive graviditet eller hög ålder föreligger.

Laboratoriediagnostik

Eftersom symtomen ofta är diffusa och ospecifika är det mycket viktigt att utföra LP och om misstanke om TBM finns bör åtminstone 5 ml likvor skickas för specifik TB-diagnostik med PCR och odling.

Radiologisk undersökning med DT-hjärna med kontrast eller MR-hjärna bör utföras initialt och vid fokala neurologiska bortfallssymtom innan LP.

Rutinproverna från likvor som bör ge misstanke om TBM är kraftigt förhöjda värden av laktat och protein samt tydligt sänkt likvor/blod-glukoskvot, speciellt om fyndet är förenat med måttlig pleocytos, ofta med mononukleär dominans.

Av de specifika testerna är direktmikroskopi snabbast men har låg känslighet och metoden utföll negativt i samtliga 30 TB-odlingspositiva likvorprover som analyserades på Karolinska under åren 1994-2008 (pers. medd. Erja Chryssanthou).

Med PCR kan svar erhållas inom 1-3 dagar. I en metaanalys från 2003 fann man en sensitivitet på 56 % och en specificitet på 98 % med odling som referensmetod (5). Nyare studier med kvantitativ PCR ger förhoppning om ökad känslighet (6). En fördel med PCR är att den kan vara positiv flera veckor efter start av TB-behandling. Med PCR kan resistens för rifampicin och isoniazid fås fram inom några dagar men speciellt när det gäller isoniazidresistens så finns det multipla loci varför sensitivitet och specificitet är lägre jämfört med konventionell resistensbestämning.

Odling är den mest känsliga metoden men man kan under optimala förhållanden oftast inte komma upp till mer än ca 70 % sensitivitet (7). Odling med radiometrisk

respirometri (Bactec 460 TB) tar oftast 3-5 veckor innan positiva svar. Vid positiv odling tar resistensbestämning ytterligare cirka 2 veckor. Odlingarna pågår maximalt i 7 veckor vilket gör att det kan ta upp till 8 veckor innan negativt svar kommer till behandlande läkare.

Rutinmetod för att påvisa om individen är infekterad är PPD, men nya immunologiska metoder, s.k. IGRA-tester (Interferon-gamma-release-assays) kan förbättra diagnostiken. Två kommersiella test finns; Quantiferon® TB-gold® och T-spot®-TB. Dessa är baserade på påvisning av gamma interferon efter inkubation med *M. tuberculosis*-specifika antigen och korsreagerar till skillnad från PPD inte med de flesta antigen från BCG eller miljömykobakterier. Liksom PPD kan dock inte IGRA-testerna skilja på aktiv eller latent infektion men båda kan användas som ett indirekt stöd för diagnos vid, framför allt, extrapulmonell sjukdom. I en mindre studie från Taiwan (8) var 6 av 6 TB-meningiter positiva med T-spot®-TB från blod. Det finns också enstaka rapporter om att metoden med framgång använts för att påvisa specifika TB-reaktiva lymfocyter i likvor tydande på aktiv TBM men denna metod är ännu inte etablerad och starkt beroende av viabiliteten hos lymfocyterna i likvor (9). Provvolymlen spelar avgörande roll för känsligheten avseende odling och PCR eftersom antalet mykobakterier i likvor oftast är lågt. Vid PCR är provvolymen ofta betydligt mindre än vid odling vilket kan vara en av förklaringarna till den relativt låga känsligheten för metoden.

Rekommendation:

Arbetsgruppen rekommenderar minst 5 ml provvolym likvor för odling och PCR avseende *M tuberculosis* (AII). Man kan dock utföra dessa undersökningar på mindre mängder likvor, ner till 1 ml, men då är sensitiviteten lägre. Direktmikroskopi rekommenderas inte för diagnostik av TBM då det minskar den tillgängliga likvor-volymen för odling och PCR samt har för låg sensitivitet hos TBM-patienter i Sverige. Vid stark klinisk misstanke bör upprepade provtagningar utföras.

Behandling med tuberkulostatika

Då sensitiviteten av akuta diagnostiska metoder är låg, är det av yttersta vikt att behandlingen startas på klinisk misstanke. Fördröjd behandling försämrar prognosen avsevärt.

Behandlingen av TB-meningit följer samma principer som för annan TB-behandling med intensiv behandling under de första 2 månaderna med 4 preparat följt av en längre uppföljande behandlingsperiod med 2 preparat om känsligt isolat påvisas (10,11). Det finns dock problem med penetrationen till CNS och svårigheter att uppnå tillräckligt höga koncentrationer, framför allt för etambutol och rifampicin men också för aminoglykosider. Isoniazid och pyrazinamid penetrerar dock bra in i CNS och är därför mycket viktiga. Speciellt är isoniazid viktigt under den första tiden för att snabbt avdöda de aktivt tillväxande bakterierna. Trots att rifampicin penetrerar sämre in i CNS och att de koncentrationer som uppnås nätt och jämnt överstiger MIC, visar kliniska data på en kraftigt ökad mortalitet vid TBM och rifampicinresistens vilket talar för rifampicinets betydelse vid behandling av TBM. När det gäller doser av tuberkulosmedel brukar de flesta auktoriteter rekommendera ökade doser vid TBM,

speciellt av ethambutol. Det har också ofta hävdats att isoniaziddosen skall fördubblas till 600 mg x1, bland annat i svenska rekommendationer (12). Någon säker evidens för detta kan inte påvisas i litteraturen och i ett nyligen publicerat vårdprogram från British Infection Society rekommenderas 300 mg x 1 till vuxna då man ändå uppnår koncentrationer i likvor som ligger 10-15 x MIC. Till barn har dock högre dygnsdoser använts med rekommenderade isoniaziddoser på mellan 10-20 mg/kg upp till 500 mg (13). Orsaken till den relativt sett lägre dosen hos vuxna är att man vill minska risken för terapiavbrott pga toxicitet.

Vi följer dock här de etablerade svenska rekommendationerna med en hög dos isoniazid initialt vilket eventuellt kan påskynda avdödningen intracerebralt. Efter 2 månader sänks dosen till 300 mg x 1. Förutom isoniazid, rifampicin och pyrazinamid bör också ett 4:e medel användas med tanke på risk för resistens. Det 4:e medlet bör vara ethambutol alternativt aminoglykosid (amikacin). Medvettslösa patienter ges i första hand aminoklykosid då man inte kan testa visus och färgsinne vilket är viktigt vid ethambutolbehandling. I vissa fall ges en kinolon som 4:e medel (levofloxacin eller moxifloxacin). När resistensbestämningen är klar kan det 4:e medlet utsättas. Längden av standardbehandling för TBM varierar i olika rekommendationer. I en metanalys ansåg man att om det är en fullt känslig tuberkulosstam så bör 6 månaders behandling vara tillräckligt (14). De flesta auktoriteter föreslår dock längre behandlingstider, upp till 12 månader (13,15). I normalfallet rekommenderas behandling enligt följande tabell (**AII**):

Tabell 1.
Standardbehandling av tuberkulös meningit

Läkemedel	Barndos/dygn	Vuxendos/dygn	Beh.-tid	CNS penetration
isoniazid*	10-20 mg/kg, max 500 mg	600 mg x 1, efter 2 mån: 300 mg x 1	9-12 mån	ja
rifampicin	10-20 mg/kg max 600 mg	450 mg x1, <50 kg 600mg x1, ≥50 kg	9-12 mån	vid inflammation
pyrazinamid	30-35 mg/kg. max 2000 mg	1,5 g, <50 kg 2,0 g, ≥50kg	2 mån	ja
ethambutol	15-20 mg/kg, max 1000 mg	20 mg/kg max 2500 mg	2 mån	vid inflammation
amikacin**	15-30 mg/kg/d, max 1000 mg	15 mg/kg efter 2 v: 3 doser/v	2 mån	vid inflammation

* Under isoniazidbehandling ges pyridoxin 40 mg x 1 för att minska risken för perifer neuropati, särskilt hos diabetiker, alkoholister och HIV-infekterade.

** Som alternativ till ethambutol för medvettslösa patienter eller som tillägg vid misstanke om resistens.

Till medvettslösa patienter ges i första hand intravenösa beredningar men pyrazinamid ges som uppslammade tabletter i sond. Rifampicin finns som iv. Rifadin® och

isoniazid som licenspreparat Nydrazid® och ethambutol som Myambutol®. Intravenöst amikacin är att föredra före ethambutol på grund av att det i dessa fall är svårt med synundersökningar. Då det finns mixturer av isoniazid och rifampicin kan dessa även ges i sond.

Alternativa TB-behandlingar vid resistens.

OBS! Behandling av TBM vid utökad resistens enligt nedan skall alltid ske efter kontakt med nationell expertis avseende TB-resistens. I första hand kan ordförande för nationella panelen för MDR-TB kontaktas; för närvarande Jerker Jonsson, SMI.

Definitioner:

SDR (single drug resistant) tuberculosis = resistens mot isoniazid eller rifampicin.

MDR (multi drug-resistant) tuberculosis = resistens mot isoniazid och rifampicin

XDR (extensively drug-resistant) tuberculosis = MDR + resistens mot kinoloner och ett eller flera av amikacin, capreomycin eller kanamycin.

Vid isoniazid eller rifampicin monoresistens byts dessa preparat mot kinolon (levofloxacin 750 mg x 1 eller moxifloxacin 400 mg x 1). Dessutom rekommenderas att pyrazinamid ges under hela behandlingstiden som i dessa fall alltid skall vara 12 månader. Om isoniazidresistensen är låggradig kan man dock överväga att ändå behandla med isoniazid, pga isoniazids goda CNS-penetration vilket gör att likvorkoncentrationen även vid låggradig resistens kan överstiga MIC. Rifampicin och pyrazinamid ges under dessa förhållande tillsammans med isoniazid under totalt 12 månader. Ethambutol utsätts efter 2 månaders initial behandling.

När det gäller evidensen för behandling av MDR-TB hos patienter med TBM så baseras den mestadels på enstaka fallrapporter och fallserier. Få studier har utrett relationen mellan resistens och behandlingsframgång. Det finns dock studier som visar att det vid isoniazidresistens tar betydligt längre tid att sterilisera likvor, men om pyrazinamid användes under hela behandlingen sågs ingen försämrad prognos (16). WHO rekommenderar amikacin eller capreomycin intravenöst + ethionamid, pyrazinamid och kinolon (moxifloxacin eller levofloxacin) för behandling av lung-tuberkulos orsakat av MDR-bakterier. Det finns få data angående CNS-penetration för dessa läkemedel men ethionamid, cykloserine och prothionamid penetrerar ganska bra och åtminstone tidigt i behandlingen går också kinoloner in bra i CNS. Intratekal behandling med amikacin i kombination med levofloxacin har också prövats med framgång. När det gäller XDR så minskar de möjliga läkemedelskombinationerna ytterligare.

Då den definitiva diagnosen av MDR kan komma sent pga att det tar lång tid innan resultaten av resistensbestämning blir klar är det mycket viktigt att misstänka MDR om epidemiologiska förhållanden kan tala för detta och/eller om behandlingen inte har effekt.

Följande tabell kan vara till hjälp för den individuella behandlingen av MDR-TB som enligt ovan alltid bör skötas i samråd med experter på TB-resistens.

Tabell 2.

Alternativ behandling av tuberkulös meningit (13,15)

Läkemedel	Barndos/dygn (maxdos)	Vuxendos/dygn (maxdos)	Behandlingstid	CNS penetration
rifabutin	Okänd	5 mg/kg (300 mg)	9-12 mån	Ja, vid inflammation
cycloserine	10-15 mg/kg/d (1,0 g)	10-15 mg/kg/d (1,0 g)	18-24 mån	Ja
ethionamide	15-20 mg/kg/d (1,0 g)	15-20 mg/kg/d (1,0 g)	18-24 mån	Ja
streptomycin (intravenöst)	20-40 mg/kg/d (1,0 g)	15 mg/kg/d (1,0 g), >59 år 10 mg/kg/d (750 mg)	6 mån	Ja, vid inflammation
amikacin (intravenöst)	15-30 mg/kg/day (1,0 g)	15 mg/kg/day (1,0 g), >59 år 10 mg/kg/d (750 mg)	6 mån	Ja, vid inflammation
capreomycin (intravenöst)	15-30 mg/kg/d (1,0 g)	15 mg/kg/day (1,0 g), >59 år 10 mg/kg/d (750 mg)	6 mån	Ja, vid inflammation
<i>p</i> -aminosalicylsyra (PAS)	200-300 mg/kg/d 2 till 4 doser/d (10 g)	8-12 g/d 2 till 3 doser/d	18-24 mån	Ja, men låg nivå
levofloxacin	Okänd	500-1000 mg	18-24 mån	Ja, men låg nivå
moxifloxacin	Okänd	400 mg	18-24 mån	Ja, men låg nivå

Biverkningar

Man får räkna med biverkningar hos cirka 10 % av patienterna som kan leda till terapibyte. Det är dock viktigt att minimera behandlingssuppehåll då det finns en direkt korrelation till avbrott i behandlingen och försämrade behandlingsresultat (13). Leverpåverkan är en vanlig biverkan vid behandling med rifampicin, isoniazid och/eller pyrazinamid. Etambutol kan ge synpåverkan där färgseendet först brukar drabbas. Frekvensen optikusneurit anges dock vara mindre än 3 % om inte de normala doserna på 15 mg/kg överskrids eller om patienten har njursvikt. Pyridoxin ges för att minska risken för isoniazidorsakad perifer neuropati, särskilt till diabetiker, alkoholister och HIV-infekterade, som har ökad risk för dessa biverkningar.

Efter behandlingsstarten rekommenderas att följa leverfunktion (ALAT, ASAT, Bilirubin) och njurfunktion (kreatinin) samt Hb minst en gång per vecka under de första 2 veckorna, därefter varannan vecka fram till 2 månaders behandling och sedan en gång per månad under hela behandlingsperioden. Visus/färgseende kontrolleras vid start och sedan en gång per månad om ethambutol ges (12,13).

Läkemedelsinteraktioner

Framförallt har rifampicin interaktioner med ett stort antal läkemedel pga kompetitiv hämning eller induktion av enzymer i cytokromsystemet varför det är viktigt att noggrant kontrollera pågående medicinering och justera vid behov. Nedan följer några av de viktigaste interaktionerna:

Ordinarie kortisondos måste dubblas vid rifampicinterapi. P-pillers effekt kan minska pga interaktion med framför allt östrogen varför kompletterande preventivmetod kan behöva användas. Warandoser måste ofta höjas kraftigt och det är svårt att ställa in PK-INR som måste följas noga. Vid avbrott eller avslutad behandling sker det motsatta med risk för förblödningar. Ett bättre alternativ vid behov av anti-coagulation under rifampicinterapi är att byta Waran mot lågmolekylärt heparin.

Vid HIV-behandling interagerar rifampicin med proteashämmare (PI) så att det kan leda till omätbara koncentrationer av PI varför kombinationen starkt avråds ifrån. Rifabutin (Ansativin®) kan ersätta rifampicin vid samtidig PI-behandling men då ges rifabutin i reducerad dos medan PI-dosen hålls oförändrad. Rifampicin påverkar också NNRTI preparat (Stocrin®, Viramune®) genom enzyminduktion varför exempelvis dosen av Stocrin ökas från 600 till 800 mg/d (17).

Steroidbehandling

Redan tidigt på 50-talet såg man behov av adjuvant TBM-behandling för att i första hand dämpa det inflammatoriska exsudatet som bland annat ledde till hydrocefalus. Även efter användningen av ett ökande antal effektiva TB-läkemedel under följande decennier, var mortaliteten hög. Adjuvant kortikosteroidbehandling prövades därför för att förbättra prognosen vid TBM-behandling. Ett stort antal studier med kortikosteroider har därefter visat något divergerande resultat. I de flesta fanns en initialt god effekt med minskad inflammatorisk reaktion men utfallet i form av bättre överlevnad eller minskning av kvarstående sekvele sågs inte alltid. Totalt sett pekar ändå studierna på fördelar med steroider. En Cochrane-analys från år 2000 med 595 patienter från 6 studier visar en total minskning av mortalitet och neurologiska restsymtom (18). Dock fanns ingen signifikant minskning i mortalitet i studierna om de stratifierades till enbart de vuxna. I en stor placebokontrollerad randomiserad studie från Vietnam (19) med totalt 545 patienter, över 14 år gamla, fann man en signifikant effekt på mortalitet men inte på sekvele hos dem som överlevde och i en förnyad Cochrane-analys från 2008 (20) där den vietnamesiska studien inkluderats så är slutsatsen att man rekommenderar användning av kortikosteroider till HIV-negativa patienter.

När det gäller patienter med HIV så saknas evidens då det inte finns tillräckligt med data i de publicerade studierna. Några bevis för att kortikosteroider till HIV-infekterade patienter med TBM skulle medföra en sämre prognos har dock inte framkommit. Även om det alltså fortfarande finns en del frågtecken om nyttan av steroiderna vid TBM, speciellt hos immunsupprimerade såsom HIV-patienter, så har de flesta vårdprogram/"guidelines" rekommenderat adjuvant steroidbehandling vid TBM.

Rekommendation:

Arbetsgruppen anser att adjuvant steroidbehandling i form av dexametason eller betametason bör ges (**AII**). I första hand väljs betametason (eftersom dexametason är licenspreparat) med normal dos till vuxen på 6-8 mg x 2 under de första 3 veckorna med successiv avtrappning under ytterligare 3 veckor. Alternativt kan Prednisolon 60 mg/d ges under de första 3 veckorna med successiv avtrappning enligt ovan (8,10). Vid svårare fall kan högre dos ges såsom betametason intravenöst i dos 0.3-0,4 mg/kg/d under första veckan med avtrappning under de följande 5-7 veckorna (**AII**).

Tuberkulom

När tuberkelerna (Rich foci) förstoras utan att rupturera subarachnoidalt kan tuberkulom uppkomma. Dessa är oftast relativt små, 0,5–5 cm, och kan finnas spridda i alla delar av parenkymet. Histologiskt består de av ett kroniskt granulom som så småningom kan likvifieras centralt. Vätskan brukar vara halmgul utan större grad av inflammation till skillnad mot tuberkulös hjärnabscess som är en mer ovanlig manifestation där pus och levande tuberkelbakterier omges av en tjock kapsel utan tydligt granulom (15).

Tuberkulom kan förekomma tillsammans med klinisk TBM men det är också vanligt att de påträffas som enstaka eller multipla tumörliknande förändringar vid neuro-radiologiska undersökningar i samband med diverse olika neurologiska symtom utan tecken till meningit. Generella symtom såsom feber och anorexi, och inflammationsbild i prover kan helt saknas. Ofta kan likvor vara normal eller endast visa lätta reaktiva förändringar utan påvisbara bakterier. Epileptiska kramper eller neurologiska bortfallssyndrom kan vara det som startar en diagnostisk process.

Den radiologiska bilden kan primärt tolkas såsom hjärntumör och diagnosen fastställs genom hjärnbiopsi som visar granulom. Odling och PCR från dessa förändringar kan ge specifik diagnos och vid mikroskopi kan ibland syrafasta stavar påvisas men det förekommer att den mikrobiologiska undersökningen blir helt negativ. Epidemiologi och andra tecken på tuberkulos såsom typiska lungförändringar och kraftigt pos PPD eller IGRA kan styrka diagnosen.

Vid fortsatt klinisk misstanke bör empirisk behandling startas med standardbehandling för TBM om det inte framkommer tecken på resistens. Ett problem i detta sammanhang är att tuberkulomen ofta kan förstoras och andra symtom såsom epilepsi och bortfallssymtom kan förvärras under de första månaderna trots adekvat behandling. Dessa symtom kan mildras med kortikosteroider som bör ges i dessa fall. Utvärdering av behandlingen bör därför inte ske för tidigt, och om ingen alternativ diagnos framkommer rekommenderas att behandlingen fortsätter i hela sin längd. När det gäller tuberkulom brukar alltid minst 12 månaders behandling behövas. Behandlingen kontrolleras med DT- eller MR-hjärna varannan till var tredje månad (13).

Referenser

1. Parsson M. Tuberculous Meningitis, A Handbook for Clinicians. Oxford University press, 1988.
2. Illingworth RS. Miliary and meningeal tuberculosis; difficulties in diagnosis. *Lancet*. 29;271(6944):646-9, 1956.
3. Kumar R et al. A diagnostic rule for tuberculous meningitis. *Arch Dis Child*. 81(3):221-4, 1999.
4. Thwaites GE et al. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *Lancet*. 26;360(9342):1287-92, 2002.
5. Pai M et al. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 3(10):633-43, 2003.
6. Takahashi T. Quantitative nested real-time PCR assay for assessing the clinical course of tuberculous meningitis. *J Neurol Sci*. 15;255(1-2):69-76, 2007
7. Thwaites G et al. Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol*. 42: 378-9, 2004.
8. Liao CH et al. Diagnostic performance of an enzyme-linked immunospot assay for interferon-gamma in extrapulmonary tuberculosis varies between different sites of disease. *J Infect*. 59(6):402-8, 2009
9. Juan RS et al. Interferon gamma quantification in cerebrospinal fluid compared with PCR for the diagnosis of tuberculous meningitis. *J Neurol*. 253(10):1323-30, 2006.
10. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and Management of Tuberculosis in the United Kingdom: Recommendations 1998, *Thorax*. 53: 7: 536-48, 1998.
11. Blumberg HM et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 167: 603-62, 2003.
12. Tuberkulos, vägledning för sjukvårdspersonal. www.socialstyrelsen.se, artikelnr 2009-09-19, september 2009
13. Thwaites G et al. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect*. 59(3):167-87, 2009.
14. van Loenhout-Rooyackers JH. Tuberculous meningitis: is a 6-month treatment regimen sufficient? *Int J Tuberc Lung Dis*. 5(11):1028-35, 2001
15. Rock B. Central nervous system tuberculoosis: pathogenesis and clinical aspects. *Clin Microbiol Rev*. 243-61, 2008
- 16 Thwaites G et al. Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol*. 42:378-79, 2004
17. Behandlingsrekommendationer HIV, 2009, http://www.smittskyddsinstitutet.se/upload/rav/rav_behrek_2009_090118.pdf.
18. Prasad K et al. Steroids for treating tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. (3):CD002244, 2000.
19. Thwaites GE. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med*. 351(17): 1741-51, 2004.
20. Prasad K et al. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. (1):CD002244, 2008.

Hjärnabscess

Inledning

Hjärnabscess är en fokal nekrotiserande infektion i CNS. I 50-80 % finner man en föregående infektion som då ofta kan vara lokaliserad till tänder, sinus eller öron. Spridningen sker antingen direkt eller via de klafflösa emissarievenerna, som förbinder dessa regioner med de intrakraniella vensystemen. I andra fall kan hjärnabscess uppträda sekundärt till en bakteriemi i samband med endokardit eller lunginflammation. Posttraumatiska och postoperativa hjärnabscesser utgör endast en mindre del av hjärnabscesserna. Lokalisation och orsakande bakterier sammanhänger ofta med ingångsport, se Tabell 1 (1-5).

Tabell 1.

Mikrobiologi och lokalisation av hjärnabscess i relation till ingångsport

Ingångsport	Lokalisation av Abscess	Dominerande mikrobiologi
Tänder/Paranasala sinus	Frontalloben	alfa-streptokocker Anaeroba streptokocker <i>Haemophilus</i> -arter <i>Fusobacterium</i> -arter <i>Bacteroides non-fragilis</i> -arter
Öron	Temporalloben, cerebellum	Som ovan + coliforma bakterier <i>Bacteroides fragilis</i>
Endokardit	Vilken lob som helst men oftast inom a. cerebri medias försörjningsområde	<i>S. aureus</i> alfa-streptokocker
Lungor	Som vid endokardit	Streptokock-arter <i>Fusobacterium</i> -arter
Posttraumatisk/postoperativ	Beror på trauma/op	<i>S. aureus</i> KNS Coliforma bakterier

Vid utveckling av hjärnabscess ser man först ett fokalt område med lokal inflammatorisk reaktion med bakterier, neutrofila granulocyter och makrofager tillsammans med ett omgivande ödem. Detta stadium, som brukar benämnas tidig cerebrit, övergår sedan i en sen cerebrit, innebärande begynnande central nekros samt invandring av makrofager och fibroblaster i periferin. I den tidiga kapselphasen, som djurexperimentellt kommer efter knappt två veckor, ser man, förutom begynnande kapselbildning runt central nekros, en mycket riklig kärlnybildning (6). Efter ytterligare någon vecka föreligger en hjärnabscess som har en fullt utvecklade kapsel med omgivande ödem

och astrocytos. Kapselbildningen är i de flesta fall kraftfullare på den corticala sidan varför ruptur, om sådan inträffar, oftast sker in i ventrikelsystemet.

Även om definitiva bevis saknas, indikerar neutrofilernas invandring från kärlbana samt det stora antalet nybildade kärl att det föreligger andra barriärförhållanden än de som i normala fall karakteriserar blod-hjärnbarriären. Detta stöds även av resultat från studier på antibiotikakoncentrationer i abscessinnehåll, där antibiotika som normalt ej passerar blod-hjärnbarriären kan påvisas i klart terapeutiska koncentrationer (7,8). Flera betalaktamantibiotika, som normalt inte passerar blod-hjärnbarriären, har visats penetrera in i hjärnabscesser och t o m en så stor molekyl som vancomycin kan nå terapeutiska koncentrationer (9). Den kontrastuppladdning som man ser på DT är också ett uttryck för förändrade penetrationsförhållanden.

Klinisk bild

Den kliniska bilden vid hjärnabscess utvecklas långsammare än vid meningit och domineras mer av tecken på intracerebral process än av infektionssymtom. Kliniska fynd som för tanken till hjärnabscess är huvudvärk, sjunkande medvetandegrad, fokala neurologi i form av progredierande bortfallssymtom och feber. Epilepsi med fokala eller generella anfall är ett inte ovanligt debutsymtom. Feber saknas emellertid i ca hälften av fallen (3-5) och symptomatologin påminner i dessa fall om en snabbt växande hjärntumör. Om genombrott till ventriklarna sker, blir patienten akut försämrad med sedvanliga meningitsymtom som följd.

CRP kan vara normalt men är oftast lätt till måttligt förhöjt. Leukocytos saknas i flertalet fall.

Prognosen är främst kopplad till medvetandenivå vid behandlingsstart och den hastighet med vilken symtomen utvecklas. Ruptur till ventriklarna är associerad med mycket hög mortalitet (2,10).

Diagnostik

Diagnos baseras i de flesta fall på DT- eller MR-undersökning av hjärnan (2,11-13). I tidiga stadier, motsvarande tidig cerebrit, ser man på DT en hypodensitet som laddas upp efter kontrastinjektion. Vidare utveckling leder till den typiska bilden med en ringformad kontrastuppladdning. Vid sen cerebrit kan en uppladdning av de centrala delarna iaktas om förnyade bilder tas efter 30-60 minuter, medan detta ej sker om den centrala nekrosen blivit mer betydande och en kapsel utvecklats. Vid tumör ses ofta en mer diffus uppladdning och mer oregelbundna kanter men i många fall är det omöjligt att av DT/MR-bilden avgöra om det är fråga om en abscess eller tumör. I dessa fall ställs diagnosen i samband med operation.

DT-undersökning med kontrast bör betraktas som rutinmetod och är den undersökning som i första hand ska begäras vid misstanke om hjärnabscess (**BIII**). MR ger något bättre upplösning, särskilt MR med diffusionssekvenser, och bör övervägas främst i fall med differentialdiagnostiska svårigheter mot t ex cystisk tumör eller där resultatet eljest kan påverka operationsindikationen.

För att säkerställa diagnosen krävs prov från abscessinnehåll via punktion eller öppen kirurgi. Erhållet provmaterial skall så snabbt som möjligt sändas till det mikrobiologiska laboratoriet för direktmikroskopi, allmän och anaerob odling. I oklara fall bör även odling för mykobakterier och svamp utföras. Med modern odlingsteknik och snabb transport till laboratoriet har man positivt fynd i nästan samtliga fall om odlingen tas före eller mindre än tre dagar efter insatt behandling (5). PAD/cytologi är viktigt dels för att en nekrotisk tumör makroskopiskt kan vara svår att skilja från abscess och dels för att en hjärnmetastas eller en primär tumör kan vara underliggande orsak till att en bakteriemi kompliceras av en hjärnabscess.

I förekommande fall, främst hos patienter med nedsatt infektionsförsvar, bör prov tas för odlingar och diverse specialfärgningar avseende nocardia, mykobakterier, svamp och toxoplasma. PCR-undersökningar utvecklas successivt men har ännu inte kommit till utbredd klinisk användning. Ett problem har varit att det inte sällan rör sig om polymikroba infektioner. Förbättrade metoder är under utveckling (14), vilka bör kunna vara av värde särskilt i fall som antibiotikabehandlats eller där det eljest är fråga om svårödlade organismer.

Behandling

Grundregeln vid behandling av hjärnabscess är antibiotikabehandling i kombination med kirurgi (**AIII**), varför samråd med neurokirurg alltid ska ske. En operation reducerar inte bara expansiviteten och påskyndar läkningen utan är också viktig för att erhålla adekvata odlingar och definitiv diagnos. Enbart antibiotikabehandling kan bli aktuell till patienter där abscessen dränerats till ventrikelsystemet, fall med multipla svåråtkomliga abscesser eller om kontraindikation mot kirurgi föreligger. I kliniskt stabila fall utan medvetandesänkning, där abscessen är liten (<2 cm) och ligger nära cortex kan behandling med enbart antibiotika övervägas (**BIII**) (2). Vid abscesser >2 cm är risken för terapivikt hög om kirurgiskt dränage uteblir (5).

Den vanligaste operationsmetoden är aspiration, vilken utförs en eller upprepade gånger. Öppen kirurgi med excision blir nuförtiden mest aktuell i fall med resistent agens, fall med fackbildning i abscessen, eller vid försämring trots adekvat antibiotikabehandling i kombination med en eller flera aspirationer. Ett annat skäl för öppen kirurgi kan vara om tumör fortfarande kvarstår som differentialdiagnos efter initial utredning.

Val av antibiotika

Eftersom hjärnabscess är ett relativt ovanligt tillstånd finns inga randomiserade kontrollerade studier, som kan ligga till grund för behandlingsrekommendationer (15). Dessa måste därför grunda sig på olika antibiotikas antibakteriella spektrum samt farmakodynamiska och farmakokinetiska egenskaper. Förutom att orsakande bakterier skall vara känsliga och terapeutiska koncentrationer uppnås, anses även baktericid effekt vara av betydelse vid antibiotikabehandling av hjärnabscess.

Penicillin G penetrerar in i hjärnabscess vid hög dosering och har använts mycket på denna indikation (7,8). Penicillinkänsliga bakterier har dock i enstaka fall kunnat framodlas trots flera veckors behandling (8). Penicillin G har oftast använts

i kombination med kloramfenikol eller metronidazol. Medan kloramfenikol passerar intakt blod-hjärnbarriär, nås i hjärnabscess endast blygsamma koncentrationer, i flertalet fall endast obetydligt över MIC, vilket leder till en långsam sterilisering (16).

Detta i förening med risken för biverkningar har lett till att kloramfenikol, som ena komponenten i kombinationen med betalaktamantibiotika, under senare år har ersatts med metronidazol. Metronidazol penetrerar bra in i hjärnabscess, når baktericida koncentrationer och eliminerar effektivt anaeroba bakterier (17). Cefotaxim, liksom dess aktiva metabolit desacetylcefotaxim, penetrerar bra in i hjärnabscess och har visats effektivt eliminera känsliga bakterier (18). Även för ceftazidim har terapeutiska abscesskoncentrationer kunnat påvisas (19).

Cefuroxim och ceftriaxon har i viss utsträckning använts på indikationen hjärnabscess men för närvarande föreligger inga humandata vad avser abscesskoncentrationer eller hur snabbt känsliga bakterier elimineras. I en nyligen publicerad studie har man sammanställt data för 25 patienter som behandlats med meropenem med gott kliniskt resultat (20). För övriga antibiotika är den kliniska dokumentationen mycket begränsad och består mest av fallbeskrivningar eller fallsammanställningar med lågt antal behandlade patienter. För en hel del antibiotika finns också enstaka fall beskrivna, i vilka man uppmätt terapeutiska hjärnabscesskoncentrationer. Mot bakgrund av den inflammatoriska reaktionen torde man kunna förvänta sig penetrationsförhållanden, som till viss del liknar de man ser vid andra abscesser i kroppen.

Behandlingsrekommendationerna varierar något i senaste årens översiktsartiklar (2,11,21-24) men samtliga rekommenderar som empirisk terapi för flertalet situationer ett betalaktamantibiotikum i kombination med metronidazol, eventuellt med tillägg av vancomycin. En vanlig rekommendation är ett tredje generations-cefalosporin i kombinationen med metronidazol. Vissa anser emellertid att smalare behandling kan ges, om t ex dentalt fokus misstänks (11,21), medan andra menar att cefotaxim bör ges till de flesta, inte enbart beroende på dess bredare antibakteriella spektrum utan för dess farmakologiska fördelar (22,25,26). I en, i hjärnabscess-sammanhang stor studie, har den kliniska effekten av cefotaxim nyligen utvärderats (5). Cefotaxim i kombination med metronidazol befanns vara en behandling med god klinisk och mikrobiologisk effekt och med hänsyn tagen till prognostiska faktorer var mortaliteten mycket låg.

Rekommenderad antibiotikabehandling

Som empirisk behandling vid misstänkt eller verifierad hjärnabscess ges till en vuxen individ cefotaxim 3 g x 3 i kombination med metronidazol 1 g x1 (ev. efter en första dos på 1,5 g) med korrektion för lever- och njurfunktion (**BIII**). Metronidazol behöver ej adderas om abscessen är postoperativ eller sekundär till en endokardit. När odlingssvar föreligger, kan behandlingen i förekommande fall smaltas av till exempelvis pencillin G 3 g x 4, men fortsatt cefotaximbehandling är sannolikt att föredra (**CIII**). Efter 2 veckor bör emellertid cefotaximdosen reduceras till 2 g x 3, främst för att minska risken för leukopeni. Eftersom risken för falskt negativt odlingssvar är störst vad avser anaeroba bakterier, bör metronidazolbehandlingen fortsättas även om anaeroba bakterier inte påvisas - åtminstone om man i direktprov

ser att det är fråga om flera bakteriearter (**CIII**). Vid typ 1 allergi mot betalaktam-antibiotika rekommenderas som empirisk terapi i internationell litteratur oftast kloramfenikol 1 g x 3 (**BIII**). Ett annat mindre beprövat men teoretiskt tänkbart alternativ är en kinolon, t ex moxifloxacin, i kombination med clindamycin, eventuellt med tillägg av metronidazol innan odlings svar föreligger.

Vid postoperativa eller posttraumatiska abscesser måste ovanstående rekommendation avseende empirisk behandling modifieras till vancomycin + cefotaxim. Utifrån resistensläget på kliniken kan sedan cefotaxim behöva ersättas med meropenem 2 g x 3, t ex vid misstanke om resistent bakterier som *Pseudomonas* och *Enterobacter*. Vancomycin ges med initial dosering 1 g x 3. För dosering krävs serumkoncentrationsanalyser, där man om möjligt bör ligga inom den övre delen av rekommenderat koncentrationsintervall.

Behandlingstidens längd

Behandlingstidens längd har inte studerats systematiskt utan baseras mer på tradition. De vanligaste rekommendationerna, hämtade från ofta citerade översiktsartiklar, framgår av Tabell 2. Behandlingstiden för patienter, vars abscess exciderats, anges oftast till 3-4 veckor. Om abscessen enbart aspirerats, rekommenderar de flesta en något längre behandlingstid, i storleksordningen 4-6 veckor. Kring eventuell uppföljande peroral antibiotikabehandling finns ingen enhetlig uppfattning. Vissa anser att behov ej föreligger efter utsatt parenteral behandling medan andra anger fortsatt peroral antibiotikaterapi i ytterligare 2-6 månader.

Till grund för den korta behandlingstidsrekommendationen på 2 veckor från en arbetsgrupp utsedd av the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (23) åberopas en mindre studie på 19 patienter, som endast publicerats som abstract (27). Mot bakgrund av ovanstående torde den kliniskt bäst underbyggda rekommendationen bli att parenteral antibiotikabehandling, vid en hjärnabscess som samtidigt åtgärdas kirurgiskt, ska fortgå i minst 3-4 veckor (**CIII**). Samma behandlingstid torde gälla för små abscesser med god prognos, där man på grund av denna avstår från kirurgi. I fall, som ej har samma goda prognos men som ej opererats på grund av kontraindikation mot kirurgi, bör behandlingen utsträckas till minst 6 veckor. Patienter som lämpar sig för poliklinisk vård kan under senare delen behandlas med ceftriaxon 4 g x 1 (**CIII**).

Avseende metronidazolbehandlingen kan övergång till peroral behandling, 400 mg x 3, ske så snart som möjligt efter det att patienten kan ta tabletter per os. Under förutsättning att man vid ovanstående tidpunkter iakttagit klinisk förbättring, kan även betalaktamkomponenten ersättas med perorala alternativ. Antibiotika, för vilka det föreligger någon dokumentation avseende penetration eller övertygande fallbeskrivningar, anges i Tabell 3. Högsta rekommenderade dosering bör användas. Behandlingen bör sedan fortgå tills DT-bilden normaliserats. I en del fall kan dock mindre kontrastuppladdning kvarstå under lång tid (2) och den perorala behandlingen kan i de flesta fall sättas ut efter 2-3 månader under förutsättning att inget omgivande ödem finns kvar (**CIII**).

Tabell 2.

I översiktsartiklar rekommenderad parenteral antibiotikabehandlingstid samt eventuell peroral uppföljning vid hjärnabscess

	Excision	Aspiration	Enbart antibiotika pga kontraind. mot kirurgi	Peroral uppföljning
Chun, 1986 (8)	3-4 v	4-6 v		-
Mathiesen, 1997 (2)	6-8 v utan angivelse av operationstyp			4-8 v
Calfee, 1999 (29)	6-8 v utan angivelse av operationstyp			-
Davis, 1999 (21)	4-8 v utan angivelse av operationstyp			-
IWP ¹ , 2000 review (23)	4-6 v	4-6 v	6-8 v	-
IWP, 2000 förslag (23)	2 v ²	2 v ²	-	-
Tunkel, 2005 (11)	3-4 v	6-8 v	upp till 12 v	8-26 v
Lu, 2006 (30)	6-8 v utan angivelse av operationstyp			-
Ziai, 2008 (24)	6-8 v utan angivelse av operationstyp			-

¹ IWP=Report by the 'Infection in Neurosurgery' Working Party of the British Society for Antimicrobial Therapy

² Avser total antibiotikabehandlingstid. I detalj innebär förslaget att antibiotika sätts ut när CRP normaliserats och i fall utan CRP stegring gäller 2 v under förutsättning att abscessen inte längre är i cerebralfas utan välvgränsad. Övergång till peroral behandling rekommenderas när patienten är feberfri och CRP börjat sjunka.

Individualisering måste ofta ske beroende på läkningsförloppet av såväl hjärnabscess som underliggande infektionssjukdom, graden av dränage, patientens infektionsförsvar och biverkningar av behandlingen.

Underlaget för den brittiska arbetsgruppens rekommendation av korta behandlingstider är visserligen bräckligt (23) men får visst stöd av erfarenheterna från såväl en grekisk som en svensk studie (5,28), vilka indikerar att behandlingstiderna sannolikt kan kortas. I en nyligen publicerad retrospektiv studie på 49 patienter kunde man i fall med god prognos, motsvarande hälften av fallen, efter 2 veckors parenteral antibiotikabehandling gå över till en peroral behandling, som fortgick i ytterligare 4 veckor med gott resultat (26).

Ett behandlingsalternativ, som avsevärt skulle korta den parenterala behandlingstiden, är att inleda behandlingen med cefotaxim plus metronidazol enligt ovan och om såväl klinisk bild som DT efter 2-3 veckors behandling visar förbättring sätts patienten över

på peroral antibiotikaterapi. Behandling sker efter odlingsvar enligt principerna för peroral behandling ovan och Tabell 3. Till fall med negativ abscessodling eller där odlingsvar saknas kan en kombination av ciprofloxacin 750 mg x 2 + amoxicillin 1g x 3 + metronidazol 400 mg x 3 prövas. Förnyad DT kontroll skall göras efter 2 veckors behandling om patienten inte dessförinnan visat symtom på försämring. Om kontroll-DT visar ogynnsamt förlopp sker återgång till parenteral behandling, i annat fall fortsatt peroral antibiotikabehandling enligt riktlinjerna ovan.

Det måste emellertid understrykas att ovanstående behandlingsregim baseras på så pass begränsad dokumentation att den för närvarande måste anses som experimentell. Den kan dock ses som ett alternativ i vissa situationer, t ex om patienten utvecklar biverkningar.

Tabell 3.

Tänkbara antibiotika för peroral uppföljning vid behandling av hjärnabscess. Doseringsförslagen grundar sig på rekommendationer eller fallbeskrivningar och normal njur- och leverfunktion

Amoxicillin	1 g x 3
Clindamycin	300 mg x 3
Kloramfenikol	1 g x 3
Ciprofloxacin	750 mg x 2
Metronidazol	400 mg x 3
Trimetoprim/sulfametoxazol	(160–320 mg/800–1600 mg) x 2
Fusidinsyra	500 mg x 3
Rifampicin	600 mg x 1

Behandling med kortikosteroider, antiepileptika och hyperbar syrgas

Användning av steroider för att reducera omgivande ödem är kontroversiellt, främst med tanke på att steroidbehandling kan påverka kapselbildning och i viss mån även vissa antibiotikas penetration in till abscessen. De flesta rekommenderar dock steroidbehandling i fall med klart sänkt medvetandegrad, RLS ≥ 3 (**BIII**) och hotande inklämning (**AIII**). Betametason i doseringen 4 mg x 4 är ett alternativ som använts. Behandlingen sätts ut några dagar efter operation eller annars vid stabilisering av tillståndet. Utsättningen bör ske successivt under ett par dagar. Ofta kan man efter utsättning se en tillfällig ökning av kontrastuppladdningen på DT utan att detta behöver påverka behandlingen (12).

Kramper av epileptisk natur förekommer i hög frekvens, i en del studier upp till hälften av fallen, varför krampprofylax kan övervägas. Vinsten av krampfrihet måste dock vägas mot biverkningar och interaktionsproblematik. Några kontrollerade undersökningar som studerar detta föreligger ej. I flera internationella översiktsartiklar rekommenderas profylax och då ofta fenytoin i 3–12 månader (2,11,21) men i Sverige ingår det inte i rutinen på alla neurokirurgiska avdelningar. Om behandlingen kan genomföras utan biverkningar eller interaktionsproblem är det dock rimligen en fördel att ge antiepileptisk profylax åtminstone under de första månaderna (**CIII**)

Behandling med hyperbar syrgas har prövats i enskilda fall. Värdet av sådan behandling har ännu inte visats i några studier. Försöksverksamhet pågår för närvarande i Stockholm.

Uppföljning

Hur ofta hjärnabscesser skall följas upp med DT är kontroversiellt. Från 1-2 gånger per vecka (21) till att DT ej har något större värde (23). Ett rimligt förslag är att DT görs strax efter operation, före och cirka 2 veckor efter övergång till peroral samt före och 2-4 veckor efter avslutad behandling. I övrigt anpassas DT kontrollerna till det kliniska förloppet.

Referenser

1. De Louvois J. The bacteriology and chemotherapy of brain abscess. *J Antimicrob Chemother.* 4:395-413, 1978.
2. Mathiesen GE et al. Brain Abscess. *Clin Infect.* 25:763-81, 1997.
3. Svanteson B et al. Non-traumatic brain abscess. Epidemiology, clinical symptoms and therapeutic results. *Acta Neurochir.* 94:57-65, 1988.
4. Schliamsner SE et al. Intracranial abscesses in adults: an analysis of 54 consecutive cases. *Sand J Infect Dis.* 20:1-9, 1988.
5. Jansson AK et al. Efficacy and safety of cefotaxime in combination with metronidazole for empirical treatment of brain abscess in clinical practice: a retrospective study of 66 consecutive cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 23: 7-14, 2004.
6. Britt RH et al. Neuropathological and computerized tomographic findings in experimental brain abscess. *J Neurosurg.* 55:590-603, 1981.
7. De Louvois J et al. Antibiotic treatment of abscesses of the central nervous system. *Br Med J.* 2:985-7, 1977.
8. Chun CH et al. Brain abscess: a study of 45 consecutive cases. *Medicine.* 65:415-31, 1986.
9. Levy RM et al. Vancomycin penetration of a brain abscess: case report and review of the literature. *Neurosurgery.* 8:632-6, 1986.
10. Seydoux C et al. Bacterial brain abscesses: Factors influencing mortality and sequelae. *Clin Infect Dis.* 15:394-401, 1992.
11. Tunkel AR et al. Brain abscess. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases* (5th ed). Philadelphia: Churchill Livingstone. 1016-28, 2000.
12. Whelan MA et al. Computed tomography as a guide in the diagnosis and follow-up of brain abscess. *Radiology.* 135:663-71, 1980.
13. Kastrup O et al. Neuroimaging if infections of the central nervous system, *Semin Neurol.* 28:511-22, 2008.
14. Al Masalma M et al. The expansion of the microbiological spectrum of brain abscess with use of multiple 16S ribosomal DNA sequencing. *Clin Infect Dis.* 48:1169-78, 2009.
15. Lumbiganon P et al. Antibiotics for brain abscess in people with cyanotic heart disease. *Cochrane Database of Systemic Reviews.* 3:CD004469, 2007.
16. Black P et al. Penetration of brain abscess by systemically administered antibiotics. *J Neurosurg.* 38:705-9, 1973.
17. Ingham MR et al. Bacteriological study of otogenic cerebral abscesses: chemotherapeutic role of metronidazole. *Br Med J.* 2:991-3, 1977.
18. Sjölin J et al. Penetration of cefotaxime and desacetylcefotaxime into brain abscesses in humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 35:2606-10, 1991.
19. Green HT et al. Penetration of ceftazidime into intracranial brain abscess. *J Antimicrob Chemother.* 24:431-6, 1989.
20. Martin-Canal G et al. Meropenem monotherapy is as effective as and safer than imipenem to treat

- brain abscess. *Int J Antimicrob Agents*. 35:301-4, 2010.
21. Davis LE et al. Brain abscess. *Curr Treat Opt Neurol* 1999;1:157-60.
 22. Nau R et al. Pharmacokinetic optimisation of the treatment of bacterial central nervous system infections. *Clin pharmacokinet*. 35:223-46, 1998.
 23. Report by the 'Infection in Neurosurgery' Working Party of the British Society for Antimicrobial Therapy. The rational use of antibiotics in the treatment of brain abscess. *Br J Neurosurg*. 14:525-30, 2000.
 24. Ziai WC et al. Update in the diagnosis and management of central nervous system infections. *Neurol Clin*. 26:427-68, 2008.
 25. Sjölin J et al. Treatment of brain abscess with cefotaxime and metronidazole: prospective study on 15 consecutive patients. *Clin Infect Dis*. 17:857-63, 1993.
 26. Carpenter J et al. Retrospective analysis of 49 cases of brain abscess and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 26:1-11, 2007.
 27. Brown EM et al. Short-course antimicrobial therapy for brain abscess and subdural empyema. Proceedings of the 123 meeting of the Society of British Neurosurgical Surgeons. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 57:390-1, 1994.
 28. Skoutelis AT et al. Management of brain abscesses with sequential intravenous/oral antibiotic therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 19:332-5, 2000.
 29. Calfee DP et al. Brain abscess, subdural empyema, and intracranial epidural abscess. *Curr Infect Dis Res*. 1:166-71, 1999.
 30. Lu C-H et al. Strategies for the management of bacterial brain abscess. *J Clin Neurosci*. 13:979-85, 2006.