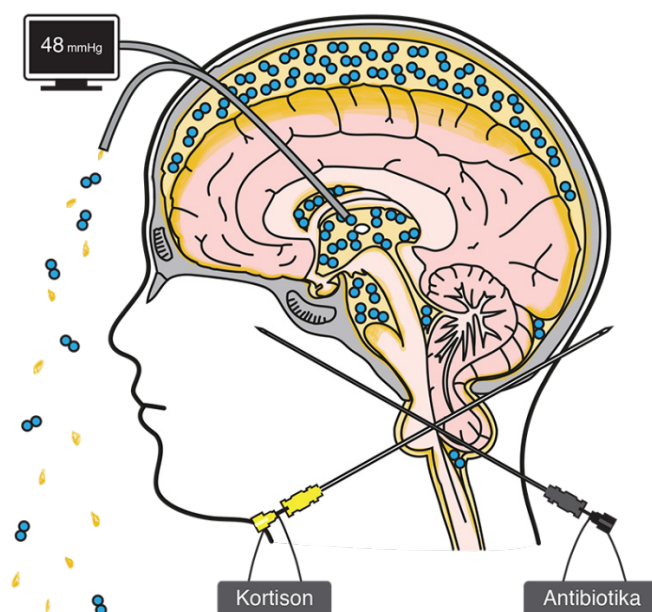


Vårdprogram

Bakteriella CNS-infektioner

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

Reviderat 2020
Svenska Infektionsläkarföreningen



Programgrupp:

Magnus Brink, Göteborg
Judith Bruchfeld, Stockholm
Hans Fredlund, Örebro
Martin Glimåker, Stockholm
Anna Ljunghill-Hedberg, Uppsala
Christer Mehle, Umeå
Silvia Schliamser, Lund
Jan Sjölin, Uppsala
Johanna Sjöwall, Östergötland
Olof Säll, Örebro
Malin Veje, Göteborg



Innehåll

Förord.....	8
Konsulterad expertis	9
Bevisgraderingssystemet.....	9
Definitioner	9
Faktaruta 1 (se sida 37–38 för motivering)	10
Faktaruta 2	11
Faktaruta 3 (se sida 38 för motivering)	12
Faktaruta 4 (se sida 39–45 för motivering)	12
Faktaruta 5 (se sida 44–45 för motivering)	13
Faktaruta 6 (se sida 39–45 för motivering)	14
Faktaruta 7 (se sida 58–61 för motivering)	15
Faktaruta 8 (se sida 61–63 för motivering)	16
Faktaruta 9 (se sida 63–65 för motivering)	17
Faktaruta 10 (se sida 56–58 + 61–63 för motivering)	18
Faktaruta 11 (se sida 68–70 för motivering)	18
Faktaruta 12 (se sida 72–73 för motivering)	19
Faktaruta 13 (se sida 73–76 för motivering)	19
Faktaruta 14 (se sida 79–81 för motivering)	20
Faktaruta 15 (se sida 83–85 för motivering)	20
Faktaruta 16 (se sida 96–97 för motivering)	21
Faktaruta 17 (se sida 98–99 för motivering)	22
Faktaruta 18 (se sida 101–108 för motivering)	23
Faktaruta 19 (se sida 101–105 för motivering)	24
Faktaruta 20 (se sida 105–106 för motivering)	24
Faktaruta 21 (se sida 101–110 för motivering)	25
Faktaruta 22 (se sida 110–111 för motivering)	26
Faktaruta 23 (se sida 113–116 för motivering)	26
Faktaruta 24 (se sida 125 för motivering)	27
Faktaruta 25 (se sida 128–129 för motivering)	27
Faktaruta 26 (se sida 135–136 för motivering)	28

Faktaruta 27 (se sida 137–139 för motivering)	28
Faktaruta 28 (se sida 139–141 för motivering)	29
Faktaruta 29 (se sida 139–142 för motivering)	29
Faktaruta 30 (se sida 145–151 för motivering)	30
Faktaruta 31 (se sida 147 för motivering)	30
Faktaruta 32 (se sida 145–151 för motivering)	31
Faktaruta 33 (se sida 152–154 för motivering)	32
Samhällsförvärd akut bakteriell meningit hos vuxna	33
Bakgrund	33
Patofysiologi	33
Epidemiologi	34
Prognos	37
Klinisk bild	38
Initial handläggning av samhällsförvärd akut bakteriell meningit hos vuxna	39
Anamnes och status	39
Differentialdiagnostik	39
Akut handläggning i primärvård (Faktaruta 1)	40
Akut handläggning på sjukhus (Faktaruta 1)	40
Lumbalpunktion (LP) (Faktaruta 3)	40
Kontraindikationer för akut lumbalpunktion (Faktaruta 4)	44
Rekommendationer – LP vid akut handläggning av misstänkt ABM (Faktaruta 6)	45
Datortomografi (DT) av hjärnan	47
Oftalmoskopi	47
Blodanalyser	47
Monitorering – omprövning av diagnos	48
Referenser	49
Mikrobiologisk diagnostik vid akut bakteriell meningit hos vuxna	53
Provmaterial	53
Analysmetoder	54
Antibiotikakänslighet	55
Referenser	57
Antibiotikabehandling av vuxna med samhällsförvärd akut bakteriell meningit	58

Inledning.....	58
Fysiologi och farmakologi i CNS.....	58
Empirisk antibiotikabehandling.....	60
Fortsatt behandling vid fastställd etiologi.....	63
Behandlingstider vid ABM.....	65
Doser och doseringsintervall.....	66
Referenser.....	68
Kortikosteroider vid akut bakteriell meningit.....	70
Bakgrund.....	70
Preparatval och behandlingstid.....	72
Rekommendation.....	72
Referenser.....	73
Behandling av förhöjt intrakraniellt tryck vid akut bakteriell meningit.....	74
Handläggning och indikationer avseende kraftig ICP-stegring.....	75
Behandlingsmål.....	76
ICP-sänkande behandling.....	77
Referenser.....	79
Smittskydd vid akut bakteriell meningit.....	81
Rekommendationer.....	82
Referenser.....	84
Uppföljning efter akut bakteriell meningit.....	85
Rekommendation.....	87
Referenser.....	88
Komplikationer till lumbalpunktion.....	89
Rekommendation nål vid LP.....	90
Referenser.....	91
Neurokirurgiska CNS-infektioner.....	92
Inledning.....	92
Indelning av neurokirurgiska infektioner.....	93
Infektioner i likvorrummet.....	93
Implantatassocierade infektioner.....	95
Lokala infektioner utanför CNS.....	96

Diagnostik.....	98
Diagnostik av infektioner i likvorrummet med eller utan externt ventrikeldränage	98
Diagnostik av implantatassocierade infektioner.....	100
Behandlingsprinciper vid neurokirurgisk infektion	102
Kirurgiska åtgärder	102
Antibiotikabehandling vid neurokirurgiska infektioner – allmänna principer	103
Antibiotika: preparatval och dosering vid systemisk tillförsel	105
Intraventrikulär antibiotikabehandling	107
Behandlingsrekommendationer vid olika infektionstyper.....	108
Riktad behandling vid fastställt agens.....	110
Kirurgisk behandling och antibiotikabehandlingens längd vid shunt- och EVD-infektion	112
Deep Brain Stimulator, Spinal Cord Stimulator och intratekala infusionspumpar	113
Lambåinfektion.....	114
Infektionsprofylax vid neurokirurgisk operation och trauma	115
Penetrerande skalltrauma och ansiktsfraktur.....	115
Skallbasfrakturer med likvorläckage	115
Kraniotomi.....	116
Implantation av externt ventrikeldränage	116
Shuntimplantation och shuntrevision	117
Antibiotikaimpregnerade shuntar och externa ventrikeldränage	117
Silverimpregnerade shuntar och externa ventrikeldränage	118
Antibiotikaprofylax vid Deep Brain Stimulator, Spinal Cord Stimulator och intratekala infusionspumpar.....	118
Referenser	120
Tuberkulös meningit och tuberkulom.....	127
Epidemiologi.....	127
Patogenes och klinisk bild	128
Diagnostik.....	128
Laboratoriediagnostik	129
Rekommendation.....	130
Behandling med tuberkulosläkemedel	131
Standardbehandling – tuberkulostatika.....	132

Behandling vid förekomst av resistens mot ett eller flera förstahandsläkemedel	133
Biverkningar.....	134
Läkemedelsinteraktioner.....	134
Steroidbehandling	135
Tuberkulom	136
Referenser	136
Hjärnabscess	138
Inledning.....	138
Patofysiologi.....	139
Klinisk bild.....	139
Diagnostik.....	139
Behandling.....	140
Val av antibiotika	140
Rekommenderad antibiotikabehandling.....	141
Behandlingstidens längd	142
Behandling med kortikosteroider, antiepileptika och hyperbar syrgas	145
Uppföljning.....	145
Referenser	146
Neuroborrelios hos vuxna	148
Historik	148
Epidemiologi.....	148
Patogenes.....	149
Klinisk bild.....	149
Borreliaorsakad facialis pares (FP)	150
Akut sensorineural hörselskada	151
Sena PNS-symtom	151
Borreliaorsakad stroke	151
Borreliaorsakad kognitiv svikt	151
Diagnostik.....	152
Inflammatoriska parametrar i csv	152
Borreliaspecifika antikroppar i serum	152
Borreliaspecifika antikroppar i csv	153

CXCL13 i csv	153
PCR i csv	153
Behandling.....	155
Kortikosteroider	156
Profylax.....	156
Prognos.....	156
Uppföljning.....	157
Referenser	157

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. Eftersom ABM är ett akut livshotande tillstånd där korrekt diagnostik och behandling är avgörande för utfallet har diagnosen lyfts som ett av de tillstånd som bedöms vid medicinsk kvalitetsrevision av infektionskliniker. Föreningen har också tagit initiativ till ett nationellt kvalitetsregister avseende vuxna 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 vård-program var avgränsat att omfatta diagnoserna ABM, hjärnabscess och neuro-kirurgisk CNS-infektion hos vuxna patienter. Vårdprogrammet reviderades 2009–2010 varvid tuberkulös meningit inkluderades.

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 neuroborrelios som är den vanligaste bakteriella infektionen i CNS.

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 i sin helhet avsett att användas i klinisk praxis men innefattar också översiktliga uppgifter om epidemiologi, patofysiologi och symptomatologi. Tonvikten har lagts på kliniska rekommendationer om diagnostiska åtgärder och behandlingsalternativ. Rekommendationerna baseras på genomgång av relevant vetenskaplig litteratur och vi har eftersträvat att i möjligaste mån ange bevisläget enligt en enhetlig bevisgraderingsskala (IDSA). Innehållet har fått en viss dragning åt lärobok men arbetsgruppen har efter diskussion låtit det vara så för att redovisa bakgrundsdata som ligger till grund för rekommendationerna. De mest relevanta referenserna finns samlade i slutet av varje avsnitt.

En eller två 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 **Daniel Bremell**, Sahlgrenska universitetssjukhuset/Östra, Göteborg

Överläkare **Roza Chiareti**, Medicinkliniken, Karolinska, Stockholm

Professor **Christian Giske**, Klinisk mikrobiologi, Karolinska, Stockholm

Överläkare **Barbro Hedin-Skogman**, Barn- och ungdomsmedicinska kliniken, Falun

Överläkare **Anna J Henningsson**, Klinisk mikrobiologi, Region Jönköpings län

Professor **Lars-Owe Koskinen**, Neurokirurgiska kliniken, Umeå

Professor **Niklas Marklund**, Neurokirurgiska Kliniken, Lund

Bitr, överläkare **Anna Karin Smekal**, Klinisk mikrobiologi, Uppsala

Överläkare **Nils Ståhl**, Neurokirurgiska Kliniken, Lund

Bevisgraderingssystemet

I enlighet med tidigare rekommendationer från Svenska Infektionsläkarföreningen har den amerikanska infektionsläkarföreningens (IDSA) bevisgraderingssystem valts. Svenska infektionsläkarföreningen har nyligen föreslagit införandet av GRADE evidensgradering. På grund av resursbrist och osäkerhet om generellt införande av GRADE har vi inte infört GRADE-systemet i denna version. 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.

Definitioner

Styrka i 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 37–38 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 om O₂-sat <93 % eller vid medvetandesänkning.
- Sätt intravenös infart och vid tecken på samtidig septisk chock 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 3 g) 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 om O₂-sat <93 % eller vid medvetandesänkning.
- Sätt iv infart, odla från blod och ta rutinprover (Faktaruta 3).
- Gör lumbalpunktion (Faktaruta 3–6).
- Odling + PCR från likvor. Odling från svalg och nasofarynx.
- Ge steroider och antibiotika. Preparat och doser; se Faktaruta 7 och 11. 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.
- Bedöm om patienten ska vårdas på intermediärvårdsavdelning, intensivvårdsavdelning (IVA), neurokirurgisk IVA (Faktaruta 12–13) eller på infektionsklinik. Kontakt tas med vederbörande klinik. Vid transport till annat sjukhus måste kompetent personal medfölja.

OBS! Grundprincipen bör vara att diagnostik och övrig handläggning aldrig får fördröja 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 Medvetslös. Lokaliserar men avvärjer ej vid smärta.
5	Drar undan vid smärta	Medvetslös. Undandragande rörelse vid smärta.
6	Böjer vid smärta	Medvetslös. Långsam, mekanisk böjrörelse i främst armbågs- och handleder vid smärta.
7	Sträcker vid smärta	Medvetslös. 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	Medvetslös. 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).
Medvetslös:	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 38 för motivering)

Lumbalpunktion – cerebrospinalvätska (csv; likvor)-analyser

LP-nål (företrädesvis atraumatisk nål).

Visuell undersökning: grumlig eller klar likvor.

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

Tag minst 3 sterila provrör med cerebrospinalvätska (csv):

- Rör 1 (1–2 mL): Bakteriologisk odling, direktmikroskopi, PCR och 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 – eventuell senare analys (virus, tbc, borrelia, etc.) beroende på akuta analyser av rör 3. OBS om misstanke om tbc tag minst 5, helst 10 mL.
- 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 39–45 för motivering)

Kontraindikationer mot akut lumbalpunktion (LP):

Absoluta:

- Kliniska tecken till fokal expansiv intrakraniell process, såsom hjärnabscess: tydliga motoriska bortfallssymtom såsom hemipares och/eller lång (>4 dagar) anamnes med atypiska cerebrala symtom.
- Infektion på planerat stickställe.
- Kliniska tecken till pågående cerebral inklämning (se Faktaruta 6).

Relativa:

- Koagulations/blödningsrubbnig: LP bör undvikas om PK-INR >1,6 eller vid TPK <30 x 10⁹/l. Man behöver dock inte invänta svar på koagulationsanalyser innan LP utförs vid septisk chock (se Faktaruta 5).
- Pågående kramper av epileptisk natur.
- Misstänkt ryggmärgskompression.

Faktaruta 5 (se sida 44–45 för motivering)

Lumbalpunktion och antikoagulation	
Komplex individualiserad riskvärdering där nyttan/vinsten med LP alltid måste ställas mot risken för intraspinal blödning samt riskerna med utsättning eller reversering av antikoagulation. Eventuell reversering bör föregås av diskussion med koagulationsexpert.	
Typ av antikoagulantibehandling	Åtgärd – förutsättning för LP
Acetylsalicylsyra (Trombyl [®])	LP kan utföras direkt och utan särskild åtgärd.
Warfarin (Waran [®])	Vid stark indikation kan LP utföras vid PK-INR $\leq 1,7$. Vid mindre stark indikation vid PK-INR $\leq 1,4$. Reversering möjlig med PKK ¹ (Confidex [®] , Ocplex [®]) eller (långsammare) med K-vitamin (Konaktion [®]).
Direktverkande orala antikoagulantia (DOAK): dabigatran (Pradaxa [®])	LP 24–96 timmar efter utsättning beroende på njurfunktion. Vid eGFR 15–30 mmol/l bör man vänta 96 timmar. Reversering möjlig med idarucizumab (Praxbind [®]). Tranexamsyra (Cyklokapron [®]) kan övervägas.
Direktverkande orala antikoagulantia (DOAK): apixaban (Eliquis [®]) edoxaban (Lixiana [®]) rivaroxaban (Xarelto [®])	LP 24–72 timmar efter utsättning beroende på njurfunktion. Vid eGFR 15–30 mmol/l bör man vänta 72 timmar. Begränsad evidens för reversering med PKK ¹ . (Confidex [®] , Ocplex [®]). Kan övervägas. Tranexamsyra (Cyklokapron [®]) kan övervägas.
Klopidogrel (Plavix [®] , Clopidogrel [®]) tikagrelor (Brillique [®]) prasugrel (Efient [®])	LP kan utföras direkt vid stark indikation och i frånvaro av slemhinneblödningar. Kan ej säkert reverseras men trombocyt koncentrat, tranexamsyra (Cyklokapron [®]) och/eller desmopressin (Octostim [®]) kan övervägas.
Ofraktionerad heparin	LP efter normalisering av APTT (normalt ca 4 timmar efter utsättning) samt normalt TPK. Reversering möjlig med protaminsulfat.
Lågmolekylärt heparin: dalteparin (Fragmin [®]) enoxaparin (Klexane [®]) tinzaparin (Innohep [®])	LP efter 10 timmar om lågdos (≤ 5000 E Fragmin [®] eller ≤ 40 mg Klexane [®] eller ≤ 4500 E Innohep [®]). LP efter 24 timmar om högdos (>5000 E Fragmin [®] eller >40 mg Klexane [®] eller >4500 E Innohep [®]). Viss reversering möjlig med protaminsulfat.
Fondaparinux; Arixtra [®]	LP efter 36 timmar eller längre beroende på dos. Antidot saknas.

Faktaruta 6 (se sida 39–45 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 att invänta svar på laboratorieanalyser.

Fördröjd LP

- Koma (GCS ≤ 8 , RLS ≥ 4 ; se Faktaruta 2), snabbt sjunkande medvetandegrad eller kraftig sykomotorisk oro.
 - 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 (eventuell lätt hyperventilation).
 - Kontakt med neurokirurg/neurolog/neurointensivist. Ställningstagande till externt ventrikeldränage (EVD) med csv-analyser + 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 (se Faktaruta 5).

Faktaruta 7 (se sida 58–61 för motivering)

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

Samhällsförvärd ABM (ej immunsupprimerad, ej utlandsresa):

cefotaxim 3 g x 4 + ampicillin 3 g x 4 **(AII)**

alternativt

meropenem 2 g x 3 **(AII)**

ABM hos immunsupprimerad patient¹:

meropenem 2 g x 3 **(BIII)**

ABM efter vistelse (inom 6 månader) i land med hög förekomst av resistent *S. pneumoniae*²:

cefotaxim 3 g x 4 + ampicillin 3 g x 4

alternativt

meropenem 2 g x 3

tillsammans med linezolid 600 mg x 2 eller vancomycin 15 mg/kg x 3³ **(AIII)**

ABM hos patient med allvarlig överkänslighet⁴ mot betalaktamantibiotika

moxifloxacin 400 mg x 1 **(BIII)**

tillsammans med linezolid 600 mg x 2 eller vancomycin 15 mg/kg x 3³ **(BIII)**

¹För immunsupprimerad patient ska den empiriska behandlingen ha god effekt mot *P. aeruginosa*.

²Regioner med dokumenterat hög förekomst av *S. pneumoniae* med nedsatt känslighet för penicillin och cefalosporin: Södra och östra Europa, Nord- och Sydamerika, mellanöstern, Afrika, Asien.

³Vid ABM bör vancomycinbehandling alltid inledas med laddningsdos (30 mg/kg).

⁴I detta sammanhang definieras allvarlig överkänslighetsreaktion som anafylaktisk chock, bronkospasm, angioödem eller mukokutant syndrom. Isolerat erytem utgör inte kontraindikation mot betalaktamantibiotika men man bör överväga preparat från annan subgrupp (penicillin, cefalosporin, karbapenem).

Faktaruta 8 (se sida 61–63 för motivering)

Tre steg i antibiotikabehandling av samhällsförvärd akut bakteriell meningit hos vuxna			
1. Initial empirisk behandling ¹	2. Riktad behandling efter artbestämning ¹ (PCR)		3. Riktad behandling efter resistensbestämning (odling)
cefotaxim + ampicillin eller meropenem	<i>S. pneumoniae</i>	cefotaxim	Enligt faktaruta 9 och med hänsyn till resistensbesked
	<i>N. meningitidis</i>	cefotaxim	
	<i>H. influenzae</i>	cefotaxim	
	<i>L. monocytogenes</i>	ampicillin + moxifloxacin/levofloxacin	
	Enterobacterales	cefotaxim	
	<i>P. aeruginosa</i>	meropenem	
	<i>S. aureus</i>	cefuroxim/cefotaxim + linezolid	
	<i>S. pyogenes</i>	penicillin G	

¹Modifieras med hänsyn till riskfaktorer (utlandsvistelse, immunsuppression, anafylaxi) enligt Faktaruta 7.

Faktaruta 9 (se sida 63–65 för motivering)

Rekommenderad antibiotikabehandling efter etiologisk diagnos och resistensbesked			
Bakterie	Standardterapi Förstahandsval	Alternativ terapi	Beh. tid (dagar) ⁴
<i>S. pneumoniae</i> a. vildtyp, oxa-zon ≥ 20 mm b. ej vildtyp, oxa-zon < 20 mm (dvs, pc-G, MIC $> 0,06$ mg/l) c. cefotaxim MIC $\geq 0,5$ mg/l	penicillin G cefotaxim ¹ meropenem ² \pm linezolid alt. vancomycin \pm rifampicin	meropenem moxifloxacin ³ \pm linezolid alt. vancomycin \pm rifampicin	10–14
<i>N. meningitidis</i>	penicillin G	cefotaxim ¹	7
<i>H. influenzae</i>	cefotaxim ¹	ampicillin (om betalaktamas-negativ stam)	10
<i>L. monocytogenes</i>	ampicillin + trim/sulfa alt. moxifloxacin	meropenem + trim/sulfa alt. moxifloxacin	14–21
Enterobacterales (beroende på resistensmönster)	cefotaxim ¹ ceftazidim meropenem	ciprofloxacin	21
<i>P. aeruginosa</i>	ceftazidim meropenem	enligt resistensmönster	21
<i>S. aureus</i> Meticillinkänslig	cefuroxim eller cefotaxim ¹ + linezolid	kloxacillin + linezolid	14–21
Meticillinresistent	linezolid + rifampicin	vancomycin + rifampicin	
<i>S. pyogenes</i> (GAS)	penicillin G	ampicillin cefotaxim ¹	14–21
<i>S. agalactiae</i> (GBS)	penicillin G	ampicillin cefotaxim ¹	14–21

¹Cefotaxim kan på alla ställen ersättas av ceftriaxon. ²Betalaktamantibiotikum väljs med utgångspunkt från resistensmönster. ³Vid samtidig behandling med rifampicin bör moxifloxacin på grund av ökad elimination ges i dosen 600 mg x 1. ⁴Avser okomplicerat vårdförlopp.

Faktaruta 10 (se sida 56–58 + 61–63 för motivering)

Intravenösa antibiotikadoser vid bakteriell meningit (vuxna personer med normal njurfunktion)	
penicillin	3 g x 4
ampicillin	3 g x 4
kloxacillin	3 g x 4
cefotaxim	3 g x 4
ceftriaxon ¹	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	laddningsdos 30 mg/kg och därefter 15 mg/kg x 3–4 ²
moxifloxacin	400 mg x 1
levofloxacin	500 mg x 2
linezolid	600 mg x 2
rifampicin	600 mg x 1
trimetoprim-sulfametoxazol	20 mL x 2 (320 mg/1600 mg x 2)

¹Ceftriaxon kan betraktas som ett likvärdigt alternativ till cefotaxim.

²Dosjustering med utgångspunkt från serumkoncentration av vancomycin.

Faktaruta 11 (se sida 68–70 för motivering)

Kortikosteroidbehandling vid samhällsförvärd akut bakteriell meningit hos vuxen

Ska ges initialt till alla vuxna patienter med ABM oavsett sannolik etiologi.

Första steroiddosen ges strax innan eller samtidigt med första antibiotikadosen **(AII)**.

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

Grundrekommendationen är 4 dagar med utsättning utan nedtrappning **(AII)**.

Steroidbehandlingen kan avslutas tidigare vid fynd av *Listeria* samt oavsett etiologi vid snabb klinisk förbättring (RLS 1, inga neurologiska symtom) **(BII)**.

Faktaruta 12 (se sida 72–73 för motivering)

Fall med akut bakteriell meningit där intensivvård är indicerad

- Kraftig psykomotorisk oro/agitation/konfusion.
- Snabbt sjunkande medvetandegrad.
- GCS ≤ 11 , RLS > 3 .
- Progredierande fokala cerebrala symptom.
- Krampor av epileptisk natur.
- Lumbalt likvortryck > 40 cmH₂O ökar indikationen.
- Cirkulatorisk påverkan/septisk chock.

Faktaruta 13 (se sida 73–76 för motivering)

Mätning och behandling av högt intrakraniellt tryck (ICP) 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.
- Upprepade svårbehandlade krampor av epileptisk natur.
- Kliniska tecken till inklämning, cerebral herniering (se faktaruta 6).
- Fynd på DT/MRT-hjärna som tyder på kraftigt förhöjt ICP (DT-hjärna kan dock bara ibland påvisa sådana patologiska fynd trots kraftigt förhöjt ICP).

Faktaruta 14 (se sida 79–81 för motivering)

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

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

Vid ciprofloxacinallergi: rifampicin **(AII)**:
vuxna och barn >12 år: 600 mg *per os* x 2 x II.
barn 1 mån–12 år: 10 mg/kg *per os* x 2 x II
barn <1 mån: 5 mg/kg *per os* x 2 x II.
alternativt
ceftriaxon **(AIII)**:
vuxna: 250 mg im el iv
barn <12 år: 125 mg im el iv, engångsdos.

Vid graviditet ciprofloxacin 500 mg *per os*, engångsdos **(AII)**
alternativt ceftriaxon 250 mg im el. iv, engångsdos **(BIII)**

Faktaruta 15 (se sida 83–85 för motivering)

Uppföljning av bakteriell meningit

Återbesök efter 1–2 månader;	Remiss för hörseltest Överväg immunologisk utredning Ställningstagande till sekundärprofylax
Återbesök efter 3–6 månader om inte helt återställd efter 2 månader;	Slutbedömning av eventuella sekvele Ställningstagande till neuropsykologisk bedömning Registrering i Infektionsläkarföreningens kvalitetsregister för ABM

Faktaruta 16 (se sida 96–97 för motivering)

Följande kliniska och laboriemässiga fynd kan ge stöd för meningit/ventrikulit associerad med externt ventrikeldränage.

Försämring av allmäntillstånd utan annan sannolik förklaring.

Nyttillkommen oförklarad feber.

Meningitbild med tilltagande nackstyvhet.

Stigande intrakraniellt tryck (ICP).

Problem med likvordränage.

Likvorläckage.

Följande likvorfynd kan ge stöd för infektion:

csv-LPK $>250 \times 10^6/l$ med dominans av csv-LPK-poly alternativt påtaglig oförklarad stegring av csv-LPK och csv-LPK-poly

csv-laktat $>4,0$ mmol/l

csv-glukos $<2,8$ mmol/l

glukoskvot (csv/plasma) $<0,35$

Ej uppnådda gränsvärden utesluter dock inte intraventrikulär infektion.

Odlingsfynd av *S. aureus*, gramnegativ bakterie, enterokock och streptokock talar starkt för infektion.

Odlingsfynd av lågvirulent bakterie som KNS eller *C. acnes* är förenlig med klinisk infektion men kan även vara uttryck för kontamination. Sannolikheten för klinisk infektion stärks om samma odlingsfynd föreligger vid upprepad provtagning.

PCR-diagnostik kan ge stöd för eller emot meningit/ventrikulit.

OBS. Den slutgiltiga bedömningen måste alltid grundas på en sammanvägning av samtliga kliniska och laborierelaterade faktorer.

Faktaruta 17 (se sida 98–99 för motivering)

Följande kliniska och laboratorierelaterade fynd kan ge stöd för meningit/ventrikulit associerad med ventrikuloperitoneal shunt och ventrikuloatrial shunt.

Försämrat allmäntillstånd med illamående och huvudvärk.

Nyttillkommen oförklarad feber.

Meningitbild med tilltagande nackstyvhet.

Buksmärta.

Shunt-dysfunktion.

Likvorläckage.

Kateter som eroderat hud.

Följande likvorfynd kan ge stöd för infektion:

csv-LPK $>5 \times 10^6/l$ vid lågvirulent infektion

csv-LPK $>100 \times 10^6/l$ med övervikt för csv-LPK-poly vid högvirulent infektion

csv-laktat $>2,0$ mmol/l

csv-glukos $<2,8$ mmol/l

glukoskvot (csv/plasma) $<0,4$

Ej uppnådda gränsvärden utesluter inte intraventrikulär infektion

Odlingsfynd av *S. aureus*, gramnegativ bakterie, enterokock och streptokock talar starkt för infektion.

Odlingsfynd av lågvirulent bakterie som KNS eller *C. acnes* är förenlig med klinisk infektion men kan även vara uttryck för kontamination. Normala likvorfynd kan antyda kolonisation eller kontamination.

Vid symtom på *distal shuntinfektion* utan positiva fynd i central likvor kan proximal shuntinfektion uteslutas.

PCR-diagnostik kan ge stöd för eller emot meningit/ventrikulit.

OBS. Den slutgiltiga bedömningen måste alltid grundas på en sammanvägning av kliniska och laboratorierelaterade faktorer.

Faktaruta 18 (se sida 101–108 för motivering)

Empirisk antibiotikabehandling vid olika typer av neurokirurgisk CNS-infektion
(vuxna patienter med normal njurfunktion)

Posttraumatisk meningit

cefotaxim 3 g x 4 iv +/- metronidazol 1 g x 1 iv **(BIII)**

Postoperativ meningit utan intraventrikulär kateter och meningit/ventrikulit associerad med externt ventrikeldrän

cefotaxim 3 g x 4 iv *eller* meropenem¹ 2 g x 3 iv + vancomycin² iv *eller* linezolid 600 mg x 2 iv **(BIII)**

Meningit/ventrikulit associerad med ventrikuloperitoneal shunt eller ventrikuloatrial shunt

Vid klinisk bild och likvorfynd talande för lågvirulent infektion:

vancomycin² iv *eller* linezolid 600 mg x 2 iv **(BIII)**

Vid klinisk bild eller likvorfynd talande för högvirulent infektion:

cefotaxim 3 g x 4 iv *eller* meropenem¹ 2 g x 3 iv + vancomycin² iv *eller* linezolid 600 mg x 2 iv **(BIII)**

Lambåinfektion

cefotaxim 3 g x 3 iv + vancomycin² iv *eller* linezolid 600 mg x 2 iv **(BIII)**

Meningit associerad med intracerebrala/intraspinala implantat eller infusionspumpar

cefotaxim 3 g x 3 iv *eller* meropenem¹ 2 g x 3 iv + vancomycin² iv *eller* linezolid 600 mg x 2 iv **(BIII)**

¹meropenem väljs *endast* vid immunsuppression eller vid riskfaktorer för resistent gramnegativa bakterier som; utlandsvistelse/vård,, lång vårdtid, tidigare bred antibiotikabehandling eller tidigare infektion/bärarskap med resistent gramnegativ bakterie.

² vancomycin 30 mg/kg (max 2 g) som startdos, sedan 15–20 mg/kg x 3

Faktaruta 19 (se sida 101–105 för motivering)**Dosering av iv antibiotika vid neurokirurgisk bakteriell meningit**
(vuxna patienter med normal njurfunktion)

cefotaxim 3 g x 4
meropenem 2 g x 3
ceftazidim 2 g x 3
bensylpenicillin 3 g x 4
ampicillin 3 g x 4
ceftriaxon 2 g x 2 eller 4 g x 1
aztreonam 2 g x 4
vancomycin 30 mg/kg (max 2 g) som startdos, sedan 15–20 mg/kg x 3
rifampicin 600 mg x 1
linezolid 600 mg x 2
fosfomycin 8 g x 3
trimetoprim/sulfametoxazol 5 mg/kg x 2 (= 20–30 mL x 2)
ciprofloxacin 400 mg x 3
moxifloxacin 400 mg x 1

Faktaruta 20 (se sida 105–106 för motivering)**Dosering¹ av intraventrikulär antibiotika vid neurokirurgisk bakteriell meningit (vuxna)**

vancomycin: 10–20 mg
gentamicin: 4–8 mg
kolistin: 125 000 IU–250 000 IU
daptomycin: 5 mg

¹ För beredning och dosering av antibiotika se avsnitt om intraventrikulär antibiotika (sida 106–107).

Faktaruta 21 (se sida 101–110 för motivering)

Riktad intravenös (iv) och intraventrikulär (ivt) behandling efter odlingsvar med resistensbestämning vid neurokirurgisk bakteriell meningit

(vuxna patienter med normal njurfunktion)

Meticillinkänslig *S. aureus* och meticillinkänslig KNS:

linezolid 600 mg x 2 iv +/- rifampicin¹ 600 mg x 1 iv

alternativt

cefotaxim 3 g x 4 iv + vancomycin 10–20 mg ivt +/- rifampicin¹ 600 mg x 1 iv

MRSA och meticillinresistent KNS:

linezolid 600 mg x 2 iv +/- vancomycin² 10–20 mg ivt +/- rifampicin¹ 600 mg x 1 iv

alternativt

vancomycin 1 g x 3 iv + vancomycin 10–20 mg ivt +/- rifampicin¹ 600 mg x 1 iv

***Cutibacterium acnes*:**

cefotaxim 3 g x 4 iv / linezolid 600 mg x 2 iv / bensylpenicillin 3 g x 4 iv + vancomycin 10–20 mg ivt +/- rifampicin¹ 600 mg x 1 iv

***Enterococcus faecalis*:**

ampicillin 3 g x 4 iv +/- ceftriaxon 4 g x 1 iv (i analogi med enterokockendokardit)

+vancomycin 10–20 mg ivt

alternativt

linezolid 600 mg x 2 iv +/- vancomycin³ 10–20 mg ivt

***Enterococcus faecium*:**

Oklart vad som är optimal terapi. Förslagsvis:

linezolid 600 mg x 2 iv + vancomycin 10–20 mg ivt eller daptomycin 5 mg ivt

Vancomycinresistent enterokock:

Oklart vad som är optimal terapi. Förslagsvis:

linezolid 600 mg x 2 iv + daptomycin 5 mg ivt

Gramnegativa aeroba bakterier:

cefotaxim 3 g x 4 iv / meropenem 2 g x 3 iv / ceftazidim 2 g x 3 iv

gentamicin⁴ 2–8 mg ivt kan övervägas

***Pseudomonas*:**

meropenem 2 g x 3 iv / ceftazidim 2 g x 3 iv

Tilllägg av aminoglykosid eller kolistin ivt kan övervägas⁴

Extended spectrum betalactamase (ESBL)-producerande gramnegativa aeroba bakterier:

meropenem 2 g x 3 iv

Tilllägg av aminoglykosid och/eller kolistin ivt kan övervägas⁴

Multidrug resistant (MDR) gramnegativa aeroba bakterier:

Kombinationsbehandling med 2 eller flera antibiotika enligt resistensbestämning.

Tilllägg av kolistin ivt kan övervägas.

¹ Tilllägg av rifampicin bör endast ske vid shuntinfektion eller EVD med kvarliggande shunt eller gammal shuntrest samt vid meticillinresistenta *S. aureus*. ² Emedan stora kontrollerade jämförande studier med linezolid och vancomycin ännu inte finns kan man överväga att ge vancomycin ivt. ³ Viss risk för nedsatt känslighet och utveckling av resistens kan i sällsynta fall förekomma vid singelbehandling med linezolid. Tilllägg av vancomycin kan rekommenderas i utvalda fall där risk för förekomst av nedsatt känslighet mot linezolid föreligger. ⁴ Kan övervägas för förstärkt lokal effekt och bättre effekt på eventuell biofilm.

Faktaruta 22 (se sida 110–111 för motivering)

Behandlingstid vid proximal ventrikuloperitoneal shunt eller meningit/ventrikulit associerad med externt ventrikeldränage som behandlats med kombinerad intravenös och intraventrikulär antibiotikabehandling.

KNS och *C. acnes*: 7–10 dagar efter första negativa odling.¹

S. aureus: 10–14 dagar efter första negativa odling.¹

Gramnegativ infektion: minst 10 dagar men kan behöva förlängas till tre veckor efter första negativa odling¹. Längre behandlingstid vid mer svårbehandlade bakterier, t.ex. *P. aeruginosa*, *A. baumannii*.

Vid empirisk behandling och stark klinisk misstanke om infektion men negativ odling/PCR bör behandling fortgå i minst 10 dagar.

¹ Monitorering med likvorodlingar bör påbörjas 48 timmar efter behandlingsstart.

Faktaruta 23 (se sida 113–116 för motivering)

Infektionsprofilax vid neurokirurgisk operation och trauma
(vuxna patienter med normal njurfunktion)

Penetrerande skalltrauma / ansiktsfrakturer (sinusengagemang)

cefuroxim 1,5 g x 3 iv eller cefotaxim 2 g x 3 iv + metronidazol 1 g iv x 1 i 5 dagar **(BIII)**

Skallbasfrakturer med likvorläckage

cefuroxim 1,5 g x 3 iv eller cefotaxim 2 g x 3 iv i 5–7 dagar

Kraniotomi

kloxacillin 2 g iv + bensylpenicillin 3 g iv 30 min preoperativt **(BIII)**

alternativt

cefuroxim 1,5 g iv eller cefotaxim 2 g x 3 iv 30 min preoperativt **(BIII)**

+ förnyad dos efter 3–4 timmars operationstid

Vid penicillinallergi: klindamycin 600 mg iv / cefuroxim 1,5 g iv eller cefotaxim 2 g x 3 iv 30 min preoperativt **(BIII)**

Skallbas- / transsfenoidal kirurgi

cefuroxim 1,5 g iv eller cefotaxim 2 g x 3 iv 30 min preoperativt **(BIII)**

+ förnyad dos efter 3–4 timmars operationstid

Inläggning av ventrikeldrän

Ingen profilax

Inläggning och revision av ventrikuloperitoneal shunt eller ventrikuloatrial shunt

cefuroxim 1,5 g iv eller cefotaxim 2 g x 3 iv 30 minuter preoperativt

Vid revision till följd av infektion kan intraventrikulärt givet antibiotikum enligt resistensmönster ges i samband med kirurgin

Inläggning av Deep Brain Stimulator, Spinal Cord Stimulator och intratekala infusionspumpar

cefuroxim 1,5 g iv eller cefotaxim 2 g x 3 iv + teicoplanin 12 mg/kg iv 30 minuter preoperativt

Faktaruta 24 (se sida 125 för motivering)

Typiska symptom och laboratoriefynd talande för tuberkulös meningit (TBM)

Symptomduration >6 dagar

Sänkt csv/plasma-glukoskvot <0.4 i ca 90 % av fallen

Måttlig pleocytos <1000 x 10⁶/l med övervikt av lymfocyter

Csv albumin 800–2000 mg/l

Csv laktat >5–6 nmol/l

Fokalneurologi med kranialnervspares (N III och V), hemi- eller paraplegi

Faktaruta 25 (se sida 128–129 för motivering)

Standardläkemedel vid behandling av tuberkulös meningit

Läkemedel	Barndos/dygn	Vuxendos/dygn	Beh.-tid	CNS-penetration (%)
isoniazid*	10–20 mg/kg, max 500 mg	5 mg/kg 300 mg x 1	12 mån	80–90
rifampicin	Minst 20 mg/kg max 600 mg	20 mg/kg iv 30–35 mg/kg po	12 mån	10–20
pyrazinamid	30–35 mg/kg. max 2000 mg	30 mg/kg, max 2000mg	2 mån	90–100
ethambutol	15–20 mg/kg, max 1000 mg	25 mg/kg max 1600 mg	2 mån	30
levofloxacin**	<5 år: 15–20 mg/kg; >5 år: 10–15 mg/kg	(10)–15 mg/kg po/iv	12 mån	70–80
moxifloxacin	Ingen etablerad dos	400 mg po/iv		70–80
amikacin **	15–30 mg iv /kg/d, max 1000 mg	15 mg/kg iv x 1 efter 2 v: 3 doser/v	2 mån	10–20

* Under isoniazidbehandling ges pyridoxin 40 mg x 1 för att minska risken för perifer neuropati.

** Som möjligt tillägg till standardbehandling. Vid misstanke om multiresistens bör minst 2 andrahands-preparat med förmodad känslighet läggas till standardbehandling och specialist konsulteras (se också tabell 3 på sidan 141).

Faktaruta 26 (se sida 135–136 för motivering)

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> alfastreptokocker
lungor	som vid endokardit	Streptokock-arter <i>Fusobacterium</i> -arter
posttraumatisk/postoperativ	beror på typ av trauma/operation	<i>S. aureus</i> KNS coliforma bakterier

Faktaruta 27 (se sida 137–139 för motivering)

Hjärnabscess – empirisk antibiotikabehandling

(vuxna patienter med normal njurfunktion)

- cefotaxim 3 g x 3 iv
- i kombination med
- metronidazol 1 g x 1 iv, laddningsdos 1,5 g först

Vid tidigare svår allergisk reaktion såsom anafylaktisk chock, bronkospasm, Quinckes ödem eller mucokutant syndrom på betalaktamantibiotika ges istället

- moxifloxacin 400 mg x 1 + metronidazol 1 g x 1, laddningsdos 1,5 g först

Vid mindre allvarlig allergi mot cefotaxim ges istället

- meropenem 2 g x 3

Vid postoperativa eller posttraumatiska abscesser rekommenderas vancomycin i kombination med cefotaxim.

Faktaruta 28 (se sida 139–141 för motivering)

Tänkbara antibiotika för peroral uppföljning vid behandling av hjärnabscess

(vuxna patienter med normal njurfunktion).

amoxicillin	1 g x 3
klindamycin	450 mg x 3
ciprofloxacin	750 mg x 2
moxifloxacin	400 mg x 1
metronidazol	400–500 mg x 3
trimetoprim/sulfametoxazol	(160–320 mg/800–1600 mg) x 2
linezolid	600 mg x 2
fusidinsyra	500 mg x 3
rifampicin	600 mg x 1

Faktaruta 29 (se sida 139–142 för motivering)

Behandlingstidens längd vid hjärnabscess

Intravenös behandling

Abscess som framgångsrikt aspirerats	3–4 veckor
Mindre abscess <2 cm som inte dränerats	3–4 veckor
Abscesser >2 cm som inte dränerats	6–12 veckor

Peroral behandling efter utsatt intravenös behandling

Uppföljande peroral behandling bör fortgå till ödemet försvunnit på DT, oftast 2–3 månader.

Övergång till peroral metronidazolbehandling kan göras så fort patienten kan ta tabletter *per os*.

Övergång till peroral behandling kan övervägas redan efter 2 veckor vid biverkningar av den parenterala behandlingen och ett i övrigt gynnsamt kliniskt förlopp.

Faktaruta 30 (se sida 145–151 för motivering)

Diagnoskriterier för neuroborrelios (NB) hos vuxna

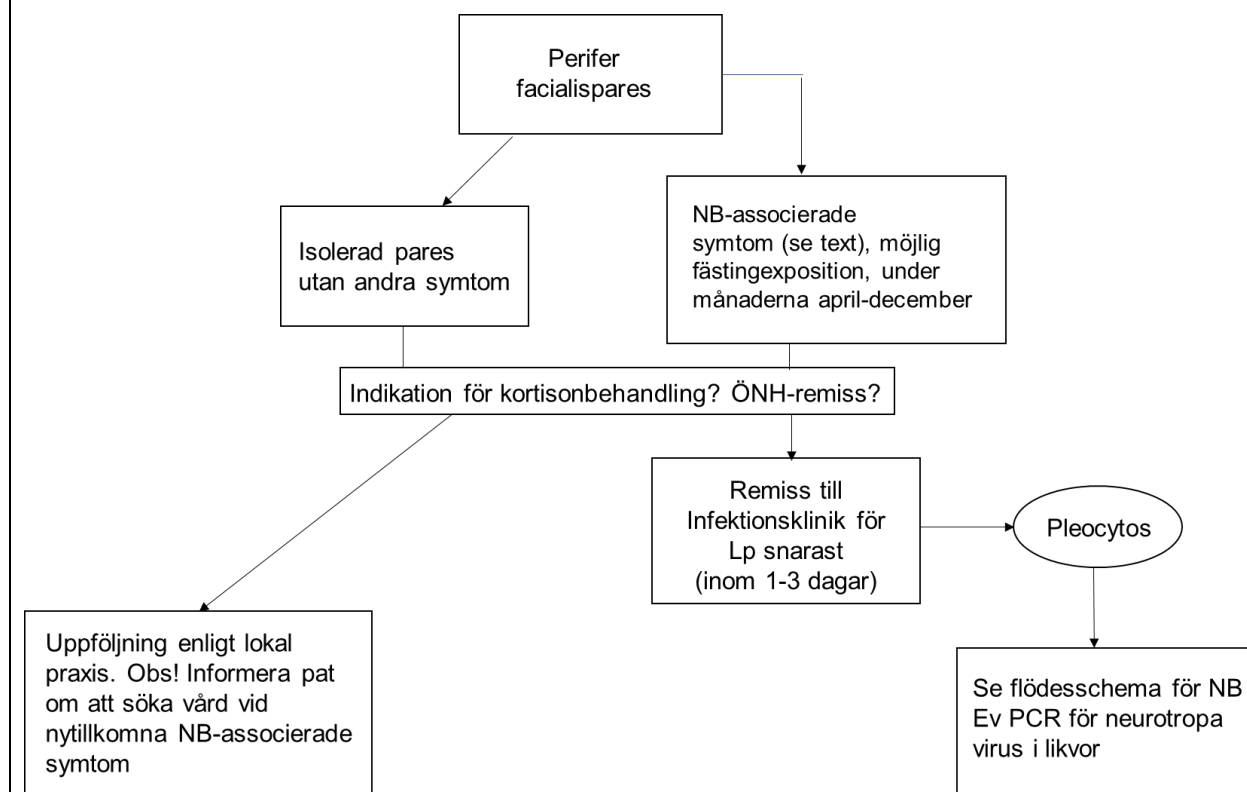
För diagnosen NB krävs att LP utförs och att följande kriterier uppfylls:

1. Förekomst av NB-associerade symtom (se text).
2. Pleocytos ($\geq 5 \times 10^6$ celler/l, varav mononukleära celler $>90\%$).
3. Positivt intratekalt Borrelia-antikroppsindex (se stycket Borreliaspecifika antikroppar i csv).

För att kunna beräkna intratekalt antikroppsindex bör csv och serum tas vid samma tillfälle.

Faktaruta 31 (se sida 147 för motivering)

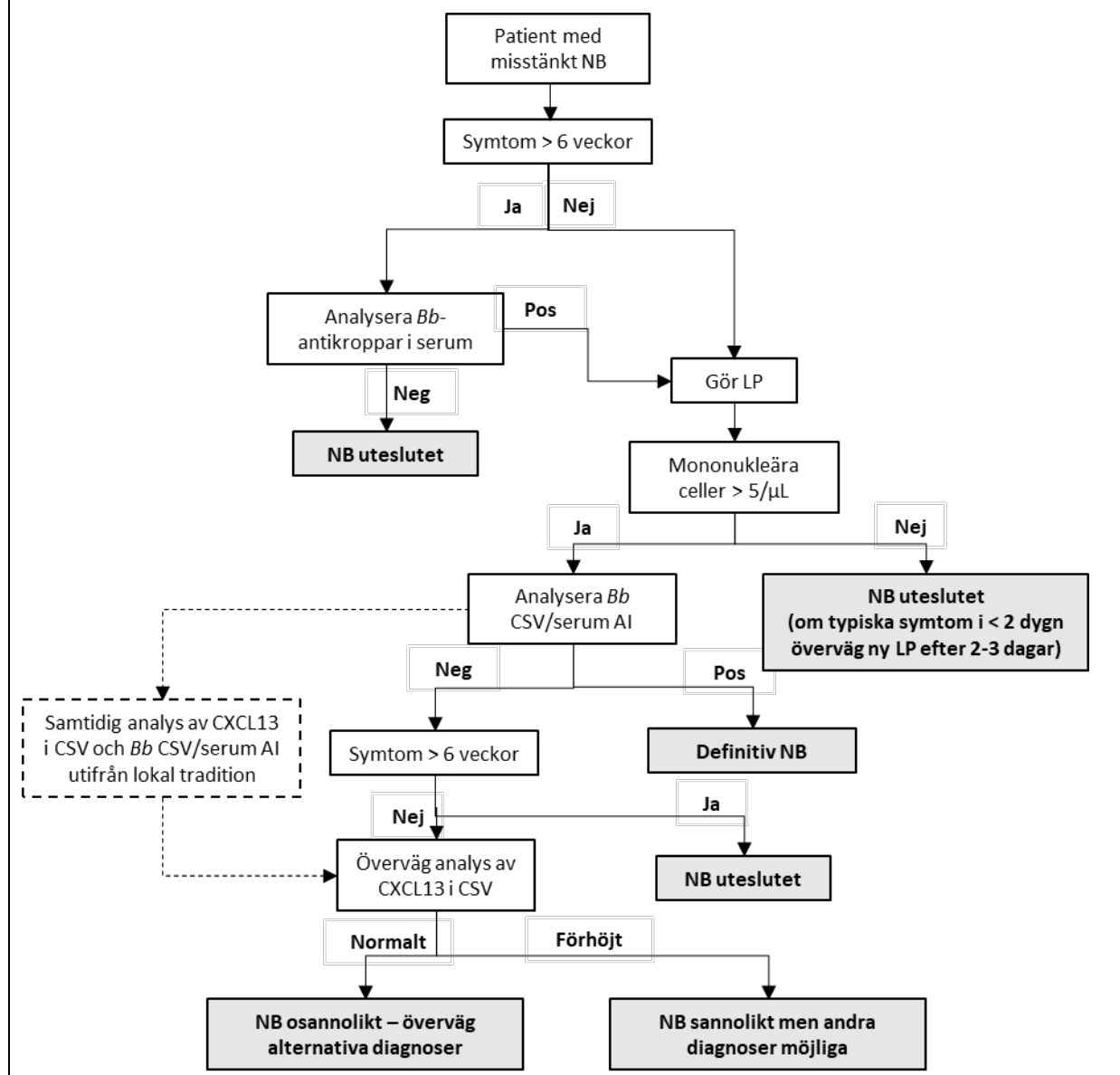
Flödesschema för utredning av neuroborrelios vid facialis pares



Faktaruta 32 (se sida 145–151 för motivering)

Flödesschema för utredning av neuroborrelios (NB) (modifierad efter originalbild av Daniel Bremell).

Bb, borrelia burgdorferi; CSV, cerebrospinalvätska



Faktaruta 33 (se sida 152–154 för motivering)

Behandling av neuroborrelios hos vuxna. För definition av PNS- resp CNS-symtom var god se text på sida 146–149.				
Diagnos	Antibiotika	Dosering	Duration	Evidensgrad
Tidig NB	Doxycyklin**	200 mg x 1*	14 dagar	AI
	eller	200 mg x 2	10 dagar	CII
	Ceftriaxon iv	2–4 g x 1	14 dagar	AI
Sen NB CNS-symtom (myelit, encefalit, vaskulit)	Doxycyklin** eller	200 mg x 2	10 dagar	CIII
	Ceftriaxon iv	2–4 g x 1	21 dagar	CIII
PNS-symtom (perifer neuropati + ACA)	Doxycyklin** eller	100 mg x 2*	14–21 dagar	CII-BII
	Fenoxymethylpenicillin	2 g x 3	14 dagar	CII

*Dubbel-dos doxycyklin (200 mg x 2) rekommenderas de första två dagarna.

**Ej till gravid i trimester 2 och 3 eller vid amning. *OBS! Doxycyklin interagerar med antacida, protonpumpshämmare, kinapril, didanosin, järn- och kalciumberedningar, varvid upptaget av doxycyklin minskar avsevärt.*

Samhällsförvärd akut bakteriell meningit hos vuxna

Bakgrund

Akut bakteriell meningit (ABM) är relativt ovanlig med en årlig incidens av ca 2/100 000 vuxna i Sverige, men är ett mycket allvarligt tillstånd där korrekt initialt omhändertagande är avgörande för patientens chanser till överlevnad och tillfrisknande. Symtombilden kan i många fall sammanfalla med den 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 ABM vid bedömning av svårt sjuka patienter. Har misstanken väl väckts så är det som regel relativt enkelt att med lumbalpunktion avgöra om ABM föreligger eller inte.

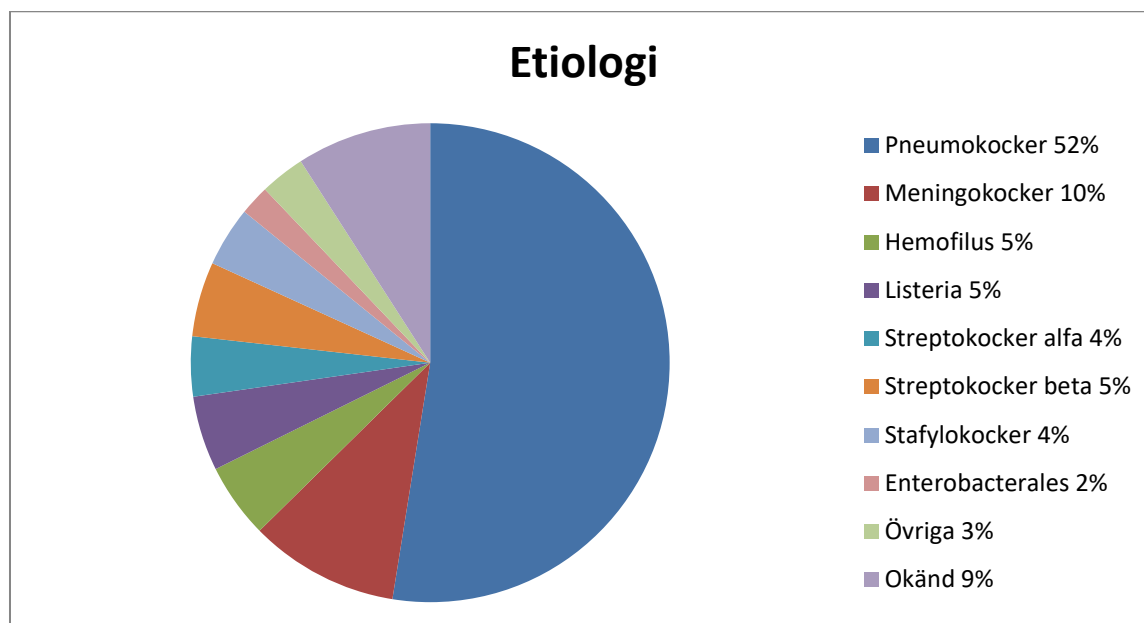
Patofysiologi

Ingångsport är oftast luftvägarna; otit, sinuit eller pneumoni vid pneumokockgenes respektive svalginfektion vid meningokockorsakad ABM. Bakterierna sprids sedan oftast hematogent till meningerna men ibland *per continuitatem* från närliggande fokus i öron eller sinus. Bakterierna ska alltså först penetrera luftvägarnas slemhinnebarriär, sedan etablera sig i blodbanan och slutligen passera blod-likvor-barriären. Speciellt barn är koloniserade med pneumokocker eller meningokocker i luftvägarna utan att bli sjuka, medan ett fåtal drabbas av ABM. Orsaken till denna diskrepans är delvis okänd. Djurexperimentella och kliniska studier har visat att den patofysiologiska processen vid ABM inte bara beror på närvaron av bakterier utan också på den infekterade värdens immunologiska svar på den invaderande mikroorganismen. Olika virulensfaktorer hos bakterierna är avgörande för bakteriernas förmåga att orsaka ABM (1–3).

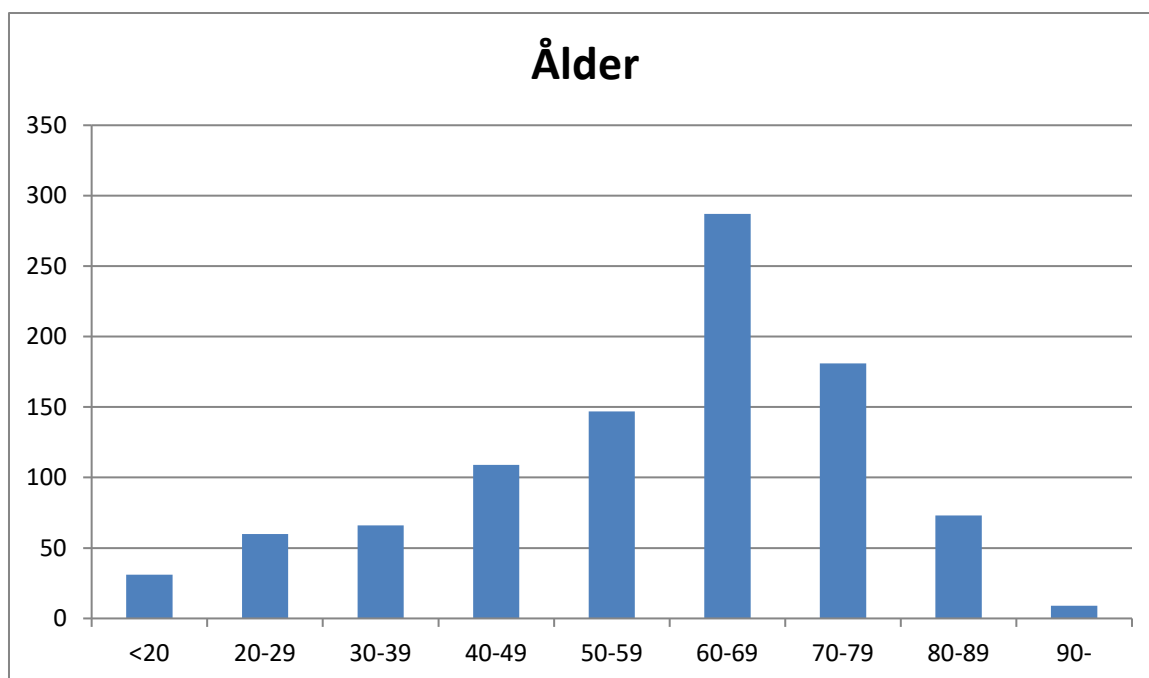
Den inflammatoriska kaskadreaktion som startas av bakteriella antigen i subarachnoidalrummet leder till fysiologiska förändringar med ödem, ökat intrakraniellt tryck, minskad cerebral blodperfusion och hypoxi, slutligen resulterande i destruktion av nervceller i varierande omfattning (4). En komplicerande faktor vid ABM är att likvorrummet är ett område med nedsatt infektionsförsvar. Låga nivåer av opsoniserande antikroppar och komplementfaktorer i cerebrospinalvätskan (csv) leder till nedsatt fagocyterande förmåga trots närvaro av miljontals granulocyter. Bakterietillväxten kan därför ske mycket snabbt. Hjärnan och ryggmärgen är väl skyddade av oeftergivlig benvävnad och hjärnhinnor innebärande att en CNS-infektion utvecklas i ett slutet rum, varför en inflammatoriskt betingad hjärnsvullnad riskerar att leda till en dramatisk höjning av det intrakraniella trycket (intracranial pressure =ICP) (5, 6). 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 och potentiellt livshotande tillstånd med stor risk för bestående neurologiska symtom.

Epidemiologi

Under perioden 2008–2016 har totalt 963 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 (52 %). Endast 10 % orsakades av meningokocker vilket skall ses mot bakgrund av att vi i Sverige under många år skonats från stora utbrott av meningokocksjukdom (7). Notabelt är även att de tre etiologierna *H. influenzae*, *S. aureus* och streptokocker som allmänt anses ovanliga hos vuxna utgör var för sig en lika stor eller större grupp jämfört med *Listeria*.

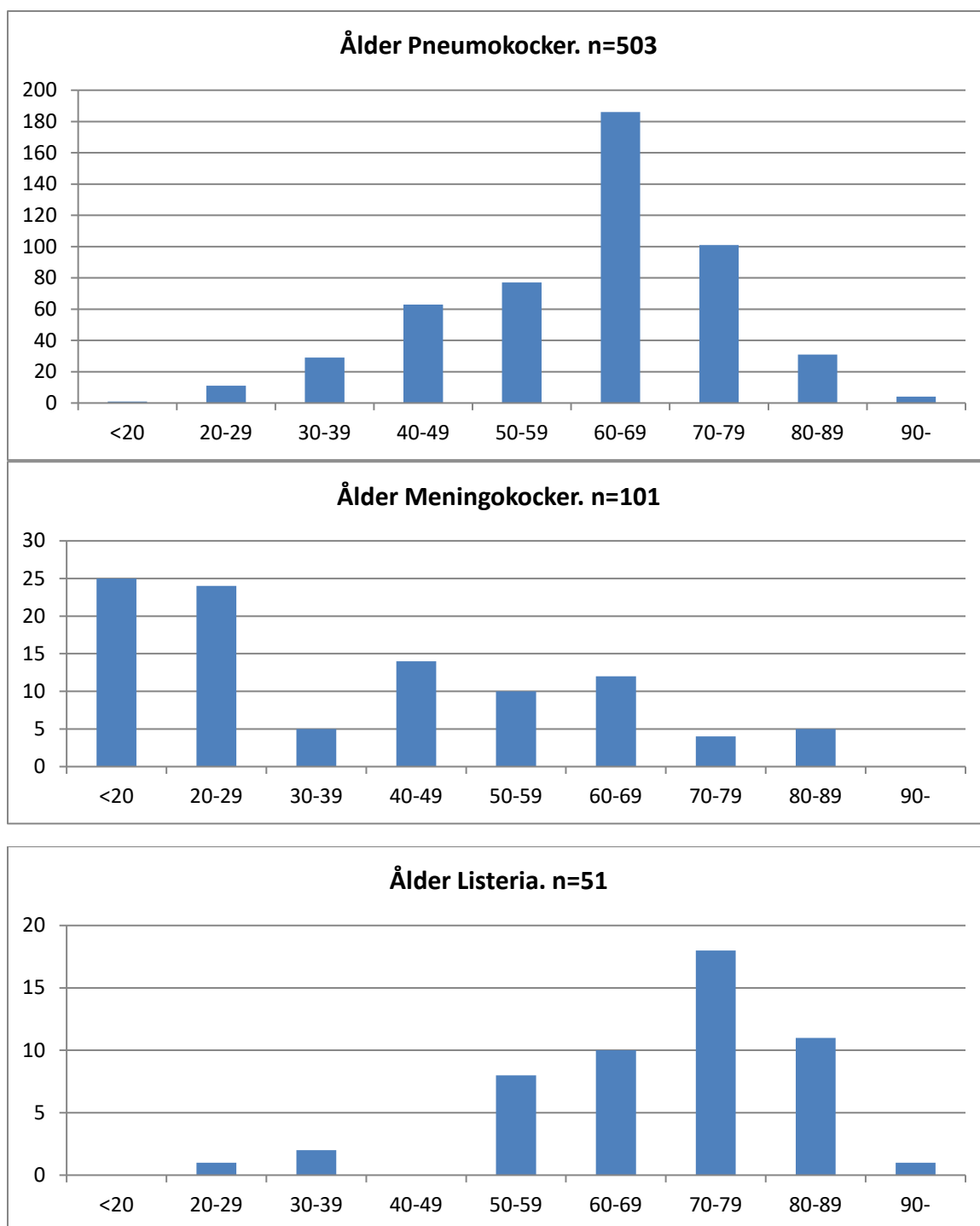


Figur 1: Etiologi till samhällsförvärd bakteriell meningit hos 963 svenska vuxna patienter under åren 2008–2016.



Figur 2: Åldersfördelning av samhällsförvärd bakteriell meningit hos 963 svenska vuxna patienter under åren 2008–2016.

Med undantag för meningokocker ses en ökad frekvens av ABM i högre åldrar med en medianålder på 62 år (Figur 2 och 3). Förskjutning mot högre ålder är mest utpräglad för pneumokocker, *Listeria* och gramnegativa tarmbakterier. Notabelt är att 45 av 101 fall med meningokockmeningit var över 40 år, vilket är betydligt äldre jämfört med tidigare (Figur 3). Detta kan sammanhänga med ökande andel fall med meningokocker av serogrupp Y, som ofta drabbar äldre (7) till skillnad mot tidigare år då serogrupp B har dominerat vilka drabbar främst yngre personer. Totalt noterades tre (av 51) fall med *Listeria*-meningit hos personer under 50 år, varav två var immunsupprimerade. Detta är av intresse eftersom internationella riktlinjer, till skillnad mot svenska, inte rekommenderar empirisk behandling mot *Listeria* vid misstänkt ABM hos immunkompetenta patienter yngre än 50 år.



Figur 3: Åldersfördelningen för samhällsförvärad bakteriell meningit i Sverige åren 2008–2016 orsakad av pneumokocker, meningokocker och *Listeria*.

Prognos

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 (8–16). I epidemiologiska och prognostiska studier av ABM i Nordamerika och Västeuropa förekommer 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 knappt 10 % noterats vid samhällsförvärd ABM (16). Frekvensen neurologiska resttillstånd vid uppföljning efter 2–6 månader har i Sverige varit ca 50 %.

Prognostiska faktorer

Ett flertal olika riskfaktorer för ökad mortalitet eller morbiditet vid ABM har identifierats. Dessa olika faktorer gäller mikrobiologiskt agens, demografi, komorbiditet/immunsuppression, klinisk bild vid insjuknandet i ABM, olika markörer i csv samt tid till behandlingsstart (8–13, 17, 18).

Orsakande bakterie har prognostisk betydelse. Ökad risk för komplikationer föreligger särskilt vid ABM orsakad av pneumokocker, med hög mortalitet trots ökad kunskap om patofysiologiska skeenden och utveckling av antibiotika och intensivvård. I en meta-sammanställning (10) 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 (9) 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 % (13). Tillägg av kortikosteroider har visats reducera dödligheten i pneumokockmeningit från 34 % till 14 % (19). Enligt kvalitetsregistret var dödligheten i pneumokockmeningit ca 10 % i Sverige under åren 2008–2016.

Mortaliteten vid meningokockorsakad meningit ligger betydligt lägre, mellan 2 och 10 %. Meningit orsakad av *Listeria*, *S. aureus* och gramnegativa tarmbakterier är förenad med sämre prognos. Resistent bakterier, exempelvis penicillinresistent pneumokocker, methicillinresistent stafylokocker (MRSA) och resistent gramnegativa bakterier är förknippade med dålig prognos (20–22).

Hos vuxna individer ses en ökad mortalitet med stigande ålder (18). 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 friska patienter.

Även den kliniska bilden vid insjuknandet i ABM har visats ha prognostisk betydelse. Prognostiska kliniska variabler kan antingen bestå av cerebral eller systemisk påverkan. Markörer som härrör från patientens cerebrala påverkan är framför allt medvetandegraden. Koma (Glasgow coma scale [GCS] ≤ 8 eller reaction level scale [RLS] ≥ 4) vid inkomsten är förknippad med signifikant sämre prognos och mortalitetsiffror upp emot 62 % förekommer (23–25). 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.

Olika csv-analyser har visats ha prognostisk betydelse (26). Signifikant ökad risk för dålig prognos har visats om låga nivåer av csv-Lpk noteras i initialskedet. Även högt csv-albumin respektive lågt csv-glukos kan korrelera till ökad risk för sämre utfall.

Det är visat att försenad start av adekvat behandling försämrar prognosen vid ABM (11, 12, 27–31). I en dansk studie av ABM från 2008 ökade mortaliteten med ca 30 % för varje timme som behandlingen fördröjdes (12).

Klinisk bild

ABM som möjlig diagnos bör beaktas vid varje fall av akut neurologisk påverkan. Förloppet kan vara fulminant och leda till döden inom en till tre dagar (6). Den klassiska triaden; feber, huvudvärk och nackstyvhet indikerar tydligt att ABM kan föreligga, särskilt om insjuknandet är snabbt. Denna symptomtriad saknas dock i drygt hälften av fallen. Feber noteras inte alltid vid undersökningstillfället och nackstyvhet saknas ibland (13, 32). En patient med ABM kan 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, sinuit, faryngit eller pneumoni.

I Svenska Infektionsläkarförningens kvalitetsregister för ABM 2008–2016 noterades otit, sinuit, faryngit eller pneumoni hos hälften av patienterna, framför allt om pneumokocketiologi påvisades. Nästan alla fall (ca 95 %) med ABM har minst två av följande fyra symtom; huvudvärk, feber, nackstyvhet och medvetandepåverkan (13). Huvudvärken förvärras ofta av starkt ljus och/eller starka ljud (ljus-/ljudkänslighet), en företeelse som ökar sannolikheten för meningit. Illamående och kräkningar förekommer ofta vid ABM. Stigande 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 för död och sekvele.

Initial handläggning av samhällsförvärd akut bakteriell meningit hos vuxna

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 undersökas i öron, bihålor, svalg, lungor, hjärta, hud och skelett. Vakenhetsgraden skall alltid anges med RLS eller 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 csv-bilden. Herpes simplexvirus encefalit 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 utvecklas grava neurologiska symtom i form av dysfasi/afasi, konfusion, kognitiva störningar och epileptiska kramper medan vakenhetsgraden ofta är relativt lite påverkad jämfört med ABM. Tuberkulos med 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 initiera tidigt insatt adekvat behandling. Detta förutsätter snabba csv-analyser.

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, dels då en liten risk för cerebral inklämning föreligger (33, 34). 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 såsom perifera pareser 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, endokardit och influensa, kan vara cerebralt påverkade varvid den kliniska bilden kan förväxlas med ABM.

Akut handläggning i primärvård (Faktaruta 1)

Efter kort anamnes utförs status varvid vakenhetsgraden ska anges med RLS alternativt GCS (Faktaruta 2). Om transporttid till akutsjukhus är mindre än 1 timme bör patienten transporteras snabbast möjligt efter telefonkontakt till infektions- eller medicinklinik.

Vid längre transporttid ges syrgas vid behov, vätska, betametason 8 mg iv och antibiotika, i första hand cefotaxim 3 g iv, helst efter att två blododlingar tagits. Alternativa antibiotika är ceftriaxon 4 g iv, cefuroxim 3 g iv, meropenem 2 g iv eller bensylpenicillin 3 g iv. Därefter transporteras patienten under övervakning snabbast möjligt till närmaste akutsjukhus.

Akut handläggning på sjukhus (Faktaruta 1)

Överväg tidigt behovet av intensivvård. Cerebralt eller cirkulatoriskt påverkad patient bör initialt vårdas på intensivvårdsavdelning (IVA). Ge syrgas och installera två venösa infarter. Tag två blododlingar omedelbart efter varandra och rutinblodprover direkt ur infarten. Ge långsam intravenös infusion av Ringer-Acetat. Därefter utförs LP. Det är viktigt att ansvarig läkare övervakar att givna ordinationer utförs utan onödiga dröjsmål.

Lumbalpunktion (LP) (Faktaruta 3)

LP-nål (företrädesvis atraumatisk nål) bör användas (**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 ICP, bör mätas genom att koppla ett stigorr 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 (35). Vid ABM stiger detta tryck regelmässigt, oftast till >30 cmH₂O och kan ibland vara >50 cmH₂O (5, 13, 36). Kramper av epileptisk natur orsakar i sig stigande ICP (37).

Csv bör analyseras akut avseende cellantal med differentiering av poly- och mononuklära celler samt bestämning av laktat, albumin/protein och glukos (38). Plasmaglukos bör då tas samtidigt för analys av kvoten mellan csv- och plasma-glukos. Ett högt celltal (>1000 x 10⁶/l) med vanligen polynukleär dominans, laktat-stegring (>4 mmol/l), kraftig albumin/proteinstegring (>1 g/l), lågt csv-glukos (<2 mmol/l) och/eller låg csv/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, laktat och glukoskvot. Sensitiviteten är högst för laktat. Glukoshalten i csv sjunker oftast påtagligt vid tuberkulos med meningit varvid mycket hög albumin- och laktatnivå föreligger i csv. Låga celltal i csv, 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 csv förhöjda och glukoshalten sänkt i dessa fall. Den kliniska bilden bör därför i första hand styra handläggningen och resultaten av samtliga ovan nämnda csv-analyser bör vägas samman (**BII**) (38–43).

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 (36, 44–46). 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 ICP. Fallrapporterna gäller dels fall med ABM (23, 36, 47–65), dels patienter med fokala intrakraniella processer såsom hjärnabscess (66–77).

ABM: Vid en genomgång av rapporterna avseende ABM där Joffe (52) 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 riskbedömningarna varit retrospektiva och därför är kausalitetssambandet med LP svårbedömt. Tidsrelationen mellan LP och inklämning och/eller död har oftast redovisats bristfälligt och inklämning är sällan verifierad med radiologi eller obduktion.

Inklämning i anslutning till LP vid ABM är inte rapporterad i något fall där höga doser kortison givits i samband med första antibiotikadosen, vilket numera är praxis. Det är väl känt att första antibiotikadosen, utan samtidig kortisonbehandling, orsakar en frisättning av bakteriekomponenter med induktion av cytokinfrisättning, vilket resulterar i en inflammationskaskad som förvärrar det redan höga ICP och ökar risken för inklämning (78, 79). Denna inflammationskaskad kan dämpas av kortison, med förbättrad prognos som följd (80, 81). Antibiotikabehandling i anslutning till LP, utan föregående steroidbehandling kan följaktligen ha bidragit till försämring i de ovanstående rapporterade fallen.

ABM hos vuxna: Fallrapporter om inklämning inom tre timmar efter LP har beskrivits hos ca 15 vuxna ABM-patienter (23, 36, 50, 63) och i endast ett av dessa är inklämningsorsakad död verifierad (50). Denna patient hade RLS 7 vid inkomsten, vilket indikerade begynnande eller pågående inklämning redan före ingreppet. Som ytterligare exempel på möjlig feltolkning av orsakssamband kan nämnas en studie av 493 fall hos vuxna under 1960- till 80-talet med ABM där inklämning noterades i anslutning till LP i fem fall, varav två behandlades med penicillin intratekalt (23), vilket är kontraindicerat på grund av neurotoxicitet.

Med stigande ålder följer en viss hjärnatrofi varvid volymsökning av hjärnan tolereras bättre (82) och inklämning är inte lika vanligt hos äldre (>60 år) jämfört med yngre vuxna och barn (18).

En stor studie från Nederländerna visar att många vuxna med mycket högt ICP kan lumbalpunkteras utan försämring (13). På Karolinska har LP utförts hos 47 medvetlösa vuxna patienter med högt ICP utan att 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 (36, 66–77). 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 hjärnabscess. Rapporterna indikerar dock att en viss risk

för inklämning inte kan uteslutas och framför allt att csv-undersökning inte är värdefull vid diagnostik av hjärnabscess. Risken för inklämning efter LP vid hjärnabscess har uppskattats till ca 1 %, men något kausalsamband har inte bevisats (33, 34, 83).

Nackdelar med fördröjd LP

ABM kan endast bekräftas och uteslutas med LP varvid diagnosen oftast kan ställas i akutskedet. Flera retrospektiva (11, 12, 28–31) och två prospektiva studier (16, 27) visar att en fördröjd diagnos och antibiotikabehandling är förenad med ökad dödlighet vid bakteriell meningit. I en dansk studie (12) ökade mortaliteten med 30 % för varje timme som behandlingen fördröjdes. 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 (16, 31, 68, 84). Att utföra datortomografi (DT)-hjärna innan LP är förknippat med försenad start av adekvat antibiotikabehandling, vilket innebär risk för sämre prognos (16, 31). Aktuella studier visar att DT av hjärnan utfördes före LP hos 54 % av patienterna i Sverige (16), i 74 % i Nederländerna (84) och hos 89 % av fallen i USA (85) oavsett om indikation för DT före LP förelåg eller inte enligt respektive rekommendationer. Antibiotikabehandling gavs först efter att DT-hjärna utförts i hälften av ABM-fallen i den svenska studien och i en ännu större andel av de DT-undersökta patienterna i den holländska studien. Den amerikanska studien visade att initial DT-hjärna hade begränsad betydelse och påverkade inte handläggningen vid bakteriell meningit. I den svenska studien vårdades 61 % av patienterna på intensivvårdsavdelning och 18 % krävde neurointensivvård för behandling av högt ICP. För att starta sådan avancerad behandling krävs ofta en säker diagnos vilket endast kan erhållas med LP och csv-analyser. Att initialt avstå från LP vid cerebral påverkan där meningit inte uteslutits innebär alltså risk för försenad behandlingsstart och intensivvård. Försenad behandling av ABM hos vuxna är vanligt enligt Svenska Infektionsläkarföreningens kvalitetsregister 2008–2016 (Figur 1); endast 35 % fick adekvat antibiotikabehandling inom 1 timme från inkomst till sjukhus. Sammantaget föreligger en utbredd men obefogad tendens att utföra DT före LP vid misstänkt ABM vilket ofta försenar adekvat behandling och medför ökad mortalitet och bestående sekvele vid ABM.

En faktor som ofta orsakar försenad LP är att de flesta läkarna på akutmottagningar är instruerade, enligt så kallade "stroke-larm", att så tidigt som möjligt upptäcka cerebrala trombosor som kan kräva tidigt insatt trombolys. Detta gör att man ofta rutinmässigt utför akut DT hjärna på cerebralt påverkade patienter. Stroke är också betydligt vanligare än ABM. Kliniken skiljer sig dock oftast tydligt mellan stroke och ABM; stroke-patienterna har ingen feber men tydliga fokalneurologiska bortfallssymtom medan ABM-patienterna ofta har feber eller andra tecken till infektion och sällan fokala neurologiska symtom eller pareser. Således kan man oftast differentiera mellan misstänkt stroke och ABM på basen av kort anamnes och kliniskt status.



Figur 1. Tid till insättande av adekvat antibiotikabehandling hos 803 svenska vuxna med samhällsförvärd bakterieell meningit 2008–2016 hämtat ur Svenska Infektionsläkarföreningens kvalitetsregister.

Sannolikheten av ABM är större om det föreligger kort anamnes med cerebrala symtom (<2–3 dagar) jämfört med om längre sjukhistoria noteras. Vikten av snabbt insatt adekvat behandling ökar ju snabbare och allvarigare patienten insjuknar vid ABM. Detta gör att indikationen för LP utan fördröjning ökar vid kort anamnes och påverkat mentalt status.

Antibiotikabehandling innan LP kan medföra att bakteriologiska odlingar utfaller negativa trots att ABM föreligger. Likvorodlingarna visade ingen växt i 383 (43 %) av 886 patienter med ABM i Sverige under åren 2008–2016, 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 blododlingen var negativ i nästan en tredjedel av ABM-fallen i en stor holländsk studie (13) och i 29 % av patienterna i Svenska Infektionsläkarföreningens kvalitetsregister för bakterieell meningit 2008–2016.

Utebliven initial LP försvårar och försenar även viktig differentialdiagnostik avseende exempelvis virusmeningit, herpesencefalit, tuberkulos med 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. Differentialdiagnoserna är vanligare och symtomatologin vid ABM mindre tydlig hos framförallt äldre personer 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 lumbala likvortrycket missar man en möjlighet att snabbt upptäcka och behandla kraftig ICP-stegring (5) (se separat avsnitt, sida 78).

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 saknas evidens talande för att LP utgör risk för inklämning vid ABM hos vuxna, även vid kraftig intrakraniell hypertension.

Arbetsgruppens rekommendationer överensstämmer med aktuella riktlinjer från svensk neurologisk expertis (86–88) men skiljer sig till en del från vissa internationella riktlinjer, vilka rekommenderar DT före LP vid sänkt medvetandegrad, nytillkomna kramper och grav immunosuppression (34, 89). De svenska rekommendationerna var delvis anpassade till dessa internationella riktlinjer 2004. Därefter noterades dock en ökande andel ABM-patienter med försenad behandling (90). Detta, tillsammans med ovanstående resonemang, gjorde att de svenska riktlinjerna ändrades till nuvarande utformning vid revisionen 2009–2010. Denna ändring resulterade i snabbare insatt adekvat antibiotikabehandling och förbättrad prognos (28, 91). I en studie av 815 ABM-patienter vårdade i Sverige 2008–2015 förelåg indikation för DT-hjärna före LP i 32 % enligt europeiska rekommendationer (ESCMID) (89), i 65 % enligt amerikanska rekommendationer (IDSA) (34) jämfört med endast 7 % enligt svenska riktlinjer (16). Följsamhet till de svenska rekommendationerna resulterade i lägre mortalitet och mindre sekvele till skillnad mot följsamhet med europeiska eller amerikanska rekommendationer.

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 volymsvariationer än vuxna (92). Det är därför rimligt att initialt avstå från LP hos barn med misstänkt ABM om kraftig intrakraniell hypertension misstänks.

Kontraindikationer för akut lumbalpunktion (Faktaruta 4)

- Kliniska tecken till fokal expansiv intrakraniell process, såsom hjärnabscess; tydliga motoriska bortfallssymtom såsom hemipares och/eller lång (>4 dagar) anamnes med atypiska cerebrala symtom **(EII)**.
- Abscess/infektion på platsen för planerat stickställe **(EIII)**.
- Kliniska tecken till pågående cerebral inklämning (se nedan) **(EIII)**.
- Koagulations/blödningsrubbnings: PK-INR >1,6 eller TPK <30 x10⁹/l. Beakta dock risken för ytterligare försämrad koagulation vid sepsis! Risk för spinalt hematoma med ryggmärgskompression **(DIII)**.
- Pågående kramper av epileptisk natur **(DIII)**.
- Misstänkt ryggmärgskompression. Kan förvärras av tryckförändringar i spinalkanalerna **(DIII)**.

Rekommendationer – LP vid akut handläggning av misstänkt ABM (Faktaruta 6)

- Omedelbar LP (om GCS >8, RLS <4):

Grundprincipen är att diagnostik och övrig handläggning aldrig får fördröja adekvat behandling (**A1**).

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 csv-analyser 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 <8, RLS >4), snabbt sjunkande medvetandegrad eller kraftig psykomotorisk oro: Tecken till kraftigt stegrad ICP med stor risk för sekvele eller död. Det kan i dessa fall vara svårt och tidsödande att utföra LP vilket kan medföra onödigt försenad behandlingsstart. 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 (IVA) (**AII**) eller neuro-IVA.

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 <8, RLS >4) och sträckkramper eller reaktionslöshet. Ljustela pupiller, stigande blodtryck kombinerat med bradykardi och/eller oregelbunden andning kan även indikera begynnande inklämning.

Efter blododling startas omedelbart behandling mot ABM (**AII**). Patienten bör snarast sederas och ventileras i respirator på IVA eller neuro-IVA och DT-hjärna utföras 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-hjärna inte visar expansiv process och/eller tecken till pågående inklämning (**BII**) (se separat avsnitt, sida 78).

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 (6). Fokala kramper kan också indikera fokal expansiv process (**DIII**). Ge anti-epileptisk behandling, dra blododlingar och starta behandling mot ABM akut. Utför LP efter avslutat epileptiskt anfall.

5. Blödningsbenägenhet:

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 (93).

LP bör initialt undvikas vid pågående antikoagulantibehandling med heparin, warfarin eller direktverkande orala antikoagulantia (DOAK: dabigatran, apixaban, rivaroxaban, edoxaban), samt vid sjukdom innebärande ökad blödningsbenägenhet; hemofili, von Willebrands sjukdom, grav trombocytopeni eller påtagligt nedsatt leverfunktion. Behandling mot ABM startas akut. 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 <30 x 10⁹/l vilket är i analogi med Svensk Anestesiologisk Förenings (www.SFAI.se) riktlinjer för epidural och spinalanestesi (DIII).

Åtgärder vid behandling med antikoagulantia och trombocythämmare (Faktaruta 5):

Behandling med acetylsalicyr (exempelvis Trombyl[®]) innebär inte kontraindikation för LP.

Warfarin (Waran[®]) -behandlade patienter som bedöms vara i behov av akut LP kan ges koagulationsfaktorer (protrombinkomplexkoncentrat (PKK): Confidex[®], Ocplex[®]) och K-vitamin (Konaktion[®]) iv varefter PK-INR kontrolleras efter 10–15 minuter med akutsvar och LP kan då sannolikt utföras efter ca en timme om PK-INR ≤ 1,7. Vid mindre stark indikation PK-INR ≤ 1,4 För aktuell dosering beroende på PK-INR och vikt se FASS.

Pågående behandling med DOAK; dabigatran =Pradaxa[®], apixaban =Eliquis[®], edoxaban =Lixiana[®] eller rivaroxaban =Xarelto[®]) innebär risk för spinal blödning vid LP. Man bör därför avvakta med LP och sätta ut preparatet. DOAK ger varierade påverkan på PK-INR och APTT och dessa prover bör därmed inte användas rutinmässigt för att bedöma läkemedelskoncentrationen. På vissa sjukhus kan man utföra en bestämning av plasmakoncentration av DOAK som vägledning. Dabigatraneffekten kan reverseras med antidot (idarucizumab =Praxbind[®]) varefter LP kan utföras direkt. Vid behandling med övriga DOAK-preparat bör man vänta med LP 24–72 timmar efter utsättning, beroende på njurfunktion. Om patienten behandlas med Eliquis[®], Lixiana[®] eller Xarelto[®] och eGFR är 15–30 mmol/l bör man vänta minst 3 dygn. Det finns en antidot mot Eliquis[®] och Xarelto[®] som heter andexanet alfa, som är godkänd i Sverige men den används inte. PKK har begränsad vetenskaplig dokumentation men viss klinisk erfarenhet och viss dokumentation föreligger för effekt på faktor Xa-hämmare (Läkemedelsverkets expertmöte maj 2016). Vid behov av akut LP kan patienten få 2000 E PKK om det har gått <15 timmar sedan senaste DOAK-dos, eller 1500 E PKK om det har gått 15–24 timmar sedan senaste DOAK-dos (ssth.se). Cyklokapron kan eventuellt också ges om LP bedöms krävas akut. Sedvanliga åtgärder (fibrinogen, blodkomponenter) kan användas vid behov (individuell bedömning).

Behandling med klopidogrel (Plavix[®], Clopidogrel[®]), tikagrelor (Brillique[®]) eller prasugrel (Efient[®]) innebär troligen en något ökad risk som förstärks om behandling ges i kombination med acetylsalicylsyra. Bra dokumentation om riskökning saknas. Individuella faktorer har betydelse liksom det akuta behovet av LP. Om stark indikation för LP föreligger och patienten inte har besvärats av lättblödande slemhinnor nasalt eller oralt kan LP utföras direkt. I dessa fall kan man ge trombocytkoncentrat strax innan LP. Patienterna kan också få tranexamsyra (Cyklokapron[®]) och/eller desmopressin (Octostim[®]) varvid man bör observera risk för vattenintoxikation och kontraindikationer (se FASS[®]). Patienterna bör efter genomförd LP observeras under de närmaste timmarna med avseende på symtomgivande spinalt hematoma (www.SFAI.se).

Om patienten får behandling med ofraktionerad heparin kan LP göras 4 timmar efter att behandlingen har avbrutits om APT-tid och trombocyter är normalt. Om patienter står på lågmolekylärt heparin (dalteparin: Fragmin[®], enoxaparin: Klexane[®], tinzaparin: Innohep[®]) i profylaktisk dos (≤ 5000 E för Fragmin[®], ≤ 40 mg för Klexane[®], ≤ 4500 E för Innohep[®]), kan LP utföras med säkerhet om det har gått >10 timmar sedan senaste dos. Om patienten står på >5000 E/dag Fragmin[®] eller >40 mg/dag Klexane[®] eller >4500 E/dag Innohep[®], kan LP utföras med säkerhet 24 timmar efter senaste dosen. Protaminsulfat kan ges som antidot för hepariner varvid man bör vara medveten om att neutraliseringen oftast är ofullständig och precis dosering svår (94). Vid behandling med ≤ 2.5 mg/dag fondaparinux (Arixtra[®]) bör man vänta 36 timmar eftersom halveringstiden är längre. Data för behandling med högre doser Arixtra[®] saknas. Det finns ingen specifik antidot mot Arixtra[®]. Värt att notera är att halveringstiden för samtliga läkemedel förlängs vid njursvikt.

Eventuell reversering av antikoagulation bör föregås av diskussion med koagulationsexpert.

De ovanstående rekommendationerna är extrapolerade från sfai.se (antikoagulantia och ryggbedövning), ssth.se (<https://www.ssth.se/wp-content/uploads/2017/11/DOAK-17.pdf>) samt FDAs rekommendationer (<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm373595.htm>).

LP efter behandlingsstart

Man kan ofta (70–80 %) (95) påvisa etiologiskt agens med direktmikroskopi eller odling i csv om LP utförs inom 1–2 timmar efter insatt antibiotikabehandling. Med PCR kan bakterier detekteras och artbestämmas vid LP inom en vecka efter påbörjad behandling (96). Om LP initialt bedömts vara olämpligt, men senare bedöms kunna utföras bör patienten lumbalpunkteras utan ytterligare dröjsmål (**AII**).

Datortomografi (DT) av hjärnan

DT-hjärna med iv kontrastmedel kan påvisa hjärnabscess och ibland tecken till hjärnödem och 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. (97–99). 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 (16, 31).

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 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. Procalcitonin (PCT) stiger snabbt vid ABM (100). Värdet av PCT är i flertalet fall begränsat men kan vara till hjälp för att skilja bakteriella meningiter från andra neurologiska tillstånd eller meningit av virusgenes. Blodstatus, elektrolyter, lever- och njurfunktionsprover ska tas och då ABM ofta är förenad med sepsis ska man även analysera koagulationsstatus (PK-INR och APTT), laktat och blodgas (**AII**).

Monitorering – omprövning av diagnos

Vakenhetsgrad med GCS eller RLS, puls, blodtryck, andningsfrekvens och O₂-saturation/blodgas bör kontrolleras minst varje timme initialt (**AII**). Vid sjunkande vakenhetsgrad till GCS ≤ 11 /RLS ≥ 3 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 neuro-IVA-vård för att sänka det intrakraniella trycket (se separat avsnitt, sida 78). Vid cirkulationssvikt bör naturligtvis också intensivvård bli aktuell (**AII**).

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

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 csv-bilden 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. Iovino F, Hammarlof DL, Garriss G, Brovall S, Nannapaneni P, Henriques-Normark B. Pneumococcal meningitis is promoted by single cocci expressing pilus adhesin RrgA. *The Journal of clinical investigation*. 2016;126(8):2821-6.
2. Rabes A, Suttorp N, Opitz B. Inflammasomes in Pneumococcal Infection: Innate Immune Sensing and Bacterial Evasion Strategies. *Current topics in microbiology and immunology*. 2016;397:215-27.
3. John CM, Phillips NJ, Stein DC, Jarvis GA. Innate immune response to lipooligosaccharide: pivotal regulator of the pathobiology of invasive *Neisseria meningitidis* infections. *Pathogens and disease*. 2017;75(3).
4. Koedel U, Klein M, Pfister HW. New understandings on the pathophysiology of bacterial meningitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2010;23(3):217-23.
5. Glimaker M, Johansson B, Halldorsdottir H, Wanecek M, Elmi-Terander A, Ghatan PH, et al. Neuro-intensive treatment targeting intracranial hypertension improves outcome in severe bacterial meningitis: an intervention-control study. *PloS one*. 2014;9(3):e91976.
6. Radetsky M. Fulminant bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(2):204-7.
7. Sall O, Stenmark B, Glimaker M, Jacobsson S, Molling P, Olcen P, et al. Clinical presentation of invasive disease caused by *Neisseria meningitidis* serogroup Y in Sweden, 1995 to 2012. *Epidemiol Infect*. 2017;145(10):2137-43.
8. Berg S, Trollfors B, Claesson BA, Alestig K, Gothefors L, Hugosson S, et al. Incidence and prognosis of meningitis due to *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis* in Sweden. *Scand J Infect Dis*. 1996;28(3):247-52.
9. Kastenbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain : a journal of neurology*. 2003;126(Pt 5):1015-25.
10. Zimmerli W. Acute bacterial meningitis: time for a better outcome. *Intensive Care Med*. 2003;29(11):1868-70.
11. Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. *Annals of internal medicine*. 1998;129(11):862-9.
12. Koster-Rasmussen R, Korshin A, Meyer CN. Antibiotic treatment delay and outcome in acute bacterial meningitis. *J Infect*. 2008;57(6):449-54.
13. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2004;351(18):1849-59.
14. Costerus JM, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D. Community-acquired bacterial meningitis in adults with cancer or a history of cancer. *Neurology*. 2016;86(9):860-6.
15. Domingo P, Pomar V, Benito N, Coll P. The changing pattern of bacterial meningitis in adult patients at a large tertiary university hospital in Barcelona, Spain (1982-2010). *J Infect*. 2013;66(2):147-54.
16. Glimaker M, Sjolín J, Akesson S, Naucler P. Lumbar puncture performed promptly or after neuroimaging in adult bacterial meningitis: A prospective national cohort study evaluating different guidelines. *Clin Infect Dis*. 2018;66(3):321-8.
17. Dzapova O, Rozsypal H, Prochazka B, Benes J. Acute bacterial meningitis in adults: predictors of outcome. *Scand J Infect Dis*. 2009;41(5):348-54.
18. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB, de Gans J. Community-acquired bacterial meningitis in older people. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2006;54(10):1500-7.
19. de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2002;347(20):1549-56.
20. Lee HY, Wu TL, Su LH, Li HC, Janapatla RP, Chen CL, et al. Invasive pneumococcal disease caused by ceftriaxone-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Taiwan. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*. 2017.
21. Aguilar J, Urday-Cornejo V, Donabedian S, Perri M, Tibbetts R, Zervos M. *Staphylococcus aureus* meningitis: case series and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89(2):117-25.
22. Lu CH, Chang WN, Chuang YC, Chang HW. Gram-negative bacillary meningitis in adult post-neurosurgical patients. *Surgical neurology*. 1999;52(5):438-43; discussion 43-4.
23. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS, Jr., et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med*. 1993;328(1):21-8.
24. Merkelbach S, Rohn S, König J, Müller M. Usefulness of clinical scores to predict outcome in bacterial meningitis. *Infection*. 1999;27(4-5):239-43.

25. Schutte CM, van der Meyden CH. A prospective study of Glasgow Coma Scale (GCS), age, CSF-neutrophil count, and CSF-protein and glucose levels as prognostic indicators in 100 adult patients with meningitis. *J Infect.* 1998;37(2):112-5.
26. Arevalo CE, Barnes PF, Duda M, Leedom JM. Cerebrospinal fluid cell counts and chemistries in bacterial meningitis. *Southern medical journal.* 1989;82(9):1122-7.
27. Auburtin M, Wolff M, Charpentier J, Varon E, Le Tulzo Y, Girault C, 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. *Critical care medicine.* 2006;34(11):2758-65.
28. Glimaker M, Johansson B, Grindborg O, Bottai M, Lindquist L, Sjolín J. Adult Bacterial Meningitis: Earlier Treatment and Improved Outcome Following Guideline Revision Promoting Prompt Lumbar Puncture. *Clin Infect Dis.* 2015;60(8):1162-9.
29. Lepur D, Barsić B. Community-acquired bacterial meningitis in adults: antibiotic timing in disease course and outcome. *Infection.* 2007;35(4):225-31.
30. McIntyre PB, Macintyre CR, Gilmour R, Wang H. A population based study of the impact of corticosteroid therapy and delayed diagnosis on the outcome of childhood pneumococcal meningitis. *Archives of disease in childhood.* 2005;90(4):391-6.
31. Proulx N, Fréchette D, Toye B, Chan J, Kravcik S. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians.* 2005;98(4):291-8.
32. Thomas KE, Hasbun R, Jekel J, Quagliarello VJ. The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. *Clin Infect Dis.* 2002;35(1):46-52.
33. Tattevin P, Bruneel F, Regnier B. Cranial CT before lumbar puncture in suspected meningitis. *N Engl J Med.* 2002;346(16):1248-51; author reply -51.
34. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004;39(9):1267-84.
35. Bo SH, Davidsen EM, Benth JS, Gulbrandsen P, Dietrichs E. Cerebrospinal fluid opening pressure measurements in acute headache patients and in patients with either chronic or no pain. *Acta neurologica Scandinavica Supplementum.* 2010(190):6-11.
36. Dodge PR, Swartz MN. Bacterial Meningitis--a Review of Selected Aspects. li. Special Neurologic Problems, Postmeningitic Complications and Clinicopathological Correlations. *N Engl J Med.* 1965;272:954-60.
37. Minns RA, Brown JK. Intracranial pressure changes associated with childhood seizures. *Dev Med Child Neurol.* 1978;20(5):561-9.
38. Greenlee J. Cerebrospinal fluid in CNS infections. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, editors. *Infections of the central nervous system.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 899-922.
39. American Academy of Neurology. Practice parameters: lumbar puncture (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 1993;43(3 Pt 1):625-7.
40. Ellis S, Stephenson JBP, King M, Revell P, Cann K. Clinical justification for cerebrospinal fluid investigation. *The Lancet.* 1987;329(8526):221-2.
41. Elmore JG, Horwitz RI, Quagliarello VJ. Acute meningitis with a negative Gram's stain: clinical and management outcomes in 171 episodes. *Am J Med.* 1996;100(1):78-84.
42. Hayward RA, Shapiro MF, Oye RK. Laboratory testing on cerebrospinal fluid. A reappraisal. *Lancet.* 1987;1(8523):1-4.
43. Lindquist L, Linne T, Hansson LO, Kalin M, Axelsson G. Value of cerebrospinal fluid analysis in the differential diagnosis of meningitis: a study in 710 patients with suspected central nervous system infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1988;7(3):374-80.
44. Korein J, Cravioto H, Leicach M. Reevaluation of lumbar puncture; a study of 129 patients with papilledema or intracranial hypertension. *Neurology.* 1959;9(4):290-7.
45. Lubic LG, Marotta JT. Brain tumor and lumbar puncture. *AMA Arch Neurol Psychiatry.* 1954;72(5):568-72.
46. Schaller WF. The Propriety of Diagnostic Lumbar Puncture in Intracranial Hypertension. *The Journal of neurology and psychopathology.* 1933;14(54):116-23.
47. Akpede GO, Ambe JP. Cerebral herniation in pyogenic meningitis: prevalence and related dilemmas in emergency room populations in developing countries. *Developmental medicine and child neurology.* 2000;42(7):462-9.
48. Duffy GP. Lumbar puncture in the presence of raised intracranial pressure. *Br Med J.* 1969;1(5641):407-9.

49. Francel PC, Persing JA, Cantrell RW, Levine PA, Newman SA. Neurological deterioration after lumbar cerebrospinal fluid drainage. *J Craniofac Surg.* 1992;3(3):145-8.
50. Grande PO, Myhre EB, Nordstrom CH, Schliamser S. Treatment of intracranial hypertension and aspects on lumbar dural puncture in severe bacterial meningitis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002;46(3):264-70.
51. Horwitz SJ, Boxerbaum B, O'Bell J. Cerebral herniation in bacterial meningitis in childhood. *Ann Neurol.* 1980;7(6):524-8.
52. Joffe AR. Lumbar puncture and brain herniation in acute bacterial meningitis: a review. *Journal of intensive care medicine.* 2007;22(4):194-207.
53. Lorber J, Sunderland R. Lumbar puncture in children with convulsions associated with fever. *Lancet.* 1980;1(8172):785-6.
54. Marton KI, Gean AD. The spinal tap: a new look at an old test. *Annals of internal medicine.* 1986;104(6):840-8.
55. Mturi N. 'Cerebral herniation in pyogenic meningitis'. *Dev Med Child Neurol.* 2001;43(7):502-4.
56. Oliver WJ, Shope TC, Kuhns LR. Fatal lumbar puncture: fact versus fiction--an approach to a clinical dilemma. *Pediatrics.* 2003;112(3 Pt 1):e174-6.
57. Pfister HW, Feiden W, Einhäupl KM. Spectrum of complications during bacterial meningitis in adults. Results of a prospective clinical study. *Archives of neurology.* 1993;50(6):575-81.
58. Radetsky M. Duration of symptoms and outcome in bacterial meningitis: an analysis of causation and the implications of a delay in diagnosis. *The Pediatric infectious disease journal.* 1992;11(9):694-8; discussion 8.
59. Rennick G, Shann F, de Campo J. Cerebral herniation during bacterial meningitis in children. *BMJ (Clinical research ed).* 1993;306(6883):953-5.
60. Ropper AH, Kanis KB. Flaccid quadriplegia from tonsillar herniation in pneumococcal meningitis. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia.* 2000;7(4):339-41.
61. Rosenberg DI. Neuro-intensive care for cerebral herniation in childhood meningitis. In: Hoff JT, Betz AL, editors. *Intracranial pressure VII.* Berlin ; New York: Springer-Verlag; 1989. p. xxxiii, 1050 p.
62. Selby A, Isaacs D, Gillis J, Hanson R, O'Connell A, Schell D, et al. Lumbar punctures in suspected bacterial meningitis: too many or too few? *Journal of paediatrics and child health.* 1994;30(2):160-4.
63. Slack J. Deaths from meningococcal infection in England and Wales in 1978. *Journal of the Royal College of Physicians of London.* 1982;16(1):40-4.
64. van Crevel H, Hijdra A, de Gans J. Lumbar puncture and the risk of herniation: when should we first perform CT? *J Neurol.* 2002;249(2):129-37.
65. Wylie PA, Stevens D, Drake W, Stuart J, Cartwright K. Epidemiology and clinical management of meningococcal disease in west Gloucestershire: retrospective, population based study. *BMJ (Clinical research ed).* 1997;315(7111):774-9.
66. Carey ME, Chou SN, French LA. Experience with brain abscesses. *Journal of neurosurgery.* 1972;36(1):1-9.
67. Chun CH, Johnson JD, Hofstetter M, Raff MJ. Brain abscess. A study of 45 consecutive cases. *Medicine.* 1986;65(6):415-31.
68. Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *The New England journal of medicine.* 2001;345(24):1727-33.
69. Jefferson AA, Keogh AJ. Intracranial abscesses: a review of treated patients over 20 years. *The Quarterly journal of medicine.* 1977;46(183):389-400.
70. Kastenbauer S, Winkler F, Pfister HW. Cranial CT before lumbar puncture in suspected meningitis. *N Engl J Med.* 2002;346(16):1248-51; author reply -51.
71. Morgan H, Wood MW, Murphey F. Experience with 88 consecutive cases of brain abscess. *Journal of neurosurgery.* 1973;38(6):698-704.
72. Nadvi SS, Nathoo N, van Dellen JR. Lumbar puncture is dangerous in patients with brain abscess or subdural empyema. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde.* 2000;90(6):609-10.
73. Qureshi HU, Habib AA, Siddiqui AA, Mozaffar T, Sarwari AR. Predictors of mortality in brain abscess. *J Pak Med Assoc.* 2002;52(3):111-6.
74. Schliamser SE, Bäckman K, Norrby SR. Intracranial abscesses in adults: an analysis of 54 consecutive cases. *Scandinavian journal of infectious diseases.* 1988;20(1):1-9.
75. Seydoux C, Francioli P. Bacterial brain abscesses: factors influencing mortality and sequelae. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 1992;15(3):394-401.
76. Steigbigel NH. Computed tomography of the head before a lumbar puncture in suspected meningitis -- is it helpful? *The New England journal of medicine.* 2001;345(24):1768-70.
77. Yang SY. Brain abscess: a review of 400 cases. *Journal of neurosurgery.* 1981;55(5):794-9.

78. Scheld WM, Koedel U, Nathan B, Pfister HW. Pathophysiology of bacterial meningitis: mechanism(s) of neuronal injury. *J Infect Dis.* 2002;186 Suppl 2:S225-33.
79. Tauber MG, Khayam-Bashi H, Sande MA. Effects of ampicillin and corticosteroids on brain water content, cerebrospinal fluid pressure, and cerebrospinal fluid lactate levels in experimental pneumococcal meningitis. *J Infect Dis.* 1985;151(3):528-34.
80. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2013;6:CD004405.
81. de Gans J, van de Beek D, European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study I. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *The New England journal of medicine.* 2002;347(20):1549-56.
82. Bradley WG. Neurology in the next two decades: report of the Workforce Task Force of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2000;54(4):787-9.
83. Tattevin P, Bruneel F, Clair B, Lellouche F, de Broucker T, Chevret S, et al. Bacterial brain abscesses: a retrospective study of 94 patients admitted to an intensive care unit (1980 to 1999). *Am J Med.* 2003;115(2):143-6.
84. Costerus JM, Brouwer MC, Bijlsma MW, Tanck MW, van der Ende A, van de Beek D. Impact of an evidence-based guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: a prospective cohort study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2016;22(11):928-33.
85. Salazar L, Hasbun R. Cranial imaging before lumbar puncture in adults with community-acquired meningitis: clinical utility and adherence to the Infectious Diseases Society of America guidelines. *Clin Infect Dis.* 2017.
86. Grande PO, Romner B. [LP in a patient with bacterial meningitis and reduced consciousness--benefits do not outweigh the risks]. *Lakartidningen.* 2008;105(45):3216.
87. Hyllienmark L, Zachau A, Glimaker M. [Clinicians should be encouraged to perform LP in suspected bacterial meningitis]. *Lakartidningen.* 2008;105(45):3217-8.
88. Hyllienmark L, Zachau AC. [Diagnostic lumbal puncture]. *Lakartidningen.* 2008;105(41):2844-9.
89. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2016;22 Suppl 3:S37-62.
90. Glimaker M, Johansson B, Bell M, Ericsson M, Blackberg J, Brink M, et al. Early lumbar puncture in adult bacterial meningitis-rationale for revised guidelines. *Scand J Infect Dis.* 2013;45(9):657-63.
91. Glimaker M, Johansson B, Grindborg O, Bottai M, Lindquist L, Sjolín J. Reply to Brouwer and van de Beek. *Clin Infect Dis.* 2015;61(4):665-6.
92. Niemoller UM, Tauber MG. Brain edema and increased intracranial pressure in the pathophysiology of bacterial meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1989;8(2):109-17.
93. Domenicucci M, Ramieri A, Paolini S, Russo N, Occhiogrosso G, Di Biasi C, et al. Spinal subarachnoid hematomas: our experience and literature review. *Acta neurochirurgica.* 2005;147(7):741-50; discussion 50.
94. Warkentin TE, Crowther MA. Reversing anticoagulants both old and new. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie.* 2002;49(6):S11-25.
95. Michael B, Menezes BF, Cunniffe J, Miller A, Kneen R, Francis G, et al. Effect of delayed lumbar punctures on the diagnosis of acute bacterial meningitis in adults. *Emerg Med J.* 2010;27(6):433-8.
96. Brink M, Welinder-Olsson C, Hagberg L. Time window for positive cerebrospinal fluid broad-range bacterial PCR and *Streptococcus pneumoniae* immunochromatographic test in acute bacterial meningitis. *Infect Dis (Lond).* 2015;47(12):869-77.
97. Bruwer GE, Van der Westhuizen S, Lombard CJ, Schoeman JF. Can CT predict the level of CSF block in tuberculous hydrocephalus? *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery.* 2004;20(3):183-7.
98. Mellor DH. The place of computed tomography and lumbar puncture in suspected bacterial meningitis. *Archives of disease in childhood.* 1992;67(12):1417-9.
99. Winkler F, Kastenbauer S, Yousry TA, Maerz U, Pfister H-W. Discrepancies between brain CT imaging and severely raised intracranial pressure proven by ventriculostomy in adults with pneumococcal meningitis. *Journal of neurology.* 2002;249(9):1292-7.
100. Velissaris D, Pintea M, Pantzaris N, Spatha E, Karamouzos V, Pierrakos C, Karanikolas M. The Role of Procalcitonin in the Diagnosis of Meningitis: A Literature Review. *J Clin Med.* 2018 Jun 11;7(6):148.

Mikrobiologisk diagnostik vid akut bakteriell meningit hos vuxna

Provmaterial

Blod

Vid akut bakteriell meningit (ABM) är blododling positiv i 70–90 %, vilket innebär en stor chans att identifiera orsakande bakterie. Blododling ska därför tas på alla patienter med misstänkt akut bakteriell meningit (1, 2). Provet bör tas så snabbt som möjligt när intravenös infart erhållits, innan starten av antibiotikabehandling (**AI**). Man aspirerar i direkt följd blod till två aeroba och två anaeroba blododlingsflaskor från samma venösa infart.

Cerebrospinalvätska (csv)

Lumbalpunktion (LP) bör utföras på samtliga patienter med misstänkt ABM snarast möjligt och helst före start av antibiotikabehandling (**AI**). Man bör ta minst 3 rör vid LP (Faktaruta 3). För odling och direktmikroskopi behövs minst 1 mL (gärna 2 mL) csv.

Om LP görs efter att antibiotikabehandling startats, ökar risken för att odlingen utfaller negativ. Av csv-odlingar tagna vid ABM i Sverige 2008–2016 var 44 % negativa (1), vilket ökar indikationen för molekylärbiologiska tester. I de fall man väljer att starta antibiotikabehandling före LP för att undvika fördröjd behandling mot ABM, eller om kontraindikation föreligger initialt men senare utesluts/åtgärdas, bör LP med csv-odling utföras snarast möjligt. Om LP utförs inom 2 timmar efter start av antibiotikabehandling utfaller odlingen positivt i upp emot 70 % av ABM-fallen (3).

Det är ofta värdefullt att även spruta 0,5 mL csv i en aerob/pediatrik blododlingsflaska, särskilt vid lång transporttid eller när det mikrobiologiska laboratoriet är stängt.

Luftvägar

Övre luftvägarna är vanlig lokal för primär infektion eller bärarskap av pneumokocker, meningokocker och *Haemophilus influenzae*. Därför bör odling från nasofarynx (samtliga tre nämnda agens) och svalg (endast meningokocker) ingå i den primära provtagningen. Ange t.ex. meningit- / meningokockmisstanke på remissen. Vid perforerad otit med sekretion i hörselgång eller om sinussekret aspireras vid sinuit bör odling på dessa sekret utföras (**BII**). Antibiotikaeffekten kommer senare i dessa lokaler jämfört med i blod och i csv, varför provtagning från dessa lokaler kan vara speciellt informativa då antibiotika givits före blod-/csv-odling.

Septiskt nedslag

Odling kan även tas från septiska nedslag i hud (spruta och aspirera ca 0,5 mL koksalt subkutant, alternativt hudbiopsi), led (ledpunktion), pleura (pleuratappning), perikard (pericardocentes) etc. Odlingar från septiska nedslag i hud påverkas i mindre grad av tidigare antibiotikabehandling (4).

Provtransport och remiss

Csv, blod och andra prover skickas till laboratorierna snarast möjligt, undvik om möjligt rörpost. Se till att remiss och prover kommer iväg till rätt ställe. Om analys inte sker direkt förvaras rör med csv i kylskåp medan blododlingar och eventuell aerob/pediatrik flaska med csv förvaras i rumstemperatur i väntan på transport. För ett optimalt

omhändertagande av prover finns ett stort värde av att mikrobiologisk diagnostik får ökad tillgänglighet under jourtid, i synnerhet att blododlingar kan inkuberas dygnet runt.

Ange på remissen om antibiotika givits före provtagning. Om aktuellt, ange även förekomst av främmande material, shunt, neurokirurgi, utlandsvistelse etc. Om akutsvar önskas bör man ange hur laboratoriet når ansvarig läkare (telefonnummer). För övre luftvägsprover måste laboratoriet veta att man letar efter t.ex. meningokocker, då dessa kräver selektiva specialmedier för att hittas i den rikliga normalfloran.

Analysmetoder

Direktmikroskopi

Direktmikroskopi av csv färgat med akridinorange eller enligt Gram-protokollet är en billig och validerad metod som kan ge en snabb uppfattning om sannolik etiologi vid samhällsförvärd ABM. Specificiteten är hög men känsligheten är lägre, ca 70 % med högst känslighet för pneumokocker (70–90 %) medan *Listeria monocytogenes* bara upptäcks i 10–35 % av fallen (2).

Rutinerna kring direktmikroskopi varierar i landet, bland annat beroende på tillgången till PCR (polymerase chain reaction). Direktmikroskopi bör utföras vid misstänkt ABM (**AII**), men behöver inte utföras akut kvälls-/nattetid. Det är tveksamt om man kan smalna av och rikta terapin med stöd enbart av direktmikroskopisvaret.

Odlingar

Blododlingen hanteras enligt gängse rutiner. Csv 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 av vital betydelse för resistensbestämning och därmed val av riktad antibiotikabehandling, behandlingstid och eventuell sekundär antibiotikaproylax. MALDI-TOF används vanligen för att artbestämma framodlade bakterier (5).

Vid negativ odling, t.ex. efter snabbt insatt antibiotika eller efter fördröjd LP, kan molekylärbiologisk analys av csv ge kompletterande beslutsstöd (se nedan).

Vid misstanke om shuntinfektion, direkt penetrerande infektion, hjärnabscess, infektion efter neurokirurgiska ingrepp eller epidural/spinal anestesi förlängs inkuberingstiden för odlingarna till minst 10 dagar för att påvisa exempelvis *Cutibacterium acnes* och anrikning görs även i anaerobt anrikningsmedium (t.ex. anaerob blododlingsflaska) (6). Detta kräver givetvis att laboratoriet får reda på dessa förhållanden.

Sonikering av shuntkomponenter, dränagespetsar och annat bortopererat kroppsfrämmande material såsom ben kan öka känsligheten vid odling (7).

Molekylärbiologisk påvisning

För att påvisa eller utesluta förekomst av bakteriellt DNA i csv används molekylärbiologiska metoder som även benämns nukleinsyretester (nucleic acid amplification tests, NAAT), oftast av typen PCR. Dessa tester ger ofta positivt utslag även om antibiotika givits före LP eller vid lång transporttid till laboratoriet. PCR bör utföras rutinmässigt vid misstänkt ABM och är ett värdefullt komplement till, men ersätter inte, odling (**AII**) (9).

De PCR-metoder som används i diagnostik av bakteriella CNS-infektioner kan delas in i två grupper: paneler som är riktade mot ett antal specifika bakterier, samt 16S rRNA-PCR som detekterar ett brett spektrum av bakterier. PCR-paneler som är riktade mot de vanligaste agens som orsakar bakteriella CNS-infektioner kan vara utvecklade lokalt (in-house) eller

kommersiellt. 16S rRNA-genen är bakteriespecifik och finns i alla bakterier. Om denna gen påvisas, utförs sekvensering och bakterien artbestäms genom att DNA-sekvensen jämförs mot en databas (8).

Vid samhällsförvärd ABM rekommenderas att csv primärt undersöks med riktad PCR-panel vilket bör utföras inom en arbetsdag. Om fortsatt misstanke om bakteriell infektion, trots negativa eller icke-konklusiva undersökningsfynd, rekommenderas att csv även undersökas med 16S rRNA-PCR.

Om PCR påvisar pneumokocker, meningokocker eller *H. influenzae* kan antibiotika i allmänhet smalnas av till enbart cefotaxim i väntan på resistensbestämning.

Snabbtester avseende pneumokockantigen

Immunkromatografiska antigen tester för påvisande av pneumokockantigen har primärt utvecklats för analys av urin vid pneumokockpneumoni och -sepsis, där metoden uppvisar låg sensitivitet men hög specificitet (10). Dessa antigen tester kan även användas på csv vid misstänkt meningit; flera studier har visat specificitet och sensitivitet på 95–100 % (11–13), vilket gör att dessa tester kan användas i diagnostiken av samhällsförvärd ABM. Vid positivt pneumokockantigen test kan i allmänhet antibiotika smalnas av till cefotaxim i väntan på svar från resistensbestämning.

Serologi

Möjligheten att karakterisera orsakande agens med molekylärbiologiska metoder, MALDI-TOF etc., har lett till att serologi vid ABM i praktiken inte utförs längre. Om diagnosen fortsatt är oklar kan serologi i enskilda fall vara av värde. För vissa bakterier (*Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, *Rickettsia sp*, *Leptospira*) ingår serologi i diagnostiken, ofta i kombination med andra analysmetoder såsom molekylärbiologisk metod eller odling på specialmedium (14). Akutserum tas i samband med infektion och uppföljande prov i allmänhet 4–6 veckor därefter.

Antibiotikakänslighet

Tidigare rekommenderades alltid MIC-bestämning för att få vägledning för optimal antibiotikabehandling men på senare år har kunskapsområdet kring antibiotikaresistensbestämning genomgått stora förändringar och MIC-bestämning är i flera fall inte längre nödvändigt. Lappdiffusionsmetoden ger ofta mer reproducerbara resultat än de kritiserade gradienttesterna (t.ex. Etest, MICE eller "MIC test strip") som fortfarande ofta används för MIC-bestämning. Rekommenderad MIC-metod då detta anses indicerat är för de flesta antibiotika istället referensmetodiken buljong-MIC (broth microdilution, BMD) som dock sällan finns tillgänglig på de mikrobiologiska laboratorerna utanför universitetsorterna.

För varje bakterie/antibiotikakombination har EUCAST, den europeiska brytpunktskommittén, satt brytpunkter och ger rekommendationer om testning. NordicAST, den nordiska expertgruppen med representanter från samtliga nordiska länder, anpassar varje år EUCASTs brytpunktstabell till nordiska förhållanden och svenskt språk. Tabellen nås på hemsidan www.nordicast.org.

För pneumokocker rekommenderar EUCAST och NordicAST att de svenska laboratorerna screenar efter betalaktamresistens med screeninglappen oxacillin. Isolat med zon ≥ 20 mm tillhör vildtypspopulation vilket innebär att de har ett MIC-värde för bensylpenicillin på $\leq 0,06$, cefotaxim $\leq 0,5$ samt meropenem $\leq 0,25$ mg/l. Dessa preparat behöver inte testas vidare med MIC-metod.

För isolat som inte tillhör vildtypspopulationen dvs har oxacillinzon <20 mm är bensylpenicillin inte ett behandlingsalternativ vid meningit och MIC-bestämning av cefotaxim måste då användas för vägledning kring behandlingen.

H. influenzae testas med screeninglapp (PCG 1 unit) för betalaktamresistens. Isolat med zon ≥ 12 mm tillhör vildtypspopulationen och alla resistensmekanismer mot betalaktamer inklusive betalaktamasproduktion är då uteslutna. MIC-bestämning av ampicillin, cefotaxim eller meropenem är då inte indicerat. För ampicillin och *H. influenzae* saknas brytpunkter för behandling av meningit på grund av bristande evidens och osäkerhet kring om tillräckliga koncentrationer uppnås i likvor.

För *N. meningitidis* måste MIC-metod för aktuella antibiotika användas medan *Listeria monocytogenes* testas bra med lappdiffusionsmetod.

Specifik antibiotikaresistens

Pneumokocker med nedsatt känslighet för bensylpenicillin (MIC 0,125–1 mg/l) utgör ca 5 % av invasiva isolat i Sverige med lokala variationer. Viss osäkerhet råder dock kring dessa siffrors tillförlitlighet, sannolikt är den nedsatta känsligheten mer utbredd. EUCAST gick 2019 ut med en varning mot användandet av gradienttester för bensylpenicillin på pneumokocker då data visar att dessa systematiskt undervärderar isolatens MIC-värden med 1–2 MIC-steg.

Brytpunkterna för bensylpenicillin vid behandling av pneumokockmeningit är satta till S <0,06 och R >0,06 mg/l. Resistensläget måste följas noga, eftersom man internationellt ser problem med penicillinresistens hos pneumokocker.

För meningokocker isolerade från blod och csv under åren 2012–2016 i Sverige var 21 % inte fullt känsliga för bensylpenicillin med internationella mått mätt (MIC >0,06 mg/l). Enligt SIR-systemet är gränserna satta till <0,06 för S och >0,25 för R, vilka ger en mer klinisk vägledning. I Sverige har hittills bara några enstaka resistent meningokockisolat enligt SIR-systemet identifierats, men ännu inget med β -laktamasproduktion. Med de doser som ges av bensylpenicillin, har klinisk terapivikt inte dokumenterats i något fall. Enstaka isolat har uppvisat resistens mot ciprofloxacin men resistens mot övriga testade antibiotika (cefotaxim, rifampicin etc.) har inte setts i Sverige (15).

För *H. influenzae* påvisas betalaktamasproduktion i ca 20 % av svenska isolat med stora lokala variationer. En annan typ av resistens mot betalaktamantibiotika är kromosomalt medierad och beror på mutationer i penicillinbindande proteiner. Trimetoprim-sulfaresistens ses i ca 20 % av isolaten.

Listeria är naturligt cefalosporinresistent. Ampicillin är förstahandsalternativ och här finns i praktiken ingen resistens. Behandling med trimetoprim-sulfametoxazol uppvisar också bactericid effekt mot *Listeria* och är ett alternativ vid svår penicillinallergi. Meropenem och nyare kinoloner, såsom levofloxacin och moxifloxacin, uppvisar också god aktivitet in vitro mot *Listeria*, vilket stöds av fallrapporter om god behandlingseffekt vid *Listeria*-meningit.

För *S. aureus*, KNS och gramnegativa bakterier varierar resistensmönstren. Vid misstänkt stafylokockinfektion kan exempelvis vancomycin eller linezolid bli aktuellt. För gramnegativa bakterier måste behandlingen styras efter antibiogrammet.

Referenser

1. Kvalitetsregister avseende bakteriell meningit. Svenska Infektionsläkarföreningen. www.infektion.net
2. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev.* 2010 Jul;23(3):467-92.
3. Michael B, Menezes BF, Cunniffe J, Miller A, Kneen R, Francis G, et al. Effect of delayed lumbar punctures on the diagnosis of acute bacterial meningitis in adults. *Emerg Med J.* 2010 Jun;27(6):433-8
4. Arend SM, Lavrijsen AP, Kuijken I, van der Plas RN, Kuijper EJ. Prospective controlled study of the diagnostic value of skin biopsy in patients with presumed meningococcal disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006 Oct;25(10):643-9.
5. He T, Kaplan S, Kamboj M, Tang YW. Laboratory Diagnosis of Central Nervous System Infection. *Curr Infect Dis Rep.* 2016 Nov;18(11):35.
6. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Michael Scheld W, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin Infect Dis.* 2017 Feb 14.
7. Conen A, Fux CA, Vajkoczy P, Trampuz A. Management of infections associated with neurosurgical implanted devices. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017 Mar;15(3):241-255.
8. Banks JT, Bharara S, Tubbs RS, Wolff CL, Gillespie GY, Markert JM, Blount JP. Polymerase chain reaction for the rapid detection of cerebrospinal fluid shunt or ventriculostomy infections. *Neurosurgery.* 2005;57(6):1237-43.
9. van de Beek D, Cabellos C, Dzubova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al; ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect.* 2016 May;22 Suppl 3:S37-62.
10. Briones ML, Blanquer J, Ferrando D, Blasco ML, Gimeno C, Marín J. Assessment of Analysis of Urinary Pneumococcal Antigen by Immunochromatography for Etiologic Diagnosis of Community-Acquired Pneumonia in Adults *Clin Vaccine Immunol.* 2006 Oct; 13(10): 1092–7.
11. Moïsi JC, Saha SK, Falade AG, Njanpop-Lafourcade BM, Oundo J, Zaidi AK, et al. Enhanced diagnosis of pneumococcal meningitis with use of the Binax NOW immunochromatographic test of Streptococcus pneumoniae antigen: a multisite study. *Clin Infect Dis.* 2009 Mar 1;48 Suppl 2:S49-56.
12. Samra Z, Shmueli H, Nahum E, Paghis D, Ben-Ari J. Use of the NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen test in cerebrospinal fluid for rapid diagnosis of pneumococcal meningitis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2003 Apr;45(4):237-40.
13. Jayaraman Y, Mehendale S, Jayaraman R, Varghese R, Girish Kumar CP, Rajkumar P, et al. Immunochromatography in CSF improves data on surveillance of S. pneumoniae meningitis in India. *J Infect Public Health.* 2018 Mar 29.
14. Polage CR, Cohen SH. State-of-the-Art Microbiologic Testing for Community-Acquired Meningitis and Encephalitis. *J Clin Microbiol.* 2016 May;54(5):1197–202
15. Region Örebro Län. Årsrapport *Neisseria meningitidis* [Internet]. Örebro: Nationella referenslaboratoriet för patogena *Neisseria*; 2016 [citerad 2018-04-11] Hämtad från: <https://www.regionorebrolan.se/sv/uso/Patientinformation/Kliniker-och-enheter/Laboratoriemedicinska-kliniken/Nationella-referenslaboratoriet-for-Patogena-Neisseria/>

Antibiotikabehandling av vuxna med samhällsförvärd akut bakteriell meningit

Inledning

Det vetenskapliga underlaget för preparatval och dosering av antibiotika vid ABM är förhållandevis ofullständigt. Det finns endast ett fåtal äldre randomiserade studier med jämförelse av olika preparat varav flertalet dessutom är utförda på barn (1, 2). Till stor del grundar sig därför etablerade behandlingsrekommendationer på klinisk erfarenhet och på data från fallserier, kvalitetsregister och djurstudier. Till stöd finns också kunskaperna om nervsystemets fysiologi där likvorcirkulationen och blod-hjärn/likvor-barriärerna spelar en avgörande roll för antibiotikas farmakologi vid CNS-infektioner.

Fysiologi och farmakologi i CNS

Preparatval och doseringar av antibiotika vid bakteriella CNS-infektioner skiljer sig från vad som gäller vid infektioner i flertalet andra lokaler. Detta har sin grund i de speciella fysiologiska förhållanden som påverkar farmakokinetiken vid infektioner i CNS (3).

Den kemiska barriärfunktionen mellan blodbanan och CNS utgörs av "tight junctions" i epitelet i plexus choroideus (blod-likvorbarriären) samt i hjärnans kapillärer (blod-hjärnbarriären). Det finns däremot ingen barriär mellan hjärnans extracellulära rum och likvor, varför utbytet av lösta ämnen här sker fritt genom diffusion.

Den totala mängden likvor hos en ung vuxen är ca 140 mL. Varje dygn bildas ca 600 mL likvor vilket innebär att vätskan omsätts ca 4–5 gånger per dygn. Hos äldre är volymen större och omsättningshastigheten lägre, ca 3–4 gånger per dygn. Huvuddelen av likvor, ca $\frac{2}{3}$, bildas som ett ultrafiltrat i plexus choroideus, medan återstående $\frac{1}{3}$ kommer från hjärnans och ryggmärgens extracellulära rum. Elimination av likvor sker via arachnoidala granulationer i större intrakraniella och spinala vener. De arachnoidala granulationerna fungerar som enkelriktade ventiler som utöver likvor även tillåter utgående passage av stora molekyler (som antibiotika) och bakterier. En av likvorcirkulationens centrala uppgifter är att transportera bort metabola restprodukter och toxiska ämnen från CNS. Funktionellt liknar likvorcirkulationen lymfflödet inom andra organ; molekyler som diffunderar från hjärnan till likvor följer med likvorflödet och elimineras från CNS via de arachnoidala granulationerna.

Blod-hjärn- och blod-likvorbarriärerna begränsar permeabiliteten för flertalet antibiotika. De fysiokemiska egenskaper som spelar störst roll för farmakas penetration till CNS är lipidlöslighet, molekylvikt samt grad av bindning till plasmaproteiner. Hög lipidlöslighet gynnar passage till CNS men eftersom mycket hög lipidlöslighet är förenad med hög proteinbindning samt ökad bindning till lipidmembraner är måttlig lipidlöslighet det som i praktiken medför högst koncentration i likvor. Blod-likvor- och blod-hjärnbarriärerna blir mer permeabla i samband med inflammation. Akut inflammation hämmar även återupptaget av likvor. Dessa båda mekanismer samverkar för ökad CNS-koncentration av framförallt hydrofila antibiotika vid förekomst av inflammerade meninger. Under antibiotikabehandling av ABM sker en successiv normalisering av blod-likvor- och blod-hjärnbarriärerna och denna process påskyndas vid samtidig behandling med kortison. Likvor har tack vare barriären mot blodbanan ett lågt innehåll av immunglobuliner och komplementfaktorer. I samband med bakterieinvasion av meningerna rekryteras neutrofila granulocyter till likvor men deras bakterieavdödande kapacitet är begränsad främst på grund av den låga halten av opsoniserande antikroppar och komplement. Det svaga lokala immunförsvaret i CNS har konsekvenser för dosering av antibiotika vid meningit. För att uppnå maximal baktericid effekt bör koncentrationen av betalaktamantibiotika i

cerebrospinalvätskan (csv) sannolikt ligga över MIC under hela behandlingsperioden, vilket tillsammans med transportproblemet över blod-likvorbarriären motiverar höga och täta antibiotikadoser under hela behandlingstiden.

Betalaktamantibiotika är relativt hydrofila ämnen som uppvisar en måttlig penetration till csv. För de betalaktamantibiotika som rekommenderas vid meningit är arean under koncentrationskurvan i csv i förhållande till serum ($AUC_{\text{csv}}/AUC_{\text{serum}}$) 0,02–0,2 vid icke inflammerade meninger medan högre värden, 0,17–0,4, ses i samband med meningeal inflammation (3). Betalaktamantibiotikas koncentrationskurva i csv har en mer ”dämpad” profil jämfört med i serum; toppvärdet är lägre och stig- och fallhastigheterna långsammare. Att betalaktamantibiotika trots begränsad penetration har en dominerande plats vid behandlingen av CNS-infektioner förklaras främst av deras låga toxicitet vilket medger tillräckligt hög systemisk dosering för att uppnå adekvata koncentrationer i csv. Bensylpenicillin, ampicillin, cefotaxim och meropenem är de preparat som företrädesvis används i Sverige. Internationellt är ceftriaxon ett ofta använt preparat.

Fluorokinoloner har optimal lipidlöslighet och mycket god CNS-penetration med $AUC_{\text{csv}}/AUC_{\text{serum}}$ 0,3–0,7 (3). Passagen till csv påverkas endast måttligt av meningeal inflammation. Moxifloxacin och levofloxacin uppvisar förhållandevis låga MIC-värden för flertalet förekommande bakterier vid ABM inklusive *L. monocytogenes*. Det saknas kontrollerade kliniska studier till stöd för användning av kinoloner vid ABM varför vi tills vidare endast kan rekommendera kinolon som tilläggsbehandling vid Listeriameningit, vid terapivikt på andra preparat samt till individer med allvarlig överkänslighet mot betalaktamantibiotika.

Linezolid har mycket god CNS-penetration vid såväl intakta som inflammerade meninger, $AUC_{\text{csv}}/AUC_{\text{serum}}$ anges till 0,9. Preparatet har relativt låga MIC-värden mot flera gram-positiva bakterier men som för många nyare preparat saknas jämförande studier för behandling av ABM. Det finns dock flera publicerade fallserier som beskriver gynnsamma behandlingsresultat vid framförallt meningit efter neurokirurgi orsakad av meticillinresistenta *S. aureus* (MRSA) (4).

Vancomycin har begränsad CNS-penetration av samma storleksordning som flertalet betalaktamantibiotika men toxicitetsproblem begränsar möjligheterna till doshöjning varför det finns risk för subterapeutiska csv-koncentrationer, särskilt senare i behandlingen då blod-likvorbarriären normaliserats. Djurexperimentellt har man visat att samtidig kortisonmedicinering, genom påskyndad normalisering av blod-likvorbarriären, medför sämre CNS-penetration av vancomycin vid experimentell meningit (5). En aktuell sammanställning av de kliniska studier som undersökt penetrationen av vancomycin till likvor vid ABM har visat varierande resultat med mycket olika penetrationsgrad och utan säker korrelation mellan uppnådda csv-koncentrationer och behandlingsresultat (6). Vancomycin har dock en beprövad ställning som kompletterande antibiotikum i empirisk behandling i situationer med förhöjd risk för resistenta pneumokocker (smitta i högendemiska länder) samt som en del av behandlingen vid allvarlig överkänslighet mot betalaktamantibiotika. Vid neurokirurgisk meningit orsakad av t.ex. koagulasnegativa stafylokocker (KNS) kan den lokala vancomycinkoncentrationen optimeras genom tillförsel via intraventrikulärt dränage.

Aminoglykosider uppvisar CNS-penetration av samma storleksordning som flertalet betalaktamantibiotika, men nefro- och ototoxictet begränsar möjligheten att kompensera den låga barriärpassagen med doshöjning. Vissa riktlinjer rekommenderar aminoglykosid i tillägg till betalaktamantibiotika vid meningit orsakad av *L. monocytogenes*, men denna regim har inte visat bättre resultat än vid singelbehandling med betalaktamantibiotika (7). Vi rekommenderar inte aminoglykosider vid behandling av samhällsförvärd ABM men

preparaten kan möjligen vara av värde vid behandling av vårdrelaterade CNS-infektioner med resistenta gramnegativa bakterier.

Rifampicin är en stor molekyl som trots hög lipidlöslighet har moderat penetration till likvor; AUC_{CSV}/AUC_{SERUM} ca 0,2. Penetrationsgraden påverkas inte av meningeal inflammation. Rifampicin uppvisar låga MIC-värden för flertalet gram-positiva bakterier och kan övervägas som tilläggspreparat vid behandling av höggradigt resistenta *S. pneumoniae* samt mot *S. aureus*.

Trimetoprim/Sulfametoxazol. Båda beståndsdelarna är små lipofila molekyler som uppvisar relativt hög likvorpenetration. Preparatet har mycket låg MIC för *L. monocytogenes* och är ett alternativ för tilläggsbehandling vid listeriameningit.

Kloramfenikol är en liten molekyl med måttligt hög lipidlöslighet och mycket god CNS-penetration. På grund av ogynnsam biverkningsprofil samt sämre behandlingsresultat jämfört med cefalosporiner (8) har kloramfenikol inte ingått bland rekommenderade förstahandspreparat vid ABM på flera år. Preparatet finns heller inte längre att tillgå i Sverige.

Empirisk antibiotikabehandling

Den empiriska behandlingen av ABM måste ha en bred antimikrobiell täckning med effekt mot alla rimligt tänkbara agens. Samtidigt måste antibiotikavalet ha en gynnsam säkerhetsprofil med små biverkningsrisker och regimen måste slutligen vara så enkel som möjligt; antibiotika skall finnas snabbt tillgängligt och läkare och personal bör ha vana vid att använda preparaten. Se tabell 1.

För att möta kravet på fullgod antibakteriell effekt bör preparatval om möjligt grundas på aktuella lokala data om det etiologiska spektrumet vid ABM och förekomsten av antimikrobiell resistens. I Sverige har vi gott stöd av Infektionsläkarföreningens meningitregister som i nuläget omfattar närmare 1000 fall av ABM hos vuxna sedan 2008. I tabell 2 redovisas simulerade utfall vid olika val av empirisk antibiotikaregim grundat på de förekommande bakteriernas förväntade antibiotikakänslighet.

Cefotaxim och meropenem har båda dokumenterat god och sannolikt likvärdig effekt vid ABM orsakad av bland andra *S. pneumoniae* (icke cefalosporinresistenta stammar), *N. meningitidis*, *H. influenzae* samt flertalet Enterobacterales (9, 10). Ampicillin har också aktivitet mot flertalet patogener som förekommer vid ABM men monoterapi med ampicillin rekommenderas inte som empirisk behandling, framförallt på grund av förekomsten av penicillinresistens hos *S. pneumoniae*, *H. influenzae* och *S. aureus*.

Cefotaxim saknar effekt mot *L. monocytogenes* medan såväl meropenem som ampicillin har god aktivitet mot Listeria.

Tabell 1. Rekommendationer för empirisk antibiotikabehandling av ABM hos vuxna (Faktaruta 7)

<p>Samhällsförvärd ABM (ej immunosupprimerad, ej utlandsresa): cefotaxim 3 g x 4 + ampicillin 3 g x 4 (AII) <i>alternativt</i> meropenem 2 g x 3 (AII)</p> <p>ABM hos immunosupprimerad patient¹: meropenem 2 g x 3 (BIII)</p> <p>ABM efter vistelse (inom 6 månader) i land med hög förekomst av resistent <i>S. pneumoniae</i>²: cefotaxim 3 g x 4 + ampicillin 3 g x 4 <i>alternativt</i> meropenem 2 g x 3</p> <p><i>tillsammans med</i> linezolid 600 mg x 2 <i>eller</i> vancomycin 15 mg/kg x 3³ (AIII)</p> <p>ABM hos patient med allvarlig överkänslighet⁴ mot betalaktamantibiotika moxifloxacin 400 mg x 1 <i>alternativt</i> levofloxacin 500 mg x 2 (BIII)</p> <p><i>tillsammans med</i> linezolid 600 mg x 2 <i>eller</i> vancomycin 15 mg/kg x 3³ (BIII)</p>
<p>¹För immunosupprimerad patient skall den empiriska behandlingen ha god effekt mot <i>P. aeruginosa</i>.</p> <p>²Regioner med dokumenterat hög förekomst av <i>S. pneumoniae</i> med nedsatt känslighet för penicillin och cefalosporin: Södra och östra Europa, de amerikanska kontinenterna, mellanöstern, Afrika, Asien [34].</p> <p>³Vid ABM bör vancomycinbehandling alltid inledas med laddningsdos (30 mg/kg).</p> <p>⁴I detta sammanhang definieras allvarlig överkänslighetsreaktion som anafylaktisk chock, bronkospasm, Quinckeödem eller mukokutant syndrom. Isolerat erytem utgör inte kontraindikation mot betalaktamantibiotika men man bör överväga att välja preparat från annan subgrupp (penicillin, cefalosporin, karbapenem).</p>

Tabell 2. Simulerat utfall vid olika initial antibiotikabehandling av akut bakteriell meningit. Baserat på data från Infektionsläkarföreningens kvalitetsregister under åren 2008–2016. Antal patienter med hypotetiskt effektiv behandling för respektive antibiotikaregim per totalt antal patienter med respektive agens.

Etiologi	cefotaxim + ampicillin	meropenem	cefotaxim	ampicillin
<i>S. pneumoniae</i> MIC pc ≤0,06	481/481	481/481	481/481	481/481
<i>S. pneumoniae</i> MIC pc >0,06	22/22	22/22	22/22	0/22
<i>N. meningitidis</i>	101/101	101/101	101/101	101/101
<i>L. monocytogenes</i>	51/51	51/51	0/51	51/51
<i>H. influenzae</i> ¹	51/51	51/51	51/51	36/51
<i>S. aureus</i>	31/31	31/31	31/31	0/31
Betahemolyserande streptokocker	49/49	49/49	49/49	49/49
Enterobacterales	23/23	23/23	23/23	0/23
Alfastreptokocker	33/33	33/33	33/33	33/33
Annat specificerat agens	19/20	16/20	15/20	19/20
Totalt	861/862 ²	858/862 ²	806/862 ²	770/862 ²
Total andel behandlingssvikt (%)	0,12 %	0,46 %	6,50 %	10,7 %

¹Beräknat på 30 % betalaktamasproducerande stammar

²101 patienter har utslutits ur simuleringen på grund av att agens inte kunde identifieras

Val av empirisk antibiotikabehandling vid samhällsförvärd ABM hos immunokompetent person

Arbetsgruppens bedömning är att vid ABM utan särskilda riskfaktorer utgör kombinationen cefotaxim + ampicillin respektive meropenem som monoterapi likvärdiga behandlingsalternativ. Data från det nationella meningitregistret visar en successiv förändring av praxis under den senaste tio åren där användningen av meropenem har ökat och nu används i lika stor omfattning som kombinationen cefotaxim + ampicillin.

I vissa riktlinjer rekommenderas empirisk täckning för *L. monocytogenes* endast för personer äldre än 50 år samt till immunsupprimerade (11, 12). I Sverige har vi, huvudsakligen för att förenkla den initiala handläggningen, valt att rekommendera empirisk Listeriatäckning till vuxna i alla åldersgrupper. Att meropenem till skillnad från de båda andra preparaten doseras med 8-timmarsintervall har sin förklaring i flera samverkande faktorer; meropenem har högre penetrationsgrad till CNS, längre terminal halveringstid samt generellt lägre MIC-nivåer för merparten av potentiellt förekommande bakterier.

Val av empirisk behandling till individ med uttalad immundefekt

Vid granulocytopeni eller annan uttalad immundefekt (t.ex. hematologisk malignitet, organtransplantation eller kraftig immunhämmande medicinering) finns det en ökad risk för meningit orsakad av *P. aeruginosa*. Detsamma gäller vid känd kolonisation med pseudomonas. Till dessa patientgrupper rekommenderar vi meropenem som empirisk behandling.

Val av empirisk behandling till individ med allvarlig överkänslighet

För att motivera avsteg från standardbehandling krävs anamnestiska uppgifter om allvarlig överkänslighetsreaktion vilket innefattar anafylaktisk chock, bronkospasm, angioödem eller mukokutant syndrom men inte erytem som enda allergiska manifestation. Vid allvarlig överkänslighet mot betalaktamantibiotika rekommenderas moxifloxacin i kombination med

vancomycin eller linezolid. Moxifloxacin har hög CNS-penetration och god in vitro-effekt mot de vanligaste bakterierna men på grund av bristande klinisk dokumentation för behandling av ABM bör moxifloxacin inte ges som singelbehandling. Genom att kombinera med vancomycin eller linezolid uppnås en högre säkerhet i att behandlingen ger fullgod effekt mot *S. pneumoniae* och andra gram-positiva bakterier.

Vid mindre allvarlig allergi (isolerat erytem) ges preparat från annan grupp av betalaktamantibiotika (meropenem vid cefalosporin- eller penicillinallergi och vice versa).

Tabell 3. Tre steg i antibiotikabehandling av samhällsförvärd akut bakteriell meningit hos vuxna (Faktaruta 8)

1. Initial empirisk behandling ¹	2. Riktad behandling efter artbestämning ¹ (PCR)	3. Riktad behandling efter resistensbestämning (odling)
cefotaxim + ampicillin eller meropenem	<i>S. pneumoniae</i> cefotaxim	Enligt tabell 4 och med hänsyn till resistensbesked
	<i>N. meningitidis</i> cefotaxim	
	<i>H. influenzae</i> cefotaxim	
	<i>L. monocytogenes</i> ampicillin + trim/sulfa alt. moxifloxacin	
	Enterobacterales cefotaxim	
	<i>P. aeruginosa</i> meropenem	
	<i>S. aureus</i> cefotaxim/cefuroxim + linezolid	
	<i>S. pyogenes</i> PcG	
	<i>S. agalactiae</i> PcG	

¹Modifieras med hänsyn till riskfaktorer (utlandsvistelse, immunsuppression, anafylaxi) enligt tabell 1

Fortsatt behandling vid fastställd etiologi

Streptococcus pneumoniae

Bensylpenicillin är förstahandspreparat vid behandling av känsliga stammar tillhörande vildtypspopulationen (Oxacillinzon ≥ 20 mm, dvs. MIC $\leq 0,06$ mg/l) (**AII**). Vid resistens mot penicillin (Oxacillinzon < 20 mm dvs. MIC $> 0,06$ mg/l) rekommenderas cefotaxim (**AIII**). Vid nedsatt känslighet mot cefalosporiner (MIC $> 0,5$ mg/l) rekommenderas kombinationsbehandling med cefotaxim alternativt meropenem tillsammans med vancomycin (**AIII**). Med utgångspunkt från djurexperimentella studier kan man vid resistens mot penicillin och cefalosporin överväga att lägga till rifampicin (trippelbehandling) (13) (**BIII**).

På grund av begränsad passage över blod-likvorbarriären är det av stor vikt att vancomycin ges i tillräckligt hög dos; laddningsdos 30 mg/kg och därefter 15 mg/kg x 3–4, och att man justerar doseringen utifrån koncentrationsbestämningar där man bör eftersträva att ligga högt inom referensintervallet (**BIII**). Hos patienter med ventrikeldränage kan vancomycin tillföras intraventrikulärt (se avsnittet om meningit efter neurokirurgi, sida 110).

Linezolid är ett alternativ som kan prövas som tilläggsbehandling vid pneumokockmeningit med nedsatt känslighet för cefalosporiner samt då annan terapi misslyckats (14, 15).

Moxifloxacin har bra CNS-penetration och hög aktivitet *in vitro* mot *S. pneumoniae*. Trots avsaknad av kliniska studier är moxifloxacin ytterligare ett alternativ vid terapivikt med förstahandspreparat mot pneumokockmeningit.

Neisseria meningitidis

Bensylpenicillin är förstahandsmedel för behandling av stammar med full känslighet för penicillin (**AI**) men cefotaxim skall alltid användas tills resistensmönstret är känt (**AI**).

Av invasiva isolat av *N. meningitidis* i Sverige 2011-2019 uppvisade 80 % full känslighet mot penicillin G (16).

Enstaka betalaktamasproducerande stammar med höggradig penicillinresistens har också beskrivits, dock inte 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 (**BIII**). Fluorokinolonerna moxifloxacin och ciprofloxacin uppvisar hög aktivitet *in vitro* mot *N. meningitidis* och har mycket god CNS-penetration men det saknas kontrollerade studier av deras kliniska effekt vid ABM. Vid allvarlig penicillinallergi rekommenderar arbetsgruppen monoterapi med moxifloxacin eller ciprofloxacin (**BIII**).

Haemophilus influenzae

Cefotaxim rekommenderas som förstahandsalternativ vid definitiv behandling av *H. influenzae*-meningit. Effekten av ampicillin vid *H. influenzae*-meningit är osäker och kliniska brytpunkter saknas

Listeria monocytogenes

Det saknas jämförande kliniska studier mellan olika behandlingsregimer vid Listeriameningit. Ampicillin rekommenderas allmänt som förstahandspreparat (**AII**). Penicilliner har en långsam baktericid effekt mot *L. monocytogenes* vilket är motivet för att man ofta rekommenderar tilläggsbehandling med antibiotika med andra verkningsmekanismer. I en liten retrospektiv studie har ampicillin i kombination med trimetoprim-sulfamethoxazol visat färre behandlingsmisslyckanden och neurologiska resttillstånd jämfört med en kombination av ampicillin och aminoglykosid (17). Behandling med enbart trimetoprim-sulfamethoxazol uppvisar också baktericid effekt mot *L. monocytogenes* och har framhållits som ett alternativ vid svår penicillinallergi (**BIII**). Gruppens bedömning är att man vid behandling av Listeriameningit i första hand bör kombinera ampicillin med trimetoprim-sulfamethoxazol (**BIII**). Moxifloxacin uppvisar snabb och effektiv avdödning av *L. monocytogenes* *in vitro* och i djurförsök (18, 19). Preparatet har mycket bra CNS-penetration, är aktivt mot intracellulära bakterier och har en gynnsam biverkningsprofil. Levofloxacin har motsvarande gynnsamma farmakokinetiska och farmakodynamiska egenskaper och det finns en rapport med god effekt vid behandling av Listeriameningit (20). Det saknas dock kliniska studier av kinolonbehandling vid Listeriameningit varför kombinationen ampicillin + kinolon bör vara ett andrahandsalternativ (**BIII**). Aminoglykosid är ett äldre alternativ för tilläggsbehandling som har stöd i djurexperimentella studier (21). En retrospektiv klinisk studie kunde dock inte påvisa någon överlevnadsvinst vid tilläggsbehandling med aminoglykosid vid listerios (22). Vår slutsats blir därför att avråda från användning av aminoglykosid som tilläggsbehandling vid Listeriameningit (**DIII**). Meropenem uppvisar god aktivitet *in vitro* mot *L. monocytogenes* vilket stöder vår rekommendation att använda preparatet i den empiriska behandlingen av ABM.

Staphylococcus aureus

Samhällsförvärd ABM med *S. aureus* är ofta associerad med annat primärt infektionfokus, till exempel endokardit (med eller utan cerebral abscess), pneumoni eller spondylodiskit med epiduralabscess (23). Flertalet internationella riktlinjer rekommenderar isoxasolympenicillin då meningiten orsakas av meticillinkänsliga stammar (11, 12, 24). Isoxasolympenicilliner har dock hög proteinbindningsgrad vilket försvårar deras penetration till CNS och det finns data som talar för otillräckliga csv-koncentrationer med risk för behandlingssvikt vid meningit (25). Mot denna bakgrund har den skandinaviska traditionen varit att ge cefuroxim eller cefotaxim som har bättre CNS-penetration än isoxasolympenicillin

(BIII). Å andra sidan uppvisar cefalosporiner signifikant högre MIC-värden för *S. aureus* jämfört med kloxacillin (26) och det måste sammantaget betraktas som osäkert vilket av dessa preparat som medför störst chans till framgångsrik behandling. Vi menar också att den rådande osäkerheten om olika betalaktamantibiotikas effektivitet vid *S. aureus*-meningit motiverar tilläggsbehandling med antibiotikum från en annan preparatgrupp. Linezolid har visat goda resultat vid behandling av CNS-infektioner orsakade av MRSA och KNS och det är arbetsgruppens uppfattning att tilläggsbehandling med linezolid bör övervägas även vid meningit orsakad av meticillinkänsliga *S. aureus* **(BIII)**. Vid meningit orsakad av MRSA rekommenderas linezolid eller vancomycin i kombination med rifampicin (4, 27, 28). **(BIII)**.

Enterobacterales samt *Pseudomonas aeruginosa*

Cefotaxim rekommenderas som förstahandspreparat vid behandling av känsliga stammar av *E. coli*, *K. pneumoniae* och andra Enterobacterales **(AII)** (29, 30). För behandling av känsliga stammar av *P. aeruginosa* rekommenderas ceftazidim **(AII)** eller meropenem **(AIII)** (31). Vid behandling av ESBL-bildande Enterobacterales rekommenderas meropenem **(AIII)**.

Den kliniska erfarenheten av behandling med kinoloner som levofloxacin och ciprofloxacin är fortfarande mycket begränsad. Deras farmakologiska egenskaper och djurexperimentella data talar dock för att kinoloner är användbara vid behandling av meningit orsakad av gramnegativa bakterier. Kinoloner utgör inte förstahandsalternativ men kan användas vid allvarlig allergi mot betalaktamantibiotika **(BIII)**. Kinoloner kan även utgöra ett behandlingsalternativ vid multiresistens samt vid behandlingssvikt på annan behandling **(BIII)**. Aminoglykosider har dålig penetration till CNS och bör därför inte användas vid behandling av gramnegativ meningit **(DII)** annat än som intraventrikulär administration vid neurokirurgisk meningit (se separat kapitel, sida 110–111).

Streptococcus pyogenes och *agalactiae*

Bensylpenicillin är förstahandspreparat vid behandling av *S. pyogenes* (benämns även Grupp A streptokock) och *S. agalactiae* (benämns även grupp B streptokock) **(AIII)**.

Behandlingstider vid ABM

Kunskapsunderlaget för rekommendationer om behandlingstider vid ABM hos vuxna är svagt. Det har på senare år genomförts ett antal studier på förkortade behandlingstider men deras relevans för ABM hos vuxna i Sverige är osäker då flertalet av dessa har genomförts på barn i låginkomstländer. Behandling med en enstaka dos av ceftriaxon till barn med meningokockmeningit i Niger visade behandlingsresultat i paritet med konventionella behandlingstider (32). I en metaanalys av pediatrik meningit fann man ingen skillnad mellan korta (4–7 dagar) och långa (7–14 dagar) antibiotikakurer vid bakteriell meningit med olika agens (33).

I en senare dubbelblind randomiserad studie i Bangladesh, Egypten, Malawi, Pakistan och Vietnam drogs slutsatsen att antibiotika kan avbrytas hos barn som är stabila vid dag 5 vid behandling med ceftriaxon (34).

I likhet med de flesta riktlinjer har vi valt att stå fast vid de äldre, huvudsakligen erfarenhetsbaserade rekommendationerna för behandlingstider hos vuxna: *S. pneumoniae* 10–14 dagar, *N. meningitidis* 7 dagar, *H. influenzae* 10 dagar, *L. monocytogenes* 14–21 dagar, *S. aureus* 14–21 dagar, beta-hemolyserande streptokocker grupp A 14–21 dagar, gramnegativa enterobakterier 21 dagar **(AII-III)**.

Tabell 4. Rekommenderad antibiotikabehandling efter etiologisk diagnos och resistensbesked (Faktaruta 9).

Bakterie	Standardterapi Förstahandsval	Alternativ terapi	Beh. tid (dagar ⁴)
<i>S. pneumoniae</i>			10–14
a) Vildtyp, oxa-zon ≥ 20 mm	penicillin G		
b) Ej vildtyp, oxa-zon < 20 mm, dvs penicillin G, MIC $> 0,06$ mg/l	cefotaxim ¹	meropenem	
cefotaxim MIC $\geq 0,5$ mg/l	meropenem ² \pm linezolid alt. vancomycin \pm rifampicin	moxifloxacin ³ \pm linezolid alt. vancomycin \pm rifampicin	
<i>N. meningitidis</i>	penicillin G	cefotaxim ¹	7
<i>H. influenzae</i>	cefotaxim ¹	ampicillin (om betalaktamas-negativ stam)	10
<i>L. monocytogenes</i>	ampicillin + trim/sulfa alt. moxifloxacin	meropenem + trim/sulfa alt. moxifloxacin	14–21
Enterobacterales (beroende på resistensmönster)	cefotaxim ¹ ceftazidim meropenem	ciprofloxacin	21
<i>P. aeruginosa</i>	ceftazidim meropenem	enligt resistensmönster	21
<i>S. aureus</i>			14–21
Meticillinkänslig	cefuroxim alt. cefotaxim ¹ + linezolid	kloxacillin + linezolid	
Meticillinresistent	linezolid + rifampicin	vancomycin + rifampicin	
<i>S. pyogenes</i> (GAS)	penicillin G	ampicillin alt. cefotaxim ¹	14–21
<i>S. agalactiae</i> (GBS)	penicillin G	ampicillin alt. cefotaxim ¹	14–21

¹Cefotaxim kan på alla ställen ersättas av ceftriaxon. ²Betalaktamantibiotikum väljs med utgångspunkt från resistensmönster. ³Vid samtidig behandling med rifampicin bör moxifloxacin på grund av ökad elimination ges i dosen 600 mg x 1. ⁴Avser okomplicerat vårdförlopp.

Doser och doseringsintervall

Det saknas kontrollerade studier med jämförelse av olika doseringsalternativ. Dosstorlek för olika antibiotika grundar sig huvudsakligen på allmän kunskap om de olika preparatens farmakologiska egenskaper och framförallt på deras förmåga att passera blod-likvorbarriären. Eftersom betalaktamantibiotika uppvisar tidsberoende bakterieavdödning måste adekvata csv-koncentrationer upprätthållas under hela doscykeln men det är på det hela taget okänt vilka doseringsintervall som ger optimal bakterieavdödande effekt. Merparten

av den dokumenterade erfarenheten av cefotaxim baseras på 4 doser/dygn medan meropenem i flertalet studier har doserats 3 gånger per dygn. Med hänsyn till att betalaktamantibiotika (gäller ej meropenem) saknar postantibiotisk effekt och att det kan ta viss tid innan antibiotikakoncentrationerna i csv byggt upp torde korta doseringsintervall vara av störst betydelse under de inledande behandlingsdygnet.

Tabell 5. Intravenösa antibiotikadoser (vuxna personer, normal njurfunktion (Faktaruta 10)).

penicillin	3 g x 4
ampicillin	3 g x 4
kloxacillin	3 g x 4
cefotaxim	3 g x 4
ceftriaxon ¹	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	laddningsdos 30 mg/kg och därefter 15 mg/kg x 3–4 ²
moxifloxacin	400 mg x 1
levofloxacin	500 mg x 2
linezolid	600 mg x 2
rifampicin	600 mg x 1
trimetoprim-sulfametoxazol	20 mL x 2 (320mg/1600mg x 2)

¹Ceftriaxon kan betraktas som ett likvärdigt alternativ till cefotaxim.

²Dosjustering med utgångspunkt från serumkoncentration av vancomycin.

Referenser

1. Lebel MH, Hoyt MJ, McCracken GH, Jr. Comparative efficacy of ceftriaxone and cefuroxime for treatment of bacterial meningitis. *The Journal of pediatrics*. 1989;114:1049-54.
2. Peltola H, Anttila M, Renkonen OV. Randomised comparison of chloramphenicol, ampicillin, cefotaxime, and ceftriaxone for childhood bacterial meningitis. Finnish Study Group. *Lancet*. 1989;1:1281-7.
3. Nau R, Sorgel F, Eiffert H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clinical microbiology reviews*. 2010;23:858-83.
4. Sipahi OR, Bardak-Ozdemir S, Turhan T, et al. Vancomycin versus linezolid in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2013;14:357-62.
5. Paris MM, Hickey SM, Uscher MI, et al. Effect of dexamethasone on therapy of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1994;38:1320-4.
6. Beach JE, Perrott J, Turgeon RD, et al. Penetration of Vancomycin into the Cerebrospinal Fluid: A Systematic Review. *Clinical pharmacokinetics*. 2017;56:1479-90.
7. Mitja O, Pigrau C, Ruiz I, et al. Predictors of mortality and impact of aminoglycosides on outcome in listeriosis in a retrospective cohort study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2009;64:416-23.
8. Eliakim-Raz N, Lador A, Leibovici-Weissman Y, et al. Efficacy and safety of chloramphenicol: joining the revival of old antibiotics? Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2015;70:979-96.
9. Schmutzhard E, Williams KJ, Vukmirovits G, et al. A randomised comparison of meropenem with cefotaxime or ceftriaxone for the treatment of bacterial meningitis in adults. Meropenem Meningitis Study Group. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1995;36 Suppl A:85-97.
10. Odio CM, Puig JR, Feris JM, 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. *The Pediatric infectious disease journal*. 1999;18:581-90.
11. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2016;22 Suppl 3:S37-62.
12. McGill F, Heyderman RS, Michael BD, et al. The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. *The Journal of infection*. 2016;72:405-38.
13. Hameed N, Tunkel AR. Treatment of Drug-resistant Pneumococcal Meningitis. *Current infectious disease reports*. 2010;12:274-81.
14. Cottagnoud P, Gerber CM, Acosta F, et al. Linezolid against penicillin-sensitive and -resistant pneumococci in the rabbit meningitis model. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2000;46:981-5.
15. Faella F, Pagliano P, Fusco U, et al. Combined treatment with ceftriaxone and linezolid of pneumococcal meningitis: a case series including penicillin-resistant strains. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2006;12:391-4.
16. Folkhälsomyndigheten. Meningokockinfektion – invasiv [internet]. Stockholm; [citerad 2021-02-23] Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistik-a-o/sjukdomsstatistik/meningokockinfektion-invasiv/>
17. Merle-Melet M, Dossou-Gbete L, Maurer P, et al. Is amoxicillin-cotrimoxazole the most appropriate antibiotic regimen for listeria meningoencephalitis? Review of 22 cases and the literature. *The Journal of infection*. 1996;33:79-85
18. Grayo S, Join-Lambert O, Desroches MC, et al. Comparison of the in vitro efficacies of moxifloxacin and amoxicillin against *Listeria monocytogenes*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2008;52:1697-702.
19. Pupo I, Lepe JA, Smani Y, et al. Comparison of the in vitro activity of ampicillin and moxifloxacin against *Listeria monocytogenes* at achievable concentrations in the central nervous system. *Journal of medical microbiology*. 2017;66:713-20.
20. Viale P, Furlanut M, Cristini F, et al. Major role of levofloxacin in the treatment of a case of *Listeria monocytogenes* meningitis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;58:137-9
21. Scheld WM, Fletcher DD, Fink FN, et al. Response to therapy in an experimental rabbit model of meningitis due to *Listeria monocytogenes*. *The Journal of infectious diseases*. 1979;140:287-94.
22. Mitja O, Pigrau C, Ruiz I, et al. Predictors of mortality and impact of on outcome in listeriosis in a retrospective cohort study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2009;64:416-23.

23. Brouwer MC, Keizerweerd GD, De Gans J, et al. Community acquired Staphylococcus aureus meningitis in adults. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2009;41:375-7.
24. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;39:1267-84.
25. Chew R, Woods ML. Flucloxacillin does not achieve therapeutic cerebrospinal fluid levels against methicillin-sensitive Staphylococcus aureus in adults: A case report and review of the literature. *International journal of antimicrobial agents*. 2016;47:229-31.
26. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) [accessed 1 september 2018]. <http://www.eucast.org/>
27. Kessler AT, Kourtis AP. Treatment of meningitis caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus with linezolid. *Infection*. 2007;35:271-4.
28. Cabellos C, Garrigos C, Taberner F, et al. Experimental study of the efficacy of linezolid alone and in combinations against experimental meningitis due to Staphylococcus aureus strains with decreased susceptibility to beta-lactams and glycopeptides. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2014;20:563-8.
29. Cherubin CE, Corrado ML, Nair SR, et al. Treatment of gram-negative bacillary meningitis: role of the new cephalosporin antibiotics. *Reviews of infectious diseases*. 1982;4 Suppl:S453-64.
30. LeFrock JL, Molavi A, Smith B, et al. Effectiveness of cefotaxime in gram-negative meningitis. *Neurosurgery*. 1984;15:679-82.
31. Fong IW, Tomkins KB. Review of Pseudomonas aeruginosa meningitis with special emphasis on treatment with ceftazidime. *Reviews of infectious diseases*. 1985;7:604-12.
32. Nathan N, Borel T, Djibo A, et al. Ceftriaxone as effective as long-acting chloramphenicol in short-course treatment of meningococcal meningitis during epidemics: a randomised non-inferiority study. *Lancet*. 2005;366:308-13.
33. Karageorgopoulos DE, Valkimadi PE, Kapaskelis A, et al. Short versus long duration of antibiotic therapy for bacterial meningitis: a meta-analysis of randomised controlled trials in children. *Archives of disease in childhood*. 2009;94:607-14.
34. Molyneux E, Nizami SQ, Saha S, et al. 5 versus 10 days of treatment with ceftriaxone for bacterial meningitis in children: a double-blind randomised equivalence study. *Lancet*. 2011;377:1837-45.

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 (ABM). I djurstudier kunde man tidigt visa att adjuvant behandling med kortikosteroid medförde dämpning av inflammationen i CNS och minskade neurologiska sekvele (1). 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 kortikosteroider 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 (2).

Den första stora randomiserade studien av 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 (3). Riskreduktionen var mest uttalad i gruppen med pneumokockmeningit där mortaliteten minskade från 34 till 14 % (RR 0,41, CI 0,19–0,86). Under 2000-talet har ytterligare fyra stora randomiserade kontrollerade dexametasonstudier publicerats (4–7). Samtliga studier genomfördes i låginkomstländer (Vietnam, Sydamerika samt 2 studier i Malawi). I ingen av dessa studier kunde man påvisa mortalitetsreduktion i totalmaterialen vid behandling med dexametason. 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 högre mortaliteten hos kortisonbehandlade 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 i så fall kan förklara den högre dödligheten. I den Malawiska studien av vuxna var 90 % av patienterna hivinfekterade och över en tredjedel hade påbörjat antibiotikabehandling innan första dosen dexametason. 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 från Sydamerika 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 metaanalys på individuella patientdata från samtliga fem nämnda studier publicerade på 2000-talet (Europa, Vietnam, Malawi x 2 och Sydamerika) har genomförts av van de Beek *et al.* (8). 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 antibiotika-dosen 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 sammanfattade att det för närvarande saknas vetenskapligt stöd för rutinmässig användning av adjuvant dexametason-behandling vid ABM.

Förhållandena i Sverige skiljer sig på flera väsentliga punkter från vad som gäller för stora delar av det material som låg till grund för den nämnda metaanalysen. I Sverige dominerar pneumokocker (drygt 50 %) som etiologi till ABM hos vuxna. Hivinfektion är förhållandevis ovanligt och patienterna med ABM diagnostiseras och behandlas tidigt i sjukdomsförloppet. Mortaliteten bland vuxna i Sverige har de senaste åren uppgått till ca 10 % vilket är lågt i ett internationellt perspektiv.

I en senare större metaanalys omfattande 25 studier av kortikosteroider vid ABM fann man att steroidbehandlade patienter uppvisade signifikant lägre mortalitet vid pneumokocketiologi (29,9 % mot 36,0 %) samt lägre risk för hörselnedsättning oavsett bakteriell etiologi (9). Man fann ingen ökning av allvarliga biverkningar. De positiva effekterna av kortikosteroider återfanns hos patienter i höginkomstländer medan man inte såg någon positiv effekt i låginkomstländer.

En nyligen publicerad retrospektiv svensk studie av 1740 fall av ABM hos vuxna baserad på det svenska meningitregistret ger ytterligare stöd för behandling med kortikosteroider i Sverige (10). Kortikosteroidbehandling var förenad med signifikant lägre mortalitet OR 0.57 (CI 0,40–0,81) och det fanns ingen skillnad i förekomsten av neurologiska sekvele. Vid analys av olika etiologi var mortalitetsreduktionen signifikant endast för *S. pneumoniae*. Justerad analys av totalmaterialet visade minskad dödlighet med steroidbehandling för gruppen med måttligt nedsatt medvetandenivå (Reaction Level Scale (RLS) 2–3) och en trend till lägre dödlighet hos komatösa patienter (RLS 4–8), medan det inte fanns någon signifikant effekt hos patienter utan medvetandepåverkan (RLS 1).

En potentiellt negativ effekt av tilläggsbehandling med dexametason är att skadan på blodlikvorbarriären läker snabbare och därmed försämras penetrationen av antibiotika från blodbanan till CNS. Detta skulle kunna 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 (11).

Preparatval och behandlingstid

Dexametason är det preparat som genom sin höga lipidlöslighet och härigenom goda penetration till CNS bedömts som mest lämpligt och också använts i flertalet kliniska studier. Betametason (Betapred®) är kemiskt närbesläktat med dexametason och uppvisar också mycket god penetration till CNS och har jämförbar antiinflammatorisk potens (12). Betametason är sedan länge standardpreparat för ödemreduktion i neurokirurgiska sammanhang. Med detta som utgångspunkt har betametason i Sverige kommit att ersätta dexametason som adjuvant kortikosteroid vid ABM. I den tidigare nämnda studien baserad på det svenska meningitregistret var betametason minst likvärdigt med dexametason (10). Den optimala behandlingstiden för kortikosteroider vid ABM är inte helt säkerställd. Det vetenskapliga stödet är störst för fyra dagars behandling. Hos barn med ABM såg man samma minskning av risken för hörselskada med två dagars behandling som med steroidbehandling under längre tid (2).

Rekommendation

Arbetsgruppens bedömning är att det finns starkt stöd för adjuvant behandling med kortikosteroider av vuxna med ABM i Sverige. Då några negativa effekter inte kunnat påvisas anser vi att kortikosteroid bör ges initialt till samtliga vuxna patienter med ABM oavsett sannolik etiologi (**AII**). Våra bedömningar är i överensstämmelse med nyligen publicerade internationella riktlinjer för handläggning av ABM (13, 14).

- **Indikation:**
Vid alla fall av ABM ska kortikosteroid ges samtidigt med första dosen antibiotika (**AII**).
- **Dosering:**
Betametason (Betapred®) 0,12 mg/kg x 4 iv (max 8 mg per dos) (**AII**).
Dexametason (Dexavit®) 0,15 mg/kg x 4 iv (max 10 mg per dos) (**AII**)
- **Behandlingstid:**
Grundrekommendationen är 4 dagar med utsättning utan nedtrappning (**AII**)
Steroidbehandlingen kan avslutas tidigare vid fynd av Listeria samt oavsett etiologi vid snabb klinisk förbättring (RLS 1, inga neurologiska symtom) (**BII**).

Referenser

1. Tauber MG, Khayam-Bashi H, Sande MA. Effects of ampicillin and corticosteroids on brain water content, cerebrospinal fluid pressure, and cerebrospinal fluid lactate levels in experimental pneumococcal meningitis. *The Journal of infectious diseases*. 1985;151:528-34.
2. McIntyre PB, Berkey CS, King SM, et al. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1997;278:925-31.
3. de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *The New England journal of medicine*. 2002;347:1549-56.
4. Molyneux EM, Walsh AL, Forsyth H, et al. Dexamethasone treatment in childhood bacterial meningitis in Malawi: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:211-8.
5. Nguyen TH, Tran TH, Thwaites G, et al. Dexamethasone in Vietnamese adolescents and adults with bacterial meningitis. *The New England journal of medicine*. 2007;357:2431-40.
6. Peltola H, Roine I, Fernandez J, et al. Adjuvant glycerol and/or dexamethasone to improve the outcomes of childhood bacterial meningitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;45:1277-86.
7. Scarborough M, Gordon SB, Whitty CJ, et al. Corticosteroids for bacterial meningitis in adults in sub-Saharan Africa. *The New England journal of medicine*. 2007;357:2441-50.
8. van de Beek D, Farrar JJ, de Gans J, et al. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. *The Lancet. Neurology*. 2010;9:254-63.
9. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;9:CD004405.
10. Glimaker M, Brink M, Naucler P, et al. Betamethasone and dexamethasone in adult community-acquired bacterial meningitis: a quality registry study from 1995 to 2014. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2016;22:814.e1-.e7.
11. Coyle PK. Glucocorticoids in central nervous system bacterial infection. *Archives of neurology*. 1999;56:796-801.
12. Trenque T, Lamiable D, Vistelle R, et al. Comparative pharmacokinetics of two diastereoisomers dexamethasone and betamethasone in plasma and cerebrospinal fluid in rabbits. *Fundamental & clinical pharmacology*. 1994;8:430-6.
13. van de Beek D, Cabellos C, Dzubova O, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2016;22 Suppl 3:S37-62.
14. McGill F, Heyderman RS, Michael BD, et al. The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. *The Journal of infection*. 2016;72:405-38.

Behandling av förhöjt intrakraniellt tryck vid akut bakteriell meningit

Patienter med akut bakteriell meningit (ABM) bör vårdas på intensivvårds-avdelning (IVA) på vida indikationer (Faktaruta 12). 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 (intracranial pressure =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 opåverkade patienter kan initialt vårdas på vanlig avdelning men täta kontroller avseende vakenhetsgrad, neurologiskt status, andning och cirkulation skall ske och om klinisk försämring sker bör 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 ≥ 12 är relaterat till en god prognos medan GCS < 8 indikerar hög mortalitet (1, 2). För RLS finns inga 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 medvetslösa patienter framförallt inriktats på att sänka ICP och vidmakthålla acceptabelt cerebralt perfusionstryck (cerebral perfusion pressure =CPP).

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 studier som kan ge otvetydig evidens för att specifik ICP-sänkande behandling minskar mortaliteten eller morbiditeten vid ABM. Fyra relativt små okontrollerade studier (6–9) och en större icke-randomiserad fall-kontrollstudie (10) indikerar dock sänkt mortalitet och morbiditet 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 försämrad jämfört med patienter med normalt ICP (7, 8, 10). Det enda tillförlitliga sättet att få reda på om en patient har högt ICP är att mäta det. Det lumbala spinala öppningstrycket bör alltid mätas i samband med initial LP och ger en bra fingervisning om förhöjt ICP föreligger eller inte. Patienter med svår meningit och medvetandepåverkan bör kontrolleras med kontinuerlig ICP-mätning med hjälp av externt ventrikeldränage (EVD) eller intraparenkymatös tryckmätare 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 och indikationer avseende kraftig ICP-stegring

Indikationer för ICP-mätning (Faktaruta 13)

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 redan tidigt vid tecken på 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
 IVA, Universitetssjukhuset, Örebro
 NIVA, Karolinska, Solna
 NIVA, Akademiska Sjukhuset, Uppsala
 IVA, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Följande kliniska tecken indikerar att ICP-mätning/behandling bör övervägas (Faktaruta 13) **(BIII)**:

- GCS ≤ 8 , RLS ≥ 4 .
- GCS 9–12, RLS 3 om snabb klinisk försämring under de första timmarna. Förhöjt lumbalt likvortryck (>40 cmH₂O) ökar indikationen.
- Upprepade svårbehandlade kramper av epileptisk natur.
- Kliniska tecken till cerebral inklämning (herniering) såsom pupilldilatation, rubbat andningsmönster, hypertoni i kombination med bradykardi, opistotonus/sträckkramper eller reaktionslöshet.
- Datortomografi (DT)/magnetkamera (MRT)-hjärnafynd som tyder på kraftigt förhöjt ICP. Flera studier har dock visat att akut DT bara ibland kan påvisa kraftigt förhöjt ICP (11, 12).

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 IVA med tillgång till neurokirurgisk kompetens. Intraparenkymatös tryckmätare (t ex. Codman) eller tryckmätare via EVD kan användas. Förstnämnda tryckmätare innebär ett mindre ingrepp medan en fördel med EVD är att man kan dränera likvor via detta vilket i sig sänker ICP (10).
- Eftersom lägst mortalitet noterats om ICP mäts och behandlas med hjälp av EVD (10, 13) 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 samt glycerol som är en markör för neuronalt cellsönderfall (14, 15).
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 (16).
3. Man kan även analysera serumnivåerna av cellskademarkörerna S100B och neuronspecifikt enolas (NSE) (17, 18).
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 >50–60 mmHg. CPP-värden ner till 40–50 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) Likvordränage:

Befintliga studier indikerar att tidigt likvordränage torde vara mest effektivt som trycksänkande behandling (7, 10). Om EVD anläggs dräneras omedelbart likvor vid högt ICP varvid ICP ofta sjunker snabbt. Ytterligare dränage kan ske om ICP överstiger en viss gräns, exempelvis 15 eller 20 mmHg. Man kopplar då EVD så att dränering sker med ett mottryck på 15–20 mmHg. Om ventrikelsystemet kollaberar, vilket indikerar kraftigt hjärnödem, finns det dock inte utrymme för ytterligare dränering. Lumbalt likvordränage kan också anläggas vilket visade lovande resultat i en mindre kontrollerad studie (19).

2) 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 transkapillära absorptionen.

b) Hyperton koksalt kan ges för att uppnå en höjning av S-Na vilket ökar osmolariteten 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 (20). Sammanfattningsvis rekommenderas hypertont koksalt om bestående ICP-stegring och hjärnödem föreligger med sikte på S-Na uppemot 155 mmol/l.

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 (21). Dessutom finns en större studie från Sydamerika där man jämförde glycerol med dexametason, vilken utföll till glycerolets fördel (22). Denna positiva effekt har dock inte kunnat verifieras i andra studier, varför behandlingen är kontroversiell och rekommenderas inte för rutinmässigt bruk (23, 24).

3) Hyperventilation:

Bestående ICP >20 mmHg trots ovanstående åtgärder 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 föreligger 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 jugularisbulbanalyserna så att eventuell tillstötande ischemi snabbt upptäcks och kan behandlas.

5) Sedering:

Stress reduceras i första hand genom frikostigt användande av sedativa (benzodiazepiner) och smärtstillande preparat. Vid terapieresistent ICP-stegring, med risk för inklämning trots andra ICP-sänkande åtgärder, övervägs djup sedering 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 36 °C). 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 av pneumoni i hypotermigruppen (21). En randomiserad studie (RCT) har visat att hypotermi till 34 °C ökar mortaliteten vid svår ABM (25). Således bör hypotermi <36 °C undvikas.

7) Kraniektomi:

Enstaka fallrapporter med lyckat resultat av hemi- eller bilateral kraniektomi finns beskrivna (26, 27). Denna metod kan bli aktuell endast i undantagsfall med mycket fulminant förlopp och terapieresistent kraftig ICP-stegring med uppenbara tecken till cerebral herniering samt om ventriklarna komprimeras vid anläggande av EVD.

Referenser

1. Merkelbach S, Rohn S, Konig J, Muller M. Usefulness of clinical scores to predict outcome in bacterial meningitis. *Infection*. 1999;27(4-5):239-43.
2. Schutte CM, van der Meyden CH. A prospective study of Glasgow Coma Scale (GCS), age, CSF-neutrophil count, and CSF-protein and glucose levels as prognostic indicators in 100 adult patients with meningitis. *J Infect*. 1998;37(2):112-5.
3. Starmark JE, Stalhammar D, Holmgren E, Rosander B. A comparison of the Glasgow Coma Scale and the Reaction Level Scale (RLS85). *J Neurosurg*. 1988;69(5):699-706.
4. Bulger EM, Nathens AB, Rivara FP, Moore M, MacKenzie EJ, Jurkovich GJ, et al. Management of severe head injury: institutional variations in care and effect on outcome. *Crit Care Med*. 2002;30(8):1870-6.
5. The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Guidelines for cerebral perfusion pressure. *Journal of neurotrauma*. 2000;17(6-7):507-11.
6. Edberg M, Furebring M, Sjolín J, Enblad P. Neurointensive care of patients with severe community-acquired meningitis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55(6):732-9.
7. Grande PO, Myhre EB, Nordstrom CH, Schliamsner S. Treatment of intracranial hypertension and aspects on lumbar dural puncture in severe bacterial meningitis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46(3):264-70.
8. Lindvall P, Ahlm C, Ericsson M, Gothefors L, Naredi S, Koskinen LO. Reducing intracranial pressure may increase survival among patients with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004;38(3):384-90.
9. Larsen L, Poulsen FR, Nielsen TH, Nordstrom CH, Schulz MK, Andersen AB. Use of intracranial pressure monitoring in bacterial meningitis: a 10-year follow up on outcome and intracranial pressure versus head CT scans. *Infectious diseases (London, England)*. 2017;49(5):356-64.
10. Glimaker M, Johansson B, Halldorsdottir H, Wanecek M, Elmi-Terander A, Ghatan PH, et al. Neuro-intensive treatment targeting intracranial hypertension improves outcome in severe bacterial meningitis: an intervention-control study. *PloS one*. 2014;9(3):e91976.
11. Bruwer GE, Van der Westhuizen S, Lombard CJ, Schoeman JF. Can CT predict the level of CSF block in tuberculous hydrocephalus? *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2004;20(3):183-7.
12. Winkler F, Kastenbauer S, Yousry TA, Maerz U, Pfister H-W. Discrepancies between brain CT imaging and severely raised intracranial pressure proven by ventriculostomy in adults with pneumococcal meningitis. *Journal of neurology*. 2002;249(9):1292-7.
13. Grände PO, Myhre EB, Nordström CH, Schliamsner S. Treatment of intracranial hypertension and aspects on lumbar dural puncture in severe bacterial meningitis. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2002;46(3):264-70.
14. Tuseth V, Pettersen RJ, Epstein A, Grong K, Husby P, Farstad M, et al. Percutaneous left ventricular assist device can prevent acute cerebral ischaemia during ventricular fibrillation. *Resuscitation*. 2009;80(10):1197-203.
15. Engstrom M, Polito A, Reinstrup P, Romner B, Ryding E, Ungerstedt U, et al. Intracerebral microdialysis in severe brain trauma: the importance of catheter location. *J Neurosurg*. 2005;102(3):460-9.
16. Cormio M, Valadka AB, Robertson CS. Elevated jugular venous oxygen saturation after severe head injury. *J Neurosurg*. 1999;90(1):9-15.
17. Kovesdi E, Luckl J, Bukovics P, Farkas O, Pal J, Czeiter E, et al. Update on protein biomarkers in traumatic brain injury with emphasis on clinical use in adults and pediatrics. *Acta neurochirurgica*. 2010;152(1):1-17.
18. Bartek J, Jr., Thelin EP, Ghatan PH, Glimaker M, Bellander BM. Neuron-Specific Enolase Is Correlated to Compromised Cerebral Metabolism in Patients Suffering from Acute Bacterial Meningitis; An Observational Cohort Study. *PloS one*. 2016;11(3):e0152268.
19. Abulhasan YB, Al-Jehani H, Valiquette MA, McManus A, Dolan-Cake M, Ayoub O, et al. Lumbar Drainage for the Treatment of Severe Bacterial Meningitis. *Neurocritical care*. 2013;19(2):199-205.
20. Moller K, Larsen FS, Bie P, Skinhoj P. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone and fluid restriction in meningitis--how strong is the evidence? *Scand J Infect Dis*. 2001;33(1):13-26.
21. Peltola H, Roine I. Improving the outcomes in children with bacterial meningitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2009;22(3):250-5.
22. Peltola H, Roine I, Fernandez J, Zavala I, Ayala SG, Mata AG, 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*. 2007;45(10):1277-86.

23. Blaser C, Klein M, Grandgirard D, Wittwer M, Peltola H, Weigand M, et al. Adjuvant glycerol is not beneficial in experimental pneumococcal meningitis. *BMC Infect Dis.* 2010;10:84.
24. Vaziri S, Mansouri F, Sayad B, Ghadiri K, Torkashvand E, Rezaei M, et al. Meta-analysis of studies comparing adjuvant dexamethasone to glycerol to improve clinical outcome of bacterial meningitis. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences.* 2016;21:22.
25. Mourvillier B, Tubach F, van de Beek D, Garot D, Pichon N, Georges H, et al. Induced hypothermia in severe bacterial meningitis: a randomized clinical trial. *Jama.* 2013;310(20):2174-83.
26. Baussart B, Cheisson G, Compain M, Leblanc PE, Tadie M, Benhamou D, et al. Multimodal cerebral monitoring and decompressive surgery for the treatment of severe bacterial meningitis with increased intracranial pressure. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006;50(6):762-5.
27. Perin A, Nascimben E, Longatti P. Decompressive craniectomy in a case of intractable intracranial hypertension due to pneumococcal meningitis. *Acta neurochirurgica.* 2008;150(8):837-42; discussion 42.

Smittskydd vid akut bakteriell meningit

Vid ABM orsakad av *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* och *Listeria monocytogenes* föreligger anmälningsplikt enligt smittskyddslagen. En specifik anmälningsplikt finns även för pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin (MIC >1 mg/l). *Listeria* har associerats med födoämnessmitta, men större utbrott brukar inte ses. Misstänkt livsmedelssmitta utreds av smittskyddsläkare.

Meningokocker har en potential att orsaka utbrott. Med rätt insatta åtgärder kan dock risken för ytterligare fall minska och därför följer en fördjupning i ämnet.

Bakgrund meningokockinfektion

Meningokocker av ett tiotal olika 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 uppemot 25 % bland äldre tonåringar och unga vuxna. En svensk studie utförd 2018–2019 bland 2744 universitetsstudenter med medianålder 23 år visade meningokockbärarskap hos 9 %. Specifika antikroppar induceras hos bäraren och vederbörande utvecklar sällan sjukdom men bär ibland på sin meningokock under månader till år. Smittspridning sker huvudsakligen med sekret från luftvägarna och förutsätter nära kontakt. En asymtomatisk bärare kan överföra meningokocker till andra personer, som vanligen (>98 %) också blir bärare utan symtom. Ett fåtal drabbas emellertid av invasiv sjukdom (1, 2).

Sjukdomen karakteriseras av sepsis med eller utan meningit. Petekier eller större hudblödningar är typiska fynd och i de svåraste fallen dominerar en snabbt utvecklad sepsisbild. Mortaliteten är fortfarande ca 10 % i västvärlden trots modern intensivvård, främst beroende på det ytterligt snabba sjukdomsförloppet.

Under 2010–2019 har 50–100 fall av invasiv meningokocksjukdom rapporterats i Sverige per år. Serogrupp Y har då varit vanligast och drabbar framför allt äldre individer. Sedan 2015 har en ökning av serogrupp W noterats. Tidigare har serogrupp B varit dominerande men utgör numera ca 20 % (3).

Ökat bärarskap och risk för insjuknande bland närkontakter

Bärarskapsfrekvensen av meningokocker i den närmaste omgivningen till ett inträffat fall är förhöjd. Som riskfaktorer för att förvärva bärarskap anges utöver ålder också rökning, luftvägssymtom och trångboddhet (4–6). Närkontakter (hushållskontakter och salivkontakter) löper en 100–1000-falt ökad risk för invasiv meningokocksjukdom jämfört med bakgrundsrisk (7–10) med ökad risk också för insjuknande vid ovan nämnda riskfaktorer (4, 11, 12). Enstaka sekundärfall förekommer i Sverige bland personer som haft nära kontakt med indexfallet. Den potentiella risken är störst inom något till några dygn efter det att indexfallet insjuknat. Någon övre gräns är inte känd men de flesta med invasiv sjukdom har förvärvat sin meningokock inom de senaste dagarna (13). Risken för sekundärfall bland icke-närkontakt är låg (7,14).

Antibiotikaprofylax

Antibiotikaprofylax kan eliminera bärarskap av meningokocker och förhindra sjukdomsfall bland indexfallets närkontakter (6–8, 10, 15). Massprofylax har inte övertygande kunnat visas vara effektiv (16, 17). Det finns evidens för att ge antibiotikaprofylax till familjemedlemmar, hushållskontakter samt närmaste förskolegrupp för att minska sekundära fall, medan data saknas beträffande värdet av antibiotikaprofylax till samtliga barn och personal på förskolan, till skolklasser eller liknande (18).

Ciprofloxacin, ceftriaxon och rifampicin eliminerar effektivt bärarskap (19–21), men penicillin har inte effekt på bärarskap (22). Kontrollerade studier som kunnat påvisa skillnader i effektivitet mellan givna orala profylaxregimer saknas och preparatval vid behandling av kontakter avgörs av andra relevanta faktorer som resistens, farmakokinetik och toxicitet. Ciprofloxacin i engångsdos kan 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 (23). I vissa länder förordas 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 (16). Ceftriaxon är ett alternativ men kan inte ges per os. Alla invasiva meningokocker som isolerats på senare år i Sverige har varit känsliga för cefotaxim och rifampicin medan nedsatt känslighet för ciprofloxacin har noterats hos enstaka isolat (3).

Vid graviditet kan ciprofloxacin 500 mg per os i engångsdos ges i alla trimestrar (www.medscinet.se/infpreg/). Ett i internationell litteratur förekommande alternativ är ceftriaxon 250 mg i som intravenös engångsdos (19,21,23). Rifampicin ska ej ges till gravida.

Risken för sjukvårdspersonal vid vård av patient med meningokockinfektion är mycket liten och torde upphöra så snart adekvat antibiotikabehandling har verkat något dygn (22–24). I Storbritannien och USA rekommenderas antibiotikaprofylax till sjukvårdspersonal som exponerats för aerosol från luftvägarna inom 1 meter från en infekterad patient men inte till personal som förmedlat allmänmedicinsk vård eller omvårdnad. Dessa rekommendationer baseras på enstaka rapporter om spridning till sjukvårdspersonal, exempelvis vid intubation (24). I Sverige rekommenderas inte antibiotikaprofylax till sjukvårdspersonal förutom då mun-mot-munandning skett, eller vid liknande direktkontakt med nasofarynx-/svalgsekret inom första behandlingsdygnet (23).

Rekommendationer

Skärpt uppmärksamhet

Skärpt uppmärksamhet skall alltid iakttas på symtom och tecken som kan tala för begynnande 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 närmotakterna, så att misstänkta fall snabbt kan komma till undersökning och behandling (23) (A III). Den ökade risken för sekundärfall är störst de första dagarna, varefter den sjunker successivt men kan kvarstå över normal risknivå så länge som fyra veckor.

Antibiotikaprofylax

Eventuell antibiotikaprofylax bör ges snarast utan att svar på odlingar inväntas (AII). Svalg- eller nasofarynxodling från personer i omgivningen saknar betydelse för ställningstagande till antibiotikaprofylax i sporadiska fall men kan någon gång vara av värde för att ge en bild av den epidemiologiska situationen (23).

Avgränsning

Sekundärprevention vid sporadiska fall bör riktas till nära kontakter såsom hushållskontakter (definierat som individ som sovit i samma hushåll senaste veckan) och salivkontakter (AII). Profylax kan också övervägas för andra grupper med ökad risk för sekundärfall, exempelvis barn i samma förskolegrupp och personal med nära kontakt, värnpliktiga i samma logement, ungdomar som delar sovrum i internat, lägerdeltagare, vid långvarig bussresa eller liknande (23) (A III).

Profylax rekommenderas inte till alla 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. Om smittskyddsläkare inte är anträffbar kontaktas infektionsbakjour.

Preparatval (Faktaruta 14):

- I normalfallet: ciprofloxacin (**AII**)
vuxna och barn > 20 kg: 500 mg *per os*, engångsdos.
barn: <20 kg 250 mg eller 20 mg/kg *per os*, engångsdos.
- Vid graviditet: ciprofloxacin 500 mg *per os*, engångsdos, alternativt ceftriaxon 250 mg im el iv, engångsdos (**B III**)
- Vid ciprofloxacinallergi: rifampicin (**AII**):
vuxna och barn >12år: 600 mg *per os* x 2 x II.
barn 1 mån -12 år: 10 mg/kg *per os* x 2 x II
barn <1 mån: 5 mg/kg x 2 *per os* x II.
alternativt
ceftriaxon (**AIII**):
vuxna: 250 mg im el iv.
barn <12 år: 125 mg im el iv, engångsdos.

Vaccination

De svenska rekommendationerna avseende meningokockvaccination vid sjukdomsfall samt preexpositionsproylax till riskgrupper reviderades 2018 (23). Fyra olika meningokockvacciner är tillgängliga i Sverige 2021, varav två är konjugerade tetravalenta vacciner som täcker serogrupperna A, C, W och Y (Menveo® och Nimenrix®). De övriga två vaccinerna är baserade på subkapsulära proteiner primärt riktade mot serogrupp B men som även ger visst skydd mot andra serogrupper (Bexsero® och Trumenba®).

Vaccination blir aktuell vid utbrott av två eller flera fall i en väl definierad grupp av individer. Då erbjuds vaccin till närkontakter i den grupp där sjukdomsfallen förekommit, exempelvis förskoleavdelning, skolklass, boende på förläggning eller lägerdeltagare. Vaccination påbörjas först efter samråd med smittskyddsläkare. Valet av vaccin anpassas till sero-/genogrupp hos orsakande meningokockstam. Det dröjer 2 veckor innan skyddseffekt uppnås.

Anmälan

Behandlande läkare skall omgående anmäla inträffat sjukdomsfall enligt smittskyddslagen. Dessutom bör smittskyddsläkaren informeras per telefon omgående. Odlingsfynd hos friska personer anmäls inte.

Handläggning av anhopade fall av meningokocksjukdom sker i samråd med smittskyddsläkaren. Samhälleliga åtgärder av mer omfattande karaktär blir sällan aktuella. Vid större utbrott kan stängning av förskolor, skolor och liknande övervägas. Sådana beslut fattas av smittskyddsläkaren (23).

Referenser

1. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1378-88
2. Caugant DA, Tzanakaki G, Kriz P. Lessons from meningococcal carriage studies. *FEMS Microbiol Rev*. 2007;31(1):52–63
3. Region Örebro Län. Årsrapport Neisseria meningitidis [Internet]. Örebro: Nationella referenslaboratoriet för patogena Neisseria; 2016 [citerad 2019-09-20] Hämtad från: <https://www.regionorebrolan.se/sv/uso/Patientinformation/Kliniker-och-enheter/Laboratoriemedicinska-kliniken/Nationella-referenslaboratoriet-for-Patogena-Neisseria/>
4. 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.
5. Riordan T et al. Acquisition and carriage of meningococci in marine commando recruits. *Epidemiol Infect* 121:495-505, 1998.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Meningococcal disease surveillance group. Analysis of endemic meningococcal disease by serogroup and evaluation of chemoprophylaxis. *J Infect Dis* 134:201-4, 1976.
11. Stanwell-Smith RE et al. Smoking, the environment and meningococcal disease: a case control study. *Epidemiol Infect*. 1994 Apr;112(2):315-28.
12. Cartwright KA, Stuart JM, Robinson PM. Meningococcal carriage in close contacts of cases. *Epidemiol Infect* 106(1):133-41, 1991.
13. Edwards EA, Devine LF, Sengbush CH, Ward HW. Immunological investigations of meningococcal disease III. Brevity of group C acquisition prior to disease occurrence. *Scand J Infect Dis* 9:105-110, 1977.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Hellenbrand W, Hanquet G, Heuberger S, Nielsen S, Stefanelli P, Stuart JM. What is the evidence for giving chemoprophylaxis to children or students attending the same preschool, school or college as a case of meningococcal disease? *Epidemiol Infect* 139(11):1645-1655, 2011.
19. Simmons G et al. Equivalence of ceftriaxone and rifampicin in eliminating nasopharyngeal carriage of serogroup B Neisseria Meningitidis. *J Antimicrob Chemother* 45, 909-11, 2000.
20. Schwartz B. Chemoprophylaxis for bacterial infections. Principles and application to meningococcal infection. *Rev Infect Dis* 13:2:170-3, 1991.
21. 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.
22. 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.
23. Rekommendationer om förebyggande åtgärder mot invasiv meningokocksjukdom. Folkhälsomyndigheten, 2018.
24. Gilmore A et al. Risk of secondary meningococcal disease in health-care workers. *Lancet* 356:1654–55, 2000.

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. Tabell 1 visar immunsupprimerande tillstånd och predisponerande faktorer som redovisats i Svenska Infektionsläkarföreningens nationella kvalitetsregister för samhällsförvärd ABM. Det finns anledning att utreda eventuellt underliggande tillstånd där framodlat agens kan vägleda, särskilt vid återkommande ABM vilket förekommer i 4–6 % (1–3) av alla samhällsförvärdade 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 (4).

Tabell 1. Olika immunsupprimerande tillstånd och predisponerande faktorer hos 1056 vuxna patienter med samhällsförvärd akut bakteriell meningit vårdade i Sverige 2008 till 2017. Flera patienter hade mer än ett immunsupprimerande/predisponerande tillstånd.

Immunsupprimerande / predisponerande tillstånd	Antal patienter (%)
Malignitet	86 (8,1)
Kortisonbehandling	54 (5,1)
Annan immunsupprimerande behandling	98 (9,3)
Diabetes mellitus	110 (10,4)
Etylmissbruk	65 (6,2)
IV missbruk	19 (1,8)
Aspleni	12 (1,1)
Annat immunsupprimerande tillstånd ¹	10 (0,9)
Likvorläckage	28 (2,7)
Tidigare skalltrauma	25 (2,4)
Totalt antal patienter med något av ovanstående	392 (37,1)

¹HIV infektion; n =2, Grav njursvikt med hemodialys; n =3, Grav leversvikt; n =2, Graviditet; n =2, Mb Down; n=1.

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 (5).

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, maligniteter (speciellt hematologiska), immunsuppressiv behandling inklusive kortisonbehandling, HIV-infektion och diabetes (Tabell 1).

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 datortomografi (DT)-hjärna med tunna skikt (3). Cochleaimplantat innebär också ökad risk för ABM.

4. Hivinfektion predisponerar för ABM orsakad av udda agens såsom *Salmonella* samt svampinfektion såsom kryptokockmeningit.

Neuropsykologisk uppföljning

Det finns endast ett fåtal rapporter där man studerat mera subtila kognitiva defekter efter ABM hos vuxna. Den största studien är ifrån Nederländerna 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 sammantagna visade att 27 % av patienterna med pneumokockmeningit 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 en uppföljningsstudie nio år efter 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 (8–10).

Neuropsykologisk utredning kan utföras på hjärnskadeenheter vid rehabiliteringskliniker och bör övervägas på de patienter som rapporterar eller uppvisar kognitiv funktionsnedsättning vid uppföljande klinisk kontroll senast inom 3 månader.

Epilepsi

Epileptiska kramper förekommer hos 15–23 % av patienter med ABM under sjukdomens akutfas (11, 12) och 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.

Transportstyrelsens författningssamling TSFS 2010:125

(https://www.transportstyrelsen.se/TSFS/TSFS%202010_125.pdf) 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 konvalescenstiden.

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). Cochleaimplantat bör övervägas inom 2–3 v. om grav hörselnedsättning noteras tidigt i förloppet (15). Öronbedömning med audiometri bör göras några månader efter den akuta sjukdomen om kliniska eller subjektiva tecken till hörselnedsättning noteras.

Sekundärprofylax

Vaccination mot pneumokocker bör övervägas hos samtliga patienter efter genomgången ABM. Man bör starta med 20-valent konjugatvaccin och följa upp med 23-valent polysackaridvaccin 8 veckor senare (Rekommendation om pneumokockvaccination till riskgrupper 2022; folkhalsmyndigheten.se). Vaccination mot meningokocker och *H. influenzae* bör utföras vid underliggande påvisat tillstånd såsom likvorläckage eller immunbrist, även om dess värde som sekundärprofylax i dessa patient-grupper är oklart. Antibiotikaprofylax vid konstaterat likvorläckage är kontroversiellt men bör övervägas om recidiverande meningit och bestående likvorläckage ej åtgärdas (16, 17).

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 ABM (Faktaruta 15) (AII);

Återbesök efter 1–2 månader;

Remiss för hörseltest
Överväg immunologisk utredning
Ställningstagande till sekundärprofylax

Återbesök efter 3–6 månader om inte helt återställd efter 2 månader;

Slutbedömning av eventuellt sekvele
Ställningstagande till neuropsykologisk utredning
Registrering i Infektionsläkarförningens kvalitetsregister för ABM

Referenser

1. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS, Jr., et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med*. 1993;328(1):21-8.
2. Sigurdardottir B, Bjornsson OM, Jonsdottir KE, Erlendsdottir H, Gudmundsson S. Acute bacterial meningitis in adults. A 20-year overview. *Arch Intern Med*. 1997;157(4):425-30.
3. Lund VJ, Savy L, Lloyd G, Howard D. Optimum imaging and diagnosis of cerebrospinal fluid rhinorrhoea. *The Journal of laryngology and otology*. 2000;114(12):988-92.
4. Adriani KS, van de Beek D, Brouwer MC, Spanjaard L, de Gans J. Community-acquired recurrent bacterial meningitis in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;45(5):e46-51.
5. Overturf GD. Indications for the immunological evaluation of patients with meningitis. *Clin Infect Dis*. 2003;36(2):189-94.
6. van de Beek D, Schmand B, de Gans J, Weisfelt M, Vaessen H, Dankert J, et al. Cognitive impairment in adults with good recovery after bacterial meningitis. *J Infect Dis*. 2002;186(7):1047-52.
7. Schmand B, de Bruin E, de Gans J, van de Beek D. Cognitive functioning and quality of life nine years after bacterial meningitis. *J Infect*. 2010;61(4):330-4.
8. Schmidt H, Heimann B, Djukic M, Mazurek C, Fels C, Wallesch CW, et al. Neuropsychological sequelae of bacterial and viral meningitis. *Brain : a journal of neurology*. 2006;129(Pt 2):333-45.
9. Merkelbach S, Sittinger H, Schweizer I, Muller M. Cognitive outcome after bacterial meningitis. *Acta Neurol Scand*. 2000;102(2):118-23.
10. Hoogman M, van de Beek D, Weisfelt M, de Gans J, Schmand B. Cognitive outcome in adults after bacterial meningitis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2007;78(10):1092-6.
11. Zoons E, Weisfelt M, de Gans J, Spanjaard L, Koelman JH, Reitsma JB, et al. Seizures in adults with bacterial meningitis. *Neurology*. 2008;70(22 Pt 2):2109-15.
12. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2004;351(18):1849-59.
13. Kastenbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain : a journal of neurology*. 2003;126(Pt 5):1015-25.
14. Dodge PR, Davis H, Feigin RD, Holmes SJ, Kaplan SL, Jubelirer DP, et al. Prospective evaluation of hearing impairment as a sequela of acute bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 1984;311(14):869-74.
15. Tokat T, Catli T, Bayrak F, Bozkurt EB, Olgun L. Cochlear Implantation in Postmeningitic Deafness. *J Craniofac Surg*. 2018;29(3):e245-e8.
16. Soni AJ, Modi G. Outcome of uncorrected CSF leak and consequent recurrent meningitis in a patient: a case presentation and literature review. *British journal of neurosurgery*. 2018:1-3.
17. Friedman JA, Ebersold MJ, Quast LM. Persistent posttraumatic cerebrospinal fluid leakage. *Neurosurgical focus*. 2000;9(1):e1.

Komplikationer till lumbalpunktion

Den mest frekventa komplikationen till lumbalpunktion (LP) är huvudvärk, så kallad postdurapunktionshuvudvärk (PDPH). Lokal ryggsmärta är också ett relativt vanligt symptom medan smärttillstånd till följd av sticksador på nervrötter är sällsynta. Symptomgivande intraspinala och epidurala blödningar är mycket ovanliga och relaterade till förekomst av koagulationsrubbningar. Infektiösa komplikationer (meningit eller epiduralabscess) är sällsynta efter diagnostisk punktion medan risken är något större vid spinal- eller epiduralanestesi.

Postdurapunktionshuvudvärk

Enligt "The International Headache Society" definieras PDPH som huvudvärk som uppkommer inom fem dagar efter durapunktion och som inte har någon annan mer sannolik förklaring (1). PDPH uppkommer vanligen inom två dygn efter LP men debuterar i upp till 25 % av fallen dag 3–5 (2). Frekvensen av PDPH efter LP har angetts till 4–11 % (3). Vid accidentell durapunktion i samband med epiduralbedövning medför den väsentligt grövre nålen att risken för PDPH är mer än 80 % (4).

PDPH är i regel ortostatisk och i många fall uppkommer nackstyvhet och subjektiv hörselpåverkan. Illamående, kräkningar och dubbelseende är andra mindre vanliga symptom.

Patofysiologin bakom PDPH är att punktionshålet i duran inte sluts och att man får ett fortsatt läckage av likvor till epiduralrummet. Om läckaget överstiger nybildningshastigheten av likvor minskar den intratekala likvorvolymen. Detta medför cerebral massförskjutning, med drageffekter på smärtekänsliga strukturer, som blir mer uttalade i upprätt ställning (5). Kompensatorisk dilatation och distension av det intrakraniella vensystemet antas också spela roll för utvecklingen av huvudvärk men kan inte förklara den typiska posturala komponenten. Cerebral massförskjutning kan i vissa fall ge klämnings- och dragpåverkan på kranialnerverna III, IV eller VI med åtföljande ögonmuskelpares. Mekanisk drageffekt på intrakraniella kärl antas också vara förklaringen till intrakraniell blödning som är en mycket sällsynt komplikation associerad med postpunktionellt likvorläckage (6).

Hörselpåverkan och tinnitus kan uppkomma eftersom innerörats vätskeinhåll (endolymfan) står i förbindelse med subarachnoidalrummet och ett sänkt likvortryck medför partiell förlust av endolymfa (7). Individerna upplever som regel en hörselförlust i det låga registret medan uppfattningen av hörfrekventa ljud förblir intakt.

Patientfaktorer som ökar risken för PDPH är kvinnligt kön och låg ålder (2). Det finns ingen evidens för att sängläge efter LP kan förhindra uppkomst av PDPH (8). Typen av nål som används för LP spelar däremot stor roll. För konventionella, skärande, nålar är nålens tjocklek av betydelse; tunna nålar medför lägre risk än grövre (9). För atraumatiska, "pencil-point"-nålar, tycks däremot nåldiameter inte vara av samma betydelse (9).

Den viktigaste riskfaktorn för PDPH är utformningen av punktionsnålens spets.

Atraumatiska nålar medför en väsentligt lägre risk för PDPH jämfört med konventionella skärande nålar. I en metaanalys omfattande studier med fokus på olika indikationer för LP (spinalbedövning, diagnostisk punktion samt myelografi) inkluderades 110 studier med totalt 31 412 deltagare. PDPH inträffade hos 4,2 % (95 % CI 3,3–5,2) i den atraumatiska gruppen och 11,0 % (9,1–13,3) i den konventionella gruppen (3). Risken för PDPH var 60 % lägre när atraumatiska nålar användes (RR 0,40 [95 % CI 0,34–0,47], $p < 0,0001$). "Number needed to treat" för att förebygga skada var fem. Behandling med epidural "blood patch" genomfördes på 1,0 % av patienterna i den atraumatiska nålgruppen jämfört med 3,0 % i den konventionella gruppen ($p = 0,001$). Förekomsten av ryggvärk och stickblödning var densamma och man fann ingen skillnad i graden av framgång på första stickförsöket (3).

Atraumatiska nålar förekommer av flera fabrikat (Withacre, Sprotte m.fl.) och de är genomgående dyrare (2–3 ggr) än konventionella nålar. I en hälsoekonomisk analys från USA blev dock den samlade sjukvårdskostnaden väsentligt lägre vid användning av atraumatiska nålar (10). Den genomsnittliga besparingen uppskattades till 26 USD per punktion, vilket utslaget på hela det amerikanska sjukvårdssystemet motsvarade mer än 10 miljarder USD/år.

Det finns flera studier som talar för att det inte finns några avgörande skillnader i den tekniska svårigheten att använda atraumatiska jämfört med skärande nålar (11, 12). Eftersom de atraumatiska nålarna har en tunnare vägg är de mjukare och "svajigare" och därför försedda med en "introducer". I normalfallet medför detta inte någon ökad teknisk svårighetsgrad men i fall med komplicerade anatomiska förhållanden (t.ex. vid osteoporos eller skolios) kan det vara lättare att identifiera likvorrummet med en styvare, skärande, nål.

Symtomen vid PDPH kan lindras genom sängläge och analgetika, och i flertalet fall klingar symtomen av spontant inom en vecka (2). Vid långvariga (>5–7 dagar) eller uttalade symtom samt i fall av kranialnervspåverkan bör man överväga behandling med s.k. "blood-patch". Behandlingen består i att man via epiduralnål injicerar 10–20 mL av patientens venblod i epiduralrummet på samma nivå som den tidigare lumbalpunktionen. Proceduren utförs av narkosläkare under strikt sterila förhållanden på operationssal. I ca 10 % av fallen behöver proceduren upprepas på grund av recidiverande symtom (2). Det är vanligt med spontant övergående lokal ryggsmärta efter "blood patch".

Rekommendation nål vid LP

Den stora skillnaden i risk för PDPH vid bruk av traumatisk kontra atraumatisk nål, medför att vårdprogramgruppen starkt rekommenderar användande av den senare vid diagnostisk LP (A1).

Referenser

1. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.
2. Gaiser RR. Postdural Puncture Headache: An Evidence-Based Approach. *Anesthesiol Clin*. 2017;35(1):157-67.
3. Nath S, Koziarz A, Badhiwala JH, Alhazzani W, Jaeschke R, Sharma S, et al. Atraumatic versus conventional lumbar puncture needles: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2017.
4. Ranganathan P, Golfeiz C, Phelps AL, Singh S, Shnol H, Paul N, et al. Chronic headache and backache are long-term sequelae of unintentional dural puncture in the obstetric population. *Journal of clinical anesthesia*. 2015;27(3):201-6.
5. Turnbull DK, Shepherd DB. Post-dural puncture headache: pathogenesis, prevention and treatment. *British journal of anaesthesia*. 2003;91(5):718-29.
6. Zeidan A, Farhat O, Maaliki H, Baraka A. Does postdural puncture headache left untreated lead to subdural hematoma? Case report and review of the literature. *Int J Obstet Anesth*. 2006;15(1):50-8.
7. Pogodzinski MS, Shallop JK, Sprung J, Weingarten TN, Wong GY, McDonald TJ. Hearing loss and cerebrospinal fluid pressure: case report and review of the literature. *Ear Nose Throat J*. 2008;87(3):144-7.
8. Arevalo-Rodriguez I, Ciapponi A, Roque i Figuls M, Munoz L, Bonfill Cosp X. Posture and fluids for preventing post-dural puncture headache. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;3:Cd009199.
9. Zorrilla-Vaca A, Healy R, Zorrilla-Vaca C. Finer gauge of cutting but not pencil-point needles correlate with lower incidence of post-dural puncture headache: a meta-regression analysis. *J Anesth*. 2016;30(5):855-63.
10. Tung CE, So YT, Lansberg MG. Cost comparison between the atraumatic and cutting lumbar puncture needles. *Neurology*. 2012;78(2):109-13.
11. Tung CE. Education research: changing practice. Residents' adoption of the atraumatic lumbar puncture needle. *Neurology*. 2013;80(17):e180-2.
12. Engedal TS, Ording H, Vilholm OJ. Changing the needle for lumbar punctures: results from a prospective study. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2015;130:74-9.

Neurokirurgiska CNS-infektioner

Inledning

Neurokirurgiska infektioner är ofta en stor diagnostisk utmaning som ställer höga krav på erfarenhet och kompetens. Till svårigheterna hör att neurokirurgiska grundsjukdomar, som t.ex. subaraknoidalblödning (SAB), CNS-tumörer och skalltrauma i sig kan medföra vakenhetssänkning, och epileptiska kramper, vilket bidrar till att den kliniska bilden vid en nytillkommen infektion blir svårtolkad. Många av patienterna vårdas dessutom på intensivvårdsavdelning där tung sedering ytterligare försvårar bedömningen. Vidare kompliceras värderingen av likvoranalyser ofta av att intraventrikulära blödningar och kramptillstånd kan medföra likvorpåverkan, som är svåra att särskilja från en infektion.

Central, icke infektiös feber kan uppkomma genom direkt cerebral påverkan till följd av blödning eller neurotrauma (1, 2) och är vanligt förekommande, särskilt vid feberdebut inom de första 72 timmarna av neurointensivvård (3). Vid SAB förekommer nästan alltid feber. Aseptisk meningit är en vanlig orsak till feber i efterförloppet till neurokirurgiska ingrepp, särskilt efter kirurgi i skallbasen och bakre skallgroppen (4–8). Upp till 75 % av alla postoperativa meningitepisoder har ansetts betingas av aseptisk meningit som också kan ha ett recidiverande förlopp (5, 9, 10).

Feber är alltså mycket ospecifikt i neurokirurgiska sammanhang och infektionsdiagnostiken försvåras dessutom av att feber visat sig ha en relativt låg sensitivitet för neurokirurgisk infektion. Infektionsbedömningen kompliceras ytterligare av att ofta förekommande lågvirulenta agens som *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) och koagulasnegativa stafylokokker (KNS) vanligen ger diskreta kliniska manifestationer, låg systeminflammatorisk reaktion och relativt liten påverkan på likvorprover. I många fall kan man inte ställa en definitiv infektionsdiagnos, varför beslut om behandling måste grunda sig på en övergripande sannolikhets- och riskanalys. I sådana lägen är det av stor vikt att infektionsläkare, neurokirurg och neurointensivist gör en gemensam bedömning. Bland de vanligast beskrivna infektionskomplikationerna till neurokirurgiska ingrepp är infektioner relaterade till ventrikulostomier, främst externa ventrikeldränage (EVD), eller permanenta ventrikulostomier i form av shuntar. Andra infektionstyper är meningit utan ventrikulostomi, subdural- och epiduralempyem, hjärnabscess och lambåinfektion med eller utan osteit. Infektioner relaterade till kvarliggande kroppsfrämmande implantat, som t.ex. Deep Brain Stimulator (DBS) och Spinal Cord Stimulator (SCS), har blivit allt vanligare inom neurologisk och neurokirurgisk behandling. Exempel på andra vanliga implantat är durasubstitut, kraniofixmaterial och olika varianter av konstgjorda ersättningar för benlambåer. Implantat möjliggör etablering av bakteriell biofilm som kräver speciella överväganden vad avser antibiotikabehandlingen.

Frekvensen infektioner relaterade till olika neurokirurgiska procedurer varierar stort mellan olika studier. Olika kriterier för infektion är troligen en av de viktigaste förklaringarna till denna spridning. (11–13).

Det föreligger endast ett fåtal stora randomiserade studier gällande behandling och diagnostik av neurokirurgiska infektioner. Flertalet studier utgörs av retrospektiva analyser och många är endast baserade på ett begränsat antal fall. Av denna anledning får majoriteten av rekommendationerna inom detta område rekommendationsstyrka C och bevisgrad II–III.

Indelning av neurokirurgiska infektioner

Infektioner som drabbar CNS i efterförloppet till kirurgi kan indelas med utgångspunkt från tid efter kirurgi:

- Tidig infektion, ≤4 veckor efter det kirurgiska ingreppet.
- Sen infektion, >4 veckor upp till flera år efter kirurgi.

Vid tidig infektion förekommer såväl hög- som lågvirulenta bakterier medan lågvirulenta bakterier dominerar vid sen infektion (14).

Grovt kan de olika neurokirurgiska infektionerna indelas enligt Tabell 1 nedan. Vi har valt att som en egen grupp lyfta fram infektioner associerade till implantat, där biofilm kan vara av betydelse för behandling. Samtliga infektionstillstånd kan uppträda både som tidig och som sen infektion.

Tabell 1. Indelning av neurokirurgiska infektioner

Infektioner i likvorrummet

Postoperativ/posttraumatisk meningit/ventrikulit utan dränage

EVD¹-associerad meningit/ventrikulit

Infektion associerad med lumbaldrän

Implantatassocierade infektioner

Shuntinfektioner: VP², VA³ och övriga shuntar

Infektion i samband med övriga implantat

Intratekala läkemedelspumpar

DBS⁴ och SCS⁵-implantat

Durasubstitut

Intraparenkymatös tryckmätare och andra liknande sensorer

Infektioner i hjärnparenkymet

Postoperativ/posttraumatisk hjärnabscess (se separat avsnitt hjärnabscess sida 144)

Lokala infektioner utanför CNS

Kraniotomirelaterade sår och lambåinfektioner

Subdural och epiduralempyem

¹EVD, externt ventrikeldränage. ²VP, ventrikuloperitoneal shunt. ³VA, ventrikuloatrial shunt.

⁴DBS, Deep Brain Stimulator. ⁵SCS, Spinal Cord Stimulator.

Infektioner i likvorrummet

Postoperativ/posttraumatisk meningit utan dränage

Förekomsten av isolerad postoperativ meningit är svårvärderad då dessa i många studier kategoriseras i samma grupp som patienter med dränageassocierade infektioner.

I en studie av 6243 kraniotomerade patienter påvisade man postoperativ meningit hos 1,5 % av patienterna utan dränage. Som riskfaktorer för infektion angavs likvorläckage, tumörkirurgi, lång operationstid, tidig reoperation, manligt kön och lokal infektion i operationsområdet (15). Vid skullbaskirurgi förefaller infektionsfrekvensen ligga betydligt högre och har angetts vara upp till 9–10 % (16).

Postoperativ meningit är relaterad till kraniotomi medan posttraumatisk meningit ofta associeras till impressionsfraktur med samtidig duraskada. Symtombilden ter sig ofta som en fulminant samhällsförvärd bakteriell meningit men kan i vissa fall vara ospecifik och svårtolkad. I flertalet fall ses en påtaglig systeminflammatorisk påverkan med CRP-stegring. Vid skallbasfraktur utgörs agens ofta av nasofarynxflora medan det vid impressionsfraktur och kraniotomi oftast är patientens hudflora eller eventuell kontamination från omgivningen som orsakar infektionen.

Meningit/ventrikulit vid externt ventrikeldränage och lumbaldränage

Den verkliga incidensen av EVD-associerad infektion är svårvärderad på grund av att det saknas konsensus för diagnostiska kriterier. Lewis *et al.* identifierade 16 olika diagnostiska kriterier för EVD-associerad infektion med en infektionsfrekvens mellan 0 och 45 %. Då man prövade de 16 diagnoskriterierna på en testkohort med verifierad infektion varierade sensitiviteten mellan 22 och 94 % (12, 17). En metaanalys från 2015 med 35 ingående studier visade en genomsnittlig incidens på 11,4 infektioner per 1000 EVD-dagar med en spridning på mellan 8,8 och 17 beroende på tillämpade diagnostiska kriterier och tid som EVD använts (18).

Ett fåtal studier har jämfört infektionsfrekvens mellan lumbal- och ventrikeldränage. Schade *et al.* jämförde en grupp med 230 patienter med jämn fördelning mellan lumbal och ventrikeldränage, där infektion noterades hos 7 % av dem med lumbaldränage och hos 15 % av dem med EVD (19).

För EVD-associerad infektion har följande riskfaktorer noterats: EVD duration, med ökad risk efter 5–7 dagar, längd av tunnelering, implantation utanför operationssal, samtidigt pågående annan infektion, bilateral EVD och likvorläckage (11, 18, 20).

Frekvent provtagning för likvoranalys har ansetts medföra ökad risk för infektion (21, 22), vilket dock inte bevisats med säkerhet vare sig i en stor metaanalys eller i relevanta, enskilda studier (13, 18, 23). Inte heller innebär intraventrikulär blödning någon nämnvärt ökad infektionsrisk (13, 24).

Grampositiva hudbakterier såsom KNS (63 %), *C. acnes* (15 %) och *S. aureus* (11 %) dominerar vid EVD-relaterad infektion (25). Ett flertal studier visar att tidig infektion vanligen orsakas av grampositiva bakterier och att sannolikheten för gramnegativ infektion ökar med durationen av EVD (22).

Nyttillkommen feber, påverkat allmäntillstånd eller stigande intrakraniellt tryck (ICP) utan annan förklaring kan vara tecken på EVD-infektion men situationen kan mot bakgrund av hjärnskada, sedering eller annan pågående infektion vara svårvärderad. Samtidig förekomst av likvorläckage från dränagekanal ökar sannolikheten för infektion. Hos vakna patienter ses i typiska fall en meningitbild med nackstyvhet och förändrad medvetandegrad.

Implantatassocierade infektioner

Alla former av implantat blir snabbt täckta av biofilm, ett tunt skikt av plasmaproteiner som kan utgöra bas för adhesion av flertalet vanliga bakterier, vilket komplicerar handläggningen av postoperativa CNS-infektioner (26–28). Biofilmen skapar en miljö för bakterierna som medger långsam eller stationär tillväxt och gör dem toleranta mot antibiotika som interagerar med bakteriers celledelning (14, 29). Kliniska symtom kan variera beroende på agens och vissa lågvirulenta bakterier som *C. acnes* kan persistera i biofilmfas under lång tid innan kliniska symtom uppkommer (28, 30). Vid tidig infektion kan omogen biofilm med mer lättbehandlad infektion föreligga medan vid sen infektion är biofilmen mogen och därmed också mer svårbehandlad.

Shuntinfektioner

Det finns förhållandevis få studier om shuntinfektioner på vuxna, varför merparten av vår kunskap utgår från studier på barn. I ett antal sammanställningar har incidensen angetts ligga mellan 2 och 40 % av patienterna (31–33). Majoriteten av infektionerna visar sig inom 4 månader från shuntimplantation (34–37).

Följande kliniska fynd kan ge stöd för shuntinfektion: Försämrat allmäntillstånd med illamående och huvudvärk, nytillkommen oförklarad feber, meningitbild med tilltagande nackstyvhet, buksmärta, shunt dysfunktion, likvorläckage och lokal inflammation kring katetern. I många fall kan bilden vara lindrig och svår att skilja från shunt dysfunktion utan infektion.

Upprepade shuntrevisioner har i ett flertal studier visats vara den starkaste riskfaktorn för infektion (33, 36, 38, 39). Andra riskfaktorer är likvorläckage, lång operationstid, tidigare shuntinfektion, rakning av hud med rakhyvel och sättet på vilket huden steriltvättas (35, 39). Transkutan likvortappning från shuntventil för diagnostik av potentiell infektion har ansetts medföra risk för implantation av bakterier och begränsat benägenheten att genomföra en sådan. Denna problematik har emellertid studerats i ett antal studier utan att nämnvärt ökad infektionsrisk kunnat påvisas (40, 41).

Andelen positiva likvorodlingar kan skilja sig beroende på provtagningslokal, vilket beskrivits av Conen *et al.* i en studie där man påvisade bakterieväxt i shuntventil i 91 %, ventrikel i 70 % och lumbal i 45 % av fallen (36). Liknande fördelning av odlingsfynd har visats i andra studier (42, 43). Generellt ses dominans av grampositiva bakterier med ca 50 % KNS, 20–25 % *S. aureus*, 5–15 % *C. acnes* samt en lägre andel enterokocker, streptokocker och gramnegativa bakterier (31, 35, 36, 39, 44, 45).

Infektion i samband med övriga implantat

Intratekala läkemedelspumpar

Störst risk för infektion föreligger under den första postoperativa månaden (46, 47). Flertalet studier är utförda på barn som generellt löper högre risk för infektion än vuxna (48, 49). I många fall har patienter med baklofenpump också någon form av shunt, gastrostomi eller är opererade med instrumentarium i ryggen. Kombinerade shunt- och pumpinfektioner finns beskrivna (50). Riskfaktorer för pumpinfektion är gastrostomi, reimplantation av nytt system och likvorläckage (46, 47, 50). Huvudsakliga bakteriella agens utgörs av hudbakterier som *C. acnes* och KNS. *Pseudomonas sp.* och andra gramnegativa bakterier kan förekomma, men är sällsynta.

Deep brain stimulator och spinal cord stimulator

Infektionsfrekvensen vid förekomst av DBS ligger runt 5 % men varierar i olika studier från 0 till 20 % (33, 51, 52). De flesta studier har visat högst infektionsrisk de första 1–4 månaderna efter implantation (52, 53). Djupa intracerebrala infektioner beskrivs som mycket sällsynta. Bilateral elektrodimplantation och byte av pulsgenerator förefaller vara associerat med ökad risk för infektion (52, 53).

Kliniskt ses en likartad bild med lokala inflammatoriska tecken med rodnad och svullnad vid infektioner i dosfickan eller i anslutning till kateter gällande DBS, SCS och läkemedelspumpar. Meningitsymtom kan förekomma med eller utan lokala symtom.

Durasubstitut

En mängd olika helsyntetiska plaster, får- och kalvperikard samt syntetiska vävnadslänkande material används som durasubstitut och till att försegla likvorläckage.

I en systematisk översikt från 2018 med 9 ingående studier, var de vanligaste komplikationerna till durasubstitut infektion och likvorläckage. Incidensen av infektion var högst vid användning av kalvperikard, 12,5 %. För övriga durasubstitut varierade infektionsrisken mellan 0 och 7 %. (54, 55).

Infektionskomplikationerna utgörs av lokal infektion eventuellt med benlambåinfektion eller empyemutveckling epiduralt och subduralt. Vid likvorläckage föreligger även risk för meningit.

Intraparenkymatös tryckmätare

Ett flertal studier har visat låg eller ingen ökad risk för infektion hos patienter med intraparenkymatös tryckmätare (11, 56, 57).

Lokala infektioner utanför CNS

Kraniotomirelaterade sår och lambåinfektioner

Infektioner i operationsområdet kan engagera allt från skalpen ovan galean till benlambån och ibland ses även abscessbildning epiduralt eller intracerebralt.

I ett material omfattande ca 4500 kraniotomier angavs likvorläckage, manligt kön, grunddiagnos för kirurgi, opererande kirurg, tidig reoperation och duration av kirurgi som oberoende riskfaktorer för postoperativ infektion (58). Tumörkirurgi var den operationstyp som hade högst infektionsrisk. Förekomsten av infektioner, utöver meningit, i operationsområdet varierar mellan 0,5 och 6 % (58, 59).

Kraniektomi med permanent eller temporärt avlägsnande av benlambå förekommer som behandlingsåtgärd vid ett flertal olika neurokirurgiska sjukdomstillstånd. Vid kraniektomi av annan anledning än infektion är det vanligt att benlambån kryoförvaras fram till senare reimplantation. Den autologa benlambån är då att betrakta som ett avaskulärt implantat när den reimplanteras, vilket innebär risk för biofilmsbildning.

Frekvensen av lambåinfektion är inte vetenskapligt klarlagd och bedömningen försvåras av den många gånger svåra avgränsningen gentemot aseptisk bennekros av lambån. Kraniofixmaterial som används vid fixation av benlambån till kraniet utgör i sig ett kroppsfrämmande material med risk för biofilmsinfektion. Inte sällan är det omöjligt att avlägsna kraniofixmaterialet helt vilket alltså innebär ökad risk för persisterande infektion.

I samband med reimplantation av kryoförvarad lambå är det vanligt att man utför odlingar på lambåmaterial men det är osäkert om dessa odlingar har relevans vid en eventuell infektion (60). Infektionsfrekvenser mellan 6 och 25 % har rapporterats efter lambåkirurgi

och risken förefaller vara densamma för autolog benlambå som för syntetiska ersättningsmaterial (58, 61–64).

I senare studier med modern odlingsteknik har man vid lambåinfektioner utöver stafylokocker i hög utsträckning även funnit anaeroba bakterier som *C. acnes* (14, 60). *S. aureus*, KNS och cutibakterier dominerar vid infektion och utgjorde ca 70 % av samtliga infektioner i en fransk studie. Vid empyem övervägde *C. acnes* och vid osteit och skalpinfektion *S. aureus*. Andelen gramnegativa infektioner var i denna studie ca 20 % medan den i andra studier visat betydligt högre andel (58, 59).

Symtombild och systeminflammatorisk reaktion beror på etiologiskt agens. Kliniskt kan lokalstatus variera från diskret ömhet till ilsket rodnad hud över lambån med purulent sekretion. Vid långvarig infektion ses ibland fistelbildning.

Subdural- och epiduralempyem

Subduralempyem är en fokal infektion mellan dura mater och araknoidean. Abscessbildning mellan skallbenet och dura benämns epiduralempyem. De flesta subduralempyem ses över de cerebrala konvexiteterna, men kan också uppstå parafalcint, i tentorienivå och infratentoriellt. En etablerad yttlig sårinfektion sprider sig lätt till djupare liggande områden med utveckling av epiduralempyem eller subduralempyem och inte heller sällan åtföljande intracerebral abscessbildning (65, 66). Majoriteten av subdural- och epiduralempyem inträffar till följd av lokal spridning vid sinuit, lokal osteomyelit, skalltrauma eller efter neurokirurgisk intervention. Epi- och subduralinfektioner kan ibland betraktas och behöva hanteras som implantatassocierade infektioner, främst vid lokalisering till avaskulärt ben. Liknande problem kan förekomma vid vissa typer av durasubstitut och kraniofixmaterial som är svåra att avlägsna (67, 68).

Den kliniska bilden med feber och huvudvärk kan vara ganska likartad vid epidural- och subduralempyem. Symtomutveckling vid kranieella epiduralempyem kan vara mer smygande. Medvetandepåverkan och kognitiv funktionsnedsättning förekommer liksom fokala neurologiska symptom och kramper till följd av masseffekt eller inflammatorisk reaktion.

En påtaglig systeminflammatorisk reaktion med stegrad CRP är inte ovanlig. Datortomografi (DT) hjärna med kontrast ger oftast god differentialdiagnostik mot subduralhematom och annan postoperativ orsak, där empyem ter sig centralt lågattenuerat med omgivande kontrastladdning, oftast mer uttalad i mediala omfånget. Ödem i hjärnvävnaden är inte ovanligt och bidrar till masseffekten. Lumbalpunktion rekommenderas inte till följd av risken med eventuell masseffekt och de ospecifika likvorfynden som oftast föreligger ger inte någon klinisk vägledning (69).

Vanliga odlingsfynd vid postoperativa empyem är *S. aureus*, KNS och cutibakterier men även fynd av gramnegativa bakterier förekommer. Vid skallskada och empyemutveckling förekommer främst stafylokocker, gramnegativa bakterier och clostridiearter (69). Vid provtagning bör såväl aerob som anaerob odling tas. Vävnadsbitar, t.ex. benbitar, och kraniofixmaterial samt eventuellt duramaterial kan vara av stort värde för odling vid misstanke om samtidig benlambåinfektion. I synnerhet om antibiotika ges före kirurgi bör även vävnadsmaterial och pus tas för analys med 16S rRNA-PCR.

Diagnostik

Eftersom de kliniska symtomen sänkt medvetande, nackstyvhet, huvudvärk och feber hos dessa patienter är svårvärderade och förutom infektion även kan bero på underliggande neurologiskt tillstånd, föreligger stort behov av laboratoriediagnostik. I första hand har man använt sig av cerebrospinalvätska (csv)-analyser med bestämning av antalet csv-leukocyter (LPK), csv-albumin, csv/blod- eller csv/plasma-glukoskvot och csv-laktat. Mikrobiell diagnostik baseras främst på odling. Gram-färgning kan ge vägledning och PCR-teknik har kommit till ökad användning under senare år.

Ett särskilt problem i diagnostiken är att intraventrikulärt blod och påverkan på hjärnparenkymet till följd av trauma eller intraparenkymatös blödning kan bidra till såväl inflammatorisk cellstegring som glukossänkning och laktatstegring (5, 21). Cellantalet i csv kan också variera beroende på om likvorprovet tas lumbalt, i shuntsystem eller från centrala likvorrum. Csv-celler tenderar, vid fri kommunikation i likvorrummet, att sedimentera i kaudal riktning men skillnader kan också uppstå på grund av infektionens huvudsakliga lokalisering i ventrikler eller subaraknoidalt runt hjärna och ryggmärg. I vissa fall kan kommunikationen i ventrikelsystemet vara totalt eller partiellt obstruerad, vilket kan ge upphov till avgränsad inflammatorisk reaktion med olika cellnivåer på olika sidor om hindret (36).

Direktmikroskopi av csv från dränage och shuntar har hög specificitet men låg sensitivitet (33). Odling är alltså referensstandard för den bakteriella diagnostiken. Man bör även odla från borttagna shuntdelar, EVD, kraniofixskruvar, elektroder och pulsgenerator samt läkemedelspump. Såväl aeroba som anaeroba odlingar bör tas och odlingstiden förlängas till 10 dagar för att fånga långsamväxande bakterier som *C. acnes* (14). Ett observandum är att många neurokirurgiska patienter kan ha pågående antibiotikabehandling mot annan infektion, vilket minskar sensitiviteten för odling.

PCR-diagnostik finns i Sverige tillgänglig på alla sjukhus där man bedriver neurokirurgi. Denna typ av diagnostik kan vara användbar på likvor från dränage eller shuntar, i synnerhet under pågående antibiotikabehandling. Den vanligaste PCR-metoden vid neurokirurgiska infektioner är 16S rRNA-PCR med sekvensering.

Diagnostik av infektioner i likvorrummet med eller utan externt ventrikeldränage
Sammanfattning av laborarieparametrar som kan ge stöd för infektion framgår av Tabell 2 (Faktaruta 16).

I denna grupp av neurokirurgiska patienter utgör ofta blodtillblandning ett problem när eventuell förekomst av infektion ska bedömas. Blodtillblandad likvor antas "normalt" utan förekomst av infektion eller inflammatorisk reaktion innehålla 1:500 till 1:1000 csv-LPK per csv-Ery (70). Nyligen har en stor studie värderat okorrigerad csv-LPK med en variant av korrigerad csv-LPK och cellindex för csv-LPK (71). Man fann association mellan korrigerade inflammationsmarkörer och infektion men utan att det positiva prediktiva värdet förbättrades jämfört med okorrigerat absoluttal av csv-LPK. I analys per patient av absoluttal csv-LPK sågs i denna studie en stark association till infektion.

Olika absolutvärden avseende csv-LPK finns angivna i litteraturen men inget som med säkerhet avgränsar förekomst av infektion. En ofta citerad äldre studie har som gräns för infektion föreslagit ett csv-LPK överstigande $250 \times 10^6/l$ vid positiv odling och vid pågående antibiotikabehandling och/eller misstänkt infektion och negativ odling csv-LPK $>1000 \times 10^6/l$ med $>50\%$ csv-LPK-poly för vardera (72).

Vad gäller csv-glukos har olika gränsvärden föreslagits, från 0,6 till 2,8 mmol/l. Okorrigerat glukos i likvor har dock i en stor prospektiv studie angetts som otillförlitligt (73) och i många studier anges vare sig csv/blod eller csv/plasma-glukoskvot. I en nyligen utförd prospektiv

multicenterstudie av EVD-associerad infektion sågs ett medianvärde för csv/blod-glukoskvot på 0,29 med en övre interkvartilgräns på 0.45 (20). Detta resultat tillsammans med tidigare studie av Leib *et al.* med en gräns för samma kvot på 0,4 ger stöd för ett omräknat gränsvärde för csv/plasma-kvot på 0,35.

Trots att laktat vid hjärnskada kan produceras i ökad mängd från hjärnans astrocyter, liksom från erythrocyter i likvorrummet, har ett flertal studier visat ett högt prediktivt värde för csv-laktat >4,0 mmol/l i fall med postoperativ neurokirurgisk ventrikulit/meningit med eller utan EVD (72, 74–76).

I frånvaro av internationell konsensus är gruppens rekommendation att positiv odling/PCR tillsammans med endera av följande kriterier ger starkt stöd för infektion: csv-LPK >250 x 10⁶/l med övervikt av csv-LPK-poly alternativt påtagligt ökande värden med övervikt för csv-LPK-poly, csv-glukos <2,8 mmol/l alternativt csv/plasma-glukoskvot <0,35 och csv-laktat >4,0 mmol/l.

Odlingsfynd av *S. aureus*, gramnegativa bakterier, enterokocker eller streptokocker talar starkt för infektion medan fynd av lågvirulenta bakterier som KNS eller *C. acnes* är förenligt med klinisk infektion men kan även vara uttryck för kolonisation av EVD eller kontamination vid hanteringen av provet. Sannolikheten för klinisk infektion stärks vid förekomst av förhöjda inflammatoriska parametrar enligt ovan och samma odlingsfynd vid upprepad provtagning.

Sammanfattningsvis måste den slutgiltiga bedömningen alltid grundas på en sammanvägd bedömning av samtliga kliniska och laboriemässiga faktorer (Tabell 2).

Tabell 2. Följande kliniska och laborierelaterade fynd kan ge stöd för meningit/ventrikulit associerad med externt ventrikeldränage (Faktaruta 16).

Försämring av allmäntillstånd utan annan sannolik förklaring.

Nyttillkommen oförklarad feber.

Meningitbild med tilltagande nackstyvhet.

Stigande ICP.

Problem med likvordränage.

Likvorläckage.

Följande likvorfynd kan ge stöd för infektion:

csv-LPK >250 x 10⁶/l med dominans av csv-LPK-poly alternativt påtaglig oförklarad stegring av csv-LPK och csv-LPK-poly

csv-laktat >4,0 mmol/l

csv-glukos <2,8 mmol/l

glukoskvot (csv/plasma) <0,35

Ej uppnådda gränsvärden utesluter dock inte intraventrikulär infektion.

Odlingsfynd av *S. aureus*, gramnegativ bakterie, enterokock och streptokock talar starkt för infektion. Odlingsfynd av lågvirulent bakterie som KNS eller *C. acnes* är förenlig med klinisk infektion men kan även vara uttryck för kontamination. Sannolikheten för klinisk infektion stärks om samma odlingsfynd föreligger vid upprepad provtagning.

PCR-diagnostik kan ge stöd för eller emot meningit/ventrikulit.

Diagnostik av implantatassocierade infektioner

Shuntinfektioner

Sammanfattning av laboratorieparametrar som kan ge stöd för shuntinfektion framgår av Tabell 3 (Faktaruta 17).

Vid misstänkt shuntinfektion kan tolkningen av likvoranalyser vara ännu svårare än vid misstänkt EVD-associerad infektion. Som ovan diskuterats skiljer sig csv-celltal beroende på provtagningslokal med högre värden lumbalt och lägre värden i mer central likvor medan csv-laktat och csv-glukos förefaller mer jämnt fördelade. Vid icke-kommunicerande ventrikelsystem måste prov tas från shuntsystemets förkammare eller från distal dränagekateter invid shunthuset.

Vid shuntinfektion uppvisar csv-analyserna ofta diskret påverkan. Vanligtvis skiljer sig csv-LPK beroende på etiologiskt agens, där i synnerhet *C. acnes* och KNS särskiljer sig och uppvisar låga csv-LPK-värden från $5 \times 10^6/l$ och uppåt medan gramnegativa infektioner, *S. aureus* och streptokockinfektioner oftast ligger betydligt högre (36, 77). Dominans av csv-LPK-poly föreligger vanligen tidigt i förloppet och stärker infektionsmisstanken. I en studie av vuxna patienter med shuntinfektion uppvisade endast hälften en csv/blodglukos-kvot lägre än 0,5 motsvarande en csv/plasmaglukos-kvot på 0,43 (36). Vad gäller csv-laktat har studier visat att man riskerar att missa shuntinfektioner med gränsvärdet 4.0 mmol/l (36), varför detta bör sänkas till 2,0 mmol/l.

Sammanfattningsvis (Tabell 3) kan följande värden indikera proximal shuntinfektion: csv-LPK $>5 \times 10^6/l$, csv-laktat $>2,0$ mmol/l och csv/plasmaglukos-kvot $<0,40$.

Vid distal shuntinfektion är likvorproverna normala.

Även om kontamination inte kan uteslutas är positiv odling vid lumbalpunktion en starkare indikation för infektion än vid provtagning via externaliserad shunt/shuntsystemets förkammare, eftersom ingen kolonisationsrisk föreligger lumbalt. Vid punktion av shuntsystemet föreligger en låg risk för efterföljande kolonisation (23). Vid misstänkt shuntinfektion ska blododlingar tas om patienten har en ventrikuloatrial shunt eller om shuntinfektionen misstänks vara sekundär till en bakteriemi.

Tabell 3. Följande kliniska och laboratorierelaterade fynd kan ge stöd för meningit/ventrikulit associerad med ventrikuloperitoneal shunt och ventrikuloatrial shunt (Faktaruta 17).

Försämrat allmäntillstånd med illamående och huvudvärk.

Nyttillkommen oförklarad feber.

Meningitbild med tilltagande nackstyvhet.

Buksmärta.

Shunt-dysfunktion.

Likvorläckage.

Kateter som eroderat hud.

Följande likvorfynd kan ge stöd för infektion:

csv-LPK $>5 \times 10^6/l$ vid lågvirulent infektion

csv-LPK $>100 \times 10^6/l$ med övervikt för csv-LPK-poly vid högvirulent infektion

csv-laktat $>2,0 \text{ mmol/l}$

csv-glukos $<2,8 \text{ mmol/l}$

glukoskvot (C_{sv}/plasma) $<0,4$

Ej uppnådda gränsvärden utesluter inte intraventrikulär infektion

Odlingsfynd av *S. aureus*, gramnegativ bakterie, enterokock och streptokock talar starkt för infektion.

Odlingsfynd av lågvirulent bakterie som KNS eller *C. acnes* är förenlig med klinisk infektion men kan även vara uttryck för kontamination. Normala likvorfynd kan antyda kolonisation eller kontamination.

Vid symtom på *distal shuntinfektion* utan positiva fynd i central csv kan proximal shuntinfektion uteslutas.

PCR-diagnostik kan ge stöd för eller emot meningit/ventrikulit.

Infektioner i samband med övriga implantat

Vid biofilmsinfektioner kan sonikering av implantat eller avaskulärt ben vara av värde.

Metoden finns uppsatt på vissa sjukhus och bygger på att man med hjälp av ultraljud lösgör biofilmen från extraherade implantatdelar eller ben och härigenom ökar sensitiviteten för odling och PCR (14, 78, 79).

Vad avser diagnostik av infektion i samband med kraniofixmaterial, akrylatplastik, titannät och durasubstitut, se "Diagnostik av lokala infektioner utanför CNS" och vad avser intratekala läkemedelspumpar och lumbaldränsassocierade infektioner, se "Diagnostik av shuntinfektioner".

Infektioner vid DBS-implantat är oftast extrakraniella och diagnostiken får ske i enlighet med rekommendationer för dessa infektioner. Djupa infektioner med hjärnabscesser är ovanliga men i dessa fall sker diagnostiken i enlighet med rekommendationerna för hjärnabscess (sida 144).

Diagnostik av lokala infektioner utanför CNS

Vid epi- och subdurala empyem, liksom sårinfektioner med eller utan abscess, skiljer sig inte diagnostiken från abscesser och sårinfektioner med andra lokalisationer.

Vid revidering av djup infektion bör man utöver odlingsprover från vävnadsvätska även ta flera vävnadsbitar för odling. Vid benlambåinfektion bör extraherade infekterade lambådelar sändas för odling, eventuellt med sonikering enligt ovan

Behandlingsprinciper vid neurokirurgisk infektion

Kirurgiska åtgärder

Den grundläggande principen är att infekterat främmande material, så långt det är möjligt, ska avlägsnas samt att abscesser ska dräneras.

Shuntinfektion

Den hittills största studien av kirurgisk handläggning av shuntinfektioner hos vuxna visade att kvarliggande shunt är en oberoende riskfaktor för behandlingssvikt (42).

Shuntexplantation i tvåstegsförfarande beskrevs här som den optimala strategin. Vid tvåseansförfarande ersätts shunten temporärt av ett EVD innan ny shunt planteras. Externalisering av shunten kan vara ett alternativ vid begränsad distal shuntinfektion (80). Detta förfarande innebär att man enbart avlägsnar katetern distalt om shuntventilen, som efter en tids tillfällig extern dränering ersätts med ny kateter. I många situationer bedöms fullständig explantation av shunten inte möjlig trots verifierad proximal infektion. Det kan till exempel finnas kvarvarande gamla shuntrester som är omöjliga att avlägsna. Även i dessa fall har temporär externalisering och anläggande av EVD förordats för att möjliggöra intraventrikulär (ivt) antibiotikaterapi (80).

Infekterat externt ventrikeldränage eller lumbaldränage

Det finns inga större randomiserade studier som jämfört kirurgisk explantation av EVD och lumbaldränage med kvarliggande dränage som enbart antibiotikabehandlas. I den nordamerikanska infektionsläkarföreningens (IDSA) riktlinjer från 2017 rekommenderas att man i första hand avlägsnar infekterat dränage (33). Man bör dock ta hänsyn till de kirurgiska riskerna med explantation där infekterat dränage ersätts med nytt. I frånvaro av uttalad klinisk påverkan och laboriemässigt låggradig inflammation samt kort förväntad duration av EVD kan det finnas en fördel att avstå kirurgisk explantation (81).

Infekterad Deep Brain Stimulator och Spinal Cord Stimulator

Åtgärder är helt beroende av vilken komponent som bedöms vara infekterad. Vid tidig perifer infektion kan det räcka med att explanteras pulsgeneratoren och elektroder fram till konnektorn. Intrakraniella elektroder och konnektor kan då lämnas kvar för senare anslutning till ny pulsgenerator (81–83). Intrakraniell infektion är mycket ovanlig men medför att elektroderna måste avlägsnas (81).

Infekterad intratekal infusionspump

Vid djup infektion och i synnerhet vid meningit ska såväl pump som kateter explanteras. Vid lågvirulent infektion begränsad till subkutan pump kan man överväga antibiotikabehandling tillsammans med kirurgisk debridering, med bevarande av den gamla pumpen (84). Byte av pump i en seans finns beskrivet där man avlägsnar infekterad pump och planterar ny på motsatt sida.

Lambåinfektion

Vid infekterad benlambå eller lambåersättande material bör dessa som regel explanteras. Så mycket som möjligt av kraniofixmaterial och annat främmande material i anslutning till lambån bör avlägsnas för att minska mängden biofilm. Inte sällan finns dock kvarvarande material, t.ex. duraclips eller fastvuxet kraniofixmaterial som inte kan avlägsnas. En möjlig åtgärd kan vara att efter debridering behålla infekterad lambå med åtföljande antibiotikabehandling som inkluderar biofilmsaktiva perorala antibiotika (14). I en prospektiv studie omfattande 100 konsekutiva patienter med lambåinfektion jämfördes biofilmsaktiva antibiotika, kirurgisk debridering och kvarlämnande av lambå med samma behandling förutom att lambån explanterades. I samtliga fall byttes det kraniofixmaterial som gick att avlägsna. Utläkningsfrekvensen var likvärdig för båda strategierna (85).

Antibiotikabehandling vid neurokirurgiska infektioner – allmänna principer

Preparatval, dosering och administrationsätt av antibiotika påverkas av de, ur farmakologisk synpunkt, speciella förhållanden som råder inom CNS. Blod-hjärnbarriären försvårar penetration av framför allt höggradigt vattenlösliga antibiotika såsom betalaktamantibiotika, aminoglykosider och vancomycin. Vid meningeal inflammation ökar genomsläppligheten för vattenlösliga antibiotika men vid infektion med lågvirulenta bakterier (främst KNS och *C. acnes*) är den inflammatoriska reaktionen begränsad, vilket ökar risken för subterapeutiska CNS-koncentrationer vid systemisk antibiotikabehandling. Situationen problematiseras ytterligare i de fall då det finns kvarvarande främmande material med eventuell biofilm i infektionsområdet. I förhållande till flertalet andra organsystem har CNS ett begränsat infektionsförsvar, vilket ställer extra höga krav på antibiotikabehandlingens effektivitet. Trots begränsad CNS-penetration är betalaktamantibiotika användbara vid flertalet neurokirurgiska infektioner. Merparten av dessa preparat har en låg akut toxicitet varför terapeutiska CNS-koncentrationer kan uppnås genom dosökning och dosering med tätare intervall.

Aminoglykosider och vancomycin kan vid systemisk behandling inte på samma sätt dosökas på grund av risken för njur- och ototoxicitet, men för dessa preparat finns möjlighet till direkt intraventrikulär tillförsel via befintligt drän (86, 87). Intraventrikulär tillförsel leder snabbt till terapeutiska antibiotikakoncentrationer i hela ventrikelsystemet, vilket möjliggör förkortning av behandlingstiden. Flera studier har visat snabbare sterilisering och normalisering av inflammationen i likvor vid kombination av intravenös och intraventrikulär antibiotikatillförsel jämfört med enbart intravenös (86, 88, 89). En svensk retrospektiv studie utvärderade tillägg av gentamicin intraventrikulärt till intravenös standardbehandling av 31 vuxna neurokirurgiska patienter med gramnegativ ventrikulit/meningit. Patienter med enbart intravenös antibiotikabehandling hade högre risk för relaps (33 %) inom 3 månader jämfört med dem som fick tilläggsbehandling med gentamicin intraventrikulärt (90). I en mindre prospektiv randomiserad studie omfattande EVD-associerad ventrikulit jämfördes csv-koncentrationerna efter intravenös (2 g) och intraventrikulär (10 mg) administration av vancomycin. Ingen av patienterna med intravenös behandling uppnådde den terapeutiska koncentrationen 15 mg/l vid något tillfälle medan de som erhöll vancomycin intraventrikulärt låg över målkoncentrationen under 21 av 24 timmar. Vid intraventrikulär administration låg initiala koncentrationer på >100 mg/l utan att detta kunde relateras till vare sig lokala eller systemiska bieffekter (91). Shofty *et al.* visade i en studie av patienter med gramnegativ meningit signifikant lägre 30 dagars mortalitet vid kombinerad intravenös och intraventrikulär behandling med amikacin eller kolistin jämfört med en matchad grupp som enbart fick intravenös behandling (92). I en nyligen publicerad översiktsartikel sammanfattas behandlingseffekter, dosering och toxicitet vid intraventrikulär tillförsel av antibiotika (93).

Inom neurokirurgin är det vanligt med implantation av främmande material som t.ex. kraniofix, durasubstitut och pulsgeneratorer. Infektion i anslutning till implantat är problematisk, särskilt i de fall där materialet av olika skäl inte kan avlägsnas. Vid infektion i biofilm existerar bakterierna i en stationär fas med ingen eller mycket långsam celledelning, vilket gör dem toleranta mot antibiotika och särskilt då antibiotika som interagerar med bakteriers celledelning. Möjligheten att behandla bort bakterier i biofilm är bland annat beroende av hur lång tid som förflutet sedan implantationstillfället. Sannolikheten för behandlingsframgång är störst under den första månaden då biofilmen är "omogen" och minskar därefter med tiden. Vissa preparat, exempelvis rifampicin och ciprofloxacin, vilka interagerar med bakteriers protein- eller DNA-syntes, har visat sig särskilt verksamma vid biofilmsinfektioner. Vid monoterapi med rifampicin är risken stor för resistensutveckling under pågående behandling, varför man alltid bör inleda behandlingen med annat antibiotikum. Vidare ska rifampicin av detta skäl alltid kombineras med ytterligare ett antibiotikum med biofilmsaktivitet. Inom ortopedin finns stor erfarenhet avseende strategier för antibiotikabehandling av biofilmsinfektioner (94). Motsvarande behandlingsstrategier vid neurokirurgiska infektioner är ännu inte fullt etablerade men det finns studier med resultat som är jämförbara med vad som observerats vid ortopediska infektioner. Tillägg av rifampicin var enda oberoende faktor för minskad relaps i en studie som identifierade riskfaktorer för relaps av shuntinfektion (45). Conen *et al.* har föreslagit att man vid grampositiva neurokirurgiska implantatinfektioner tillämpar samma behandlingsprinciper som vid ortopediska infektioner, dvs rifampicin med tillägg av ytterligare ett biofilmsaktivt antibiotikum (14). Denna strategi har prövats i en nyligen publicerad icke-randomiserad prospektiv kohortstudie inkluderande 103 patienter (85). Vid kortare duration än 4 veckor efter kirurgi behölls alla implantat och främmande material förutom eventuellt kraniofix. Vid längre duration av infektionen byttes eller avlägsnades allt eller det mesta av potentiellt biofilmsbärande material. Efter 10–14 dagar med intravenös behandling bytte man vid kvarvarande främmande material till peroral behandling med rifampicin och ytterligare antibiotikum för stafylokock- eller cutibakterieinfektion. Gramnegativ infektion behandlades med kinolon. Behandlingstid var upp till 12 veckor beroende på omfattning av infektion och typ av kvarvarande implantat. Behandlingssvikt sågs hos 2 (8 %) av totalt 24 patienter med kvarvarande främmande material och hos 7 (13 %) av totalt 53 patienter med fullständig explantation av allt främmande material. I studien ingick fyra patienter med VP-shuntar där direkt shuntbyte gjordes utan relaps av infektion. Dessa resultat får betraktas som mycket lovande men det krävs dock större kontrollerade studier för att säkert avgöra i vilken mån biofilmsaktiva antibiotika kan öka utläkningsfrekvensen vid neurokirurgiska infektioner med kvarliggande implantat.

Det finns viktiga epidemiologiska och patientrelaterade aspekter att beakta vid antibiotikabehandling av patienter med neurokirurgiska infektioner. Till dessa hör vård och vistelse i länder med hög förekomst av resistenta bakterier, känt bärarskap eller tidigare infektioner med resistenta bakterier. Det är vidare viktigt att ta hänsyn till den lokala förekomsten av bakterier och deras resistensmönster.

Antibiotika: preparatval och dosering vid systemisk tillförsel

Betalaktamantibiotika

Betalaktamantibiotika i hög och tät dosering har en väldokumenterad effekt vid samhällsförvärd meningit. Dokumentationen är dock sämre vid neurokirurgiska infektioner med låggradig meningeal inflammation. En viktig spektrumlucka för betalaktamantibiotika är att de som regel saknar aktivitet mot KNS.

Rekommenderad dosering av betalaktamantibiotika till vuxna med normal njurfunktion

cefotaxim 3 g x 4 iv

meropenem 2 g x 3 iv

ceftazidim 2 g x 3 iv

bensylpenicillin 3 g x 4 iv

ampicillin 3 g x 4 iv

ceftriaxon 4 g x 1 eller 2 g x 2 iv

aztreonam 2 g x 4 iv

Vancomycin

Vancomycin är ett vattenlösligt preparat med hög molekylvikt, ca 1,5 kDa, som vid intravenös tillförsel har en begränsad och varierande CNS-penetration även vid meningeal inflammation. Möjligheten till doshöjning är begränsad på grund av toxicitetsrisk.

Rekommenderad intravenös dosering till vuxna med normal njurfunktion laddningsdos

30 mg/kg (max 2 g) och därefter 15 mg/kg x 3 iv.

Behandlingen ska styras med koncentrationsbestämningar där målvärdet för serumkoncentration (dalvärde) är 15–20 mg/l.

Aminoglykosider

Aminoglykosider penetrerar dåligt till CNS efter intravenös administration och doshöjning är inte möjlig på grund av toxicitet. Aminoglykosider kan administreras intraventrikulärt som tilläggsbehandling vid infektioner med gramnegativa bakterier (90, 93, 95).

Rifampicin

Rifampicin har adekvat CNS-penetration vid neurokirurgiska infektioner. Preparatet har hög aktivitet mot de flesta grampositiva bakterier inklusive cutibakterier (96, 97). Rifampicin har använts som tilläggsbehandling vid CNS-infektioner med MRSA och meticillinresistenta KNS. Dess viktigaste roll är som förstahandspreparat i biofilmbehandling hos patienter med kvarliggande främmande material (45, 94). Rifampicin bör inte administreras som monoterapi på grund av stor risk för resistensutveckling och bör inte heller användas i empiriska behandlingar, profylax eller behandling av infektioner i temporära implantat, såsom EVD och lumbaldrän. Risken för resistensutveckling minskar om man avvaktar med rifampicin åtminstone 5 dagar så att mängden bakterier i planktonisk fas reduceras.

Rekommenderad dosering vid neurokirurgisk infektion rifampicin 600 mg x 1 iv eller po.

Linezolid

Linezolid har mycket god penetration till CNS både vid intakta och vid inflammerade meninger (96, 98–102). Preparatet utgör ett fullgott alternativ som första linjens behandling av multiresistenta grampositiva bakterier som MRSA, meticillinresistenta KNS och majoriteten av enterokocker (103–105).

I en retrospektiv studie, som jämförde linezolid med intravenöst vancomycin till patienter med neurokirurgiskt associerade MRSA-meningiter, var linezolidbehandlig associerad med signifikant bättre utläkning (102). Linezolid interagerar med flera vanliga läkemedel inom

neurointensivvården som t.ex. omeprazol, amiodaron, betametason och kalciumblockeraren nimodipin (106).

Linezolid i kombination med rifampicin ger en synergi framför allt vid infektion med *S. aureus* och KNS där MIC-värdet för linezolid sänks signifikant (107). Dock bör observeras att samtidig behandling med rifampicin kan medföra sjunkande linezolidkoncentration, om detta preparat administreras peroralt, medan intravenös behandling inte förefaller påverkas i samma omfattning (106). Eftersom preparatets redan låga MIC-värden sänks ytterligare genom synergi med rifampicin är det mindre troligt att denna interaktion är av praktisk betydelse.

För optimal dosering rekommenderas koncentrationsmätning (dalvärde) för linezolid både vid intravenös och per oral behandling och detta är särskilt viktigt vid samtidig administrering av interagerande läkemedel. Koncentrationsbestämning kan göras redan efter något till några dygns behandling. För närvarande kan endast klinisk farmakologi i Huddinge utföra koncentrationsbestämningar av linezolid. Optimalt terapeutiskt dalvärde i plasma vid CNS-infektioner saknas och angivet uppnått dalvärde vid behandling av andra infektioner varierar i olika studier, 2–10 µg/mL. C_{sv}-koncentrationen överensstämmer väl med den i plasma (98). Tillgängliga data indikerar att plasmakoncentrationen vid CNS-infektion bör ligga i samma intervall som svenska rekommendationer för behandling av andra infektioner, 3–8 µg/mL. Långtidsbehandling innebär risk för benmärgspåverkan och neuropati och biverkningsrisken ökar vid värden över 8 µg/mL. Vid längre behandlingar bör plasmakoncentrationen helst ligga inom den lägre delen av intervallet för att minimera biverkningar. Detta är fullt tillräckligt vid kombinationsbehandling med rifampicin, där plasmakoncentrationer strax under 3 µg/mL sannolikt även kan accepteras.

Rekommenderad dosering till vuxna

linezolid 600 mg x 2 iv

Samma dos kan ges per os.

Med ledning av koncentrationsbestämningar kan dosering behöva justeras.

Daptomycin

Daptomycin har en hög baktericid aktivitet mot flertalet grampositiva bakterier, men penetrerar dåligt till CNS efter intravenös tillförsel (108). Intraventrikulär administrering av daptomycin har använts med framgång i fall av neurokirurgiassocierade infektioner med bland annat MRSA och enterokocker (109, 110).

Fosfomycin

Fosfomycin är ett vattenlösligt preparat med en mycket låg molekylvikt, ingen proteinbindning och god penetration till likvor vid såväl intakta som inflammerade meninger (96, 111, 112). Fosfomycin har ett brett antibakteriellt spektrum omfattande både grampositiva och gramnegativa bakterier. Effekten är dock otillräcklig mot *Pseudomonas sp.* och *Acinetobacter sp.* Preparatet har biofilmsaktivitet och i *in vitro*-försök har man påvisat synergi vid kombination med andra antibiotika, exempelvis karbapenemer och kolistin (113). Fosfomycin uppvisar i likhet med rifampicin hög risk för resistensutveckling under pågående behandling, varför fosfomycin alltid bör kombineras med annat preparat. Enligt europeiska behandlingsriktlinjer utgör fosfomycin i kombination med annat antibiotikum ett alternativ till behandling av CNS-infektioner orsakade av MRSA, KNS och vancomycinresistenta *S. aureus* (MIC ≥2 µg/mL) (114).

Rekommenderad dosering till vuxna

fosfomycin 8 g x 3 iv

Trimetoprim/sulfametoxazol

Trimetoprim/sulfametoxazol har god CNS-penetration (96). Preparatet har använts i kombination med andra antibiotika för behandling av CNS-infektioner med känsliga grampositiva och gramnegativa bakterier.

Rekommenderad dosering till vuxna med normal njurfunktion

trimetoprim/sulfametoxazol 5 mg/kg (trimetoprim) x 2 iv

Kan även ges po. Vid lång behandlingstid är koncentrationsbestämning av värde.

Fluorokinoloner

Fluorokinoloner har god CNS penetration (96, 112). Ur spektrumsynpunkt kan lämplig kinolon (främst ciprofloxacin och moxifloxacin) användas vid gramnegativ respektive grampositiv infektion hos patienter med allvarliga överkänslighetsreaktioner mot betalaktamantibiotika.

Rekommenderad dosering till vuxna med normal njurfunktion

ciprofloxacin 400 mg x 3 iv

ciprofloxacin 750 mg x 2 po

moxifloxacin 400 mg x 1 iv

moxifloxacin 400 mg x1 po

Kolistin

Kolistin penetrerar dåligt till CNS efter intravenös administration (115). Intraventrikulärt kolistin har använts som tilläggsterapi vid multiresistent gramnegativ CNS-infektion (88, 116–119). Aseptisk ventrikulit och kramper har förekommit efter intraventrikulär administration (116).

Intraventrikulär antibiotikabehandling

Det finns inga dostitrering studier som definierar optimal intraventrikulär dosering av olika preparat. Lämpliga intraventrikulära antibiotika framgår av tabell 2 (Faktaruta 20). Penicilliner och cefalosporiner ska inte ges intraventrikulärt.

I brittiska behandlingsriktlinjer förordas individualiserad dosering baserad på ventrikelstorlek/volym och graden av likvordränage (120). I denna publikation föreslås som första dos av vancomycin vid små s.k. "slits"-ventriklar 5 mg, normalstora ventriklar 10 mg och hydrocefala ventriklar 20 mg. Beroende på hur mycket likvor som dräneras anpassas därefter dosintervallet för vancomycin enligt följande: >200 mL/dygn: 12 tim; 100–200 mL/dygn: 24 tim; 50–100 mL/dygn: 48 tim och <50 mL/dygn: 72 tim. Motsvarande initial dosering med gentamicin är vid "slits"-ventriklar 2 mg, normalstora ventriklar 3–4 mg och hydrocefala ventriklar 4–5 mg. Samma dosintervall som för vancomycin kan tillämpas för gentamicin (33).

Individualiserad dosering kan uppnås genom upprepade bestämningar av antibiotikakoncentrationer i csv. För att anpassa dosen måste man då även genomföra MIC-bestämning. Det har angivits att dalvärdet för antibiotikakoncentration bör överstiga MIC med faktor 10–20, vilket med vancomycin i de flesta fall innebär ett csv-dalvärde över 15 mg/l (33, 86). För gentamicin kan ett csv-dalvärde över 10–20 mg/l anses lämpligt (87). Vid intraventrikulär administration är bestämning av dalvärde i csv indicerat framförallt vid tecken på terapivikt och vid behandling av bakterier med höga MIC-värden. I rutinsjukvården kan för närvarande endast aminoglykosider och vancomycin koncentrationsbestämmas i csv.

Praktiskt genomförs behandlingen genom att man först aspirerar likvor i mängd som motsvarar antibiotikalösningens volym. Därefter administreras antibiotikalösningen varefter ventrikeldränaget, om möjligt, bör vara avstängt under 30 min (33, 121).

De intraventrikulära doser som anges i Tabell 4 är baserade på praxis, fallserier och farmakologiska data. Konserveringsmedelsfria antibiotika ska användas.

Tabell 4. Intraventrikulär dosering av antibiotika till vuxna (Faktaruta 20).

	Intraventrikulär dosering	Blandning/spädning
Vancomycin²	10–20 mg ³	Vancomycin 500 mg späds i 10 mL sterilt vatten. 1 mL av denna lösning späds i 9 mL (till 5 mg/mL). Lösningen är hållbar 24 timmar i kylskåp.
Gentamicin²	4–8 mg ³	Späds i NaCl ¹ till 2 mg/mL
Kolistin²	125 000–250 000 IE ³	Vald dos späds i 3 mL NaCl ¹
Daptomycin²	5 mg ³	Daptomycin 350 mg löses i 7 mL NaCl ¹ till 50 mg/mL. 1 mL av denna lösning spädes i 49 mL NaCl ¹ (till 1 mg/mL). Stamlösningen är hållbar 24 timmar i kylskåp.

¹ NaCl utan konserveringsmedel. ² För närvarande tillgängliga utan konserveringsmedel. Gentamicin är inte utbytbar med tobramycin som innehåller konserveringsmedel. ³ Standarddosering är en gång per dygn. Individualiserad dos och doseringsintervall samt målkoncentration enligt resonemang i föregående text.

Behandlingsrekommendationer vid olika infektionstyper

Behandling av posttraumatisk meningit

Empirisk behandling bör täcka *S. aureus*, gramnegativa aeroba bakterier och vid skallbasfraktur vanliga luftvägspatogener (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* och *S. pyogenes*).

Vid svåra krosskador och kontamination med smuts från omgivningen finns även risk för infektion med anaeroba omgivningsbakterier varför man i dessa fall bör lägga till metronidazol.

Rekommenderad empirisk behandling vid posttraumatisk meningit:
cefotaxim 3 g x 4 iv +/- metronidazol 1 g x 1 iv (**BIII**).

Riktad behandling efter odlingsfynd och resistensmönster. Behandlingstiden är 10–21 dagar beroende på agens (överensstämmer med rekommendationer vid samhällsförvärd meningit).

Behandling av postoperativ meningit utan intraventrikulär kateter

Empirisk behandling bör i första hand täcka *S. aureus*, KNS och gramnegativa aeroba bakterier. Efter skullbaskirurgi och transsfenoidal kirurgi förekommer även infektion med *S. pneumoniae*, *H. influenzae* och *S. pyogenes*.

Intravenös behandling med vancomycin har i internationella riktlinjer varit standardrekommendation för empirisk täckning av grampositiva bakterier trots

svårförutsägbar och ofta dålig likvorpenetration. Linezolid har i jämförelse med vancomycin betydligt bättre likvorpenetration såväl vid intakta som inflammerade meninger, varför linezolid är ett bra alternativ till vancomycin. Som tidigare påpekats måste man vid linezolidbehandling beakta risken för interaktioner med andra läkemedel och vid behov utföra koncentrationsbestämning.

- Rekommenderad empirisk behandling vid postoperativ meningit:
 - cefotaxim 3 g x 4 iv + vancomycin 1 g x 3 iv eller linezolid 600 mg x 2 iv (**BIII**)
 - meropenem 2 g x 3 iv + vancomycin 1 g x 3 iv eller linezolid 600 mg x 2 iv (**BIII**)

Meropenem väljs vid riskfaktorer för resistenta gramnegativa bakterier såsom utlandsvistelse/vård, immunsuppression, lång vårdtid, tidigare bred antibiotikabehandling, samt tidigare infektion/bärarskap med resistenta gramnegativa bakterier.

Riktad behandling efter odlingsfynd och resistensmönster. Behandlingstiden är 10–21 dagar beroende på agens (överensstämmer med rekommendationer vid samhällsförvärd meningit).

Behandling av shuntinfektion och meningit/ventrikulit vid externt ventrikeldränage

Empirisk behandling bör täcka KNS, *S. aureus*, *C. acnes* och hos en allmänpåverkad patient även gramnegativa bakterier.

Mot bakgrund av tidigare resonemang kan linezolid även här vara ett alternativ.

Rekommenderad empirisk behandling vid proximal shuntinfektion eller EVD-associerad ventrikulit:

- *Vid klinisk bild och likvorfynd talande för lågvirulent infektion:*
 - vancomycin 1 g x 3 iv *eller* linezolid 600 mg x 2 iv (**BIII**)
- *Vid klinisk bild eller likvorfynd talande för högvirulent infektion:*
 - cefotaxim 3 g x 4 iv *eller* meropenem 2 g x 3 iv + vancomycin 1 g x 3 iv *eller* linezolid 600 mg x 2 iv (**BIII**)

Meropenem väljs vid riskfaktorer för resistenta gramnegativa bakterier såsom utlandsvistelse/vård, immunsuppression, lång vårdtid, tidigare bred antibiotikabehandling, samt tidigare infektion/bärarskap med resistenta gramnegativa bakterier.

Då distal shuntinfektion sällan orsakas av gramnegativa aeroba bakterier kan i opåverkade fall utan påtagliga buksymptom den empiriska behandlingen utgöras av enbart vancomycin eller linezolid.

Riktad behandling vid fastställt agens

Linezolid uppvisar visserligen god penetration till CNS och skulle troligen i de flesta fall fungera bra ensamt men då dokumentationen ännu är begränsad har gruppen valt att i förekommande fall behålla rekommendationen om intraventrikulär behandling med vancomycin.

Tillägg av rifampicin reserveras till patienter med kvarliggande shuntdelar och förekomst av rifampicin känsliga bakterier, men rekommenderas inte till temporära katetrar som EVD. För att undvika resistensutveckling måste rifampicin alltid kombineras med ett annat antibiotikum.

Förvärvad rifampicinresistens och terapivikt har konstaterats vid KNS-orsakade shuntinfektioner behandlade med kombinationen av rifampicin och vancomycin intravenöst (14, 36). Möjligen kan detta bero på den begränsade likvorpenetrationen av vancomycin med risk för monoterapi med rifampicin och därmed resistensutveckling som följd. Rifampicin bör alltså inte kombineras med enbart intravenöst vancomycin utan vid denna läkemedelskombination ska vancomycin administreras intraventrikulärt. Förslag på riktad behandling ges i Tabell 5 (Faktaruta 21).

Tabell 5. Rekommenderad riktad intravenös (iv) och intraventrikulär (ivt) behandling vid proximal shuntinfektion och EVD⁵-meningit/ventrikulit (Faktaruta 21).

Meticillinkänslig *S. aureus* och meticillinkänslig KNS:

linezolid 600 mg x 2 iv +/- rifampicin¹ 600 mg x 1 iv

alternativt

cefotaxim 3 g x 4 iv + vancomycin 10–20 mg ivt +/- rifampicin¹ 600 mg x 1 iv

MRSA och meticillinresistent KNS:

linezolid 600 mg x 2 iv +/- vancomycin² 10–20 mg ivt +/- rifampicin¹ 600 mg x 1 iv

alternativt

vancomycin 1 g x 3 iv + vancomycin 10–20 mg ivt +/- rifampicin¹ 600 mg x 1 iv

***Cutibacterium acnes*:**

cefotaxim 3 g x 4 / linezolid 600 mg x 2 iv / bensylpenicillin 3 g x 4 + vancomycin 10–20 mg ivt +/- rifampicin¹ 600 mg x 1 iv

***Enterococcus faecalis*:**

ampicillin 3 g x 4 +/- ceftriaxon 4 g x 1 (i analogi med enterokockendokarditer)

+ vancomycin 10–20 mg ivt

alternativt

linezolid 600 mg x 2 iv +/- vancomycin³ 10–20 mg ivt

***Enterococcus faecium*:**

Oklart vad som är optimal terapi. Förslagsvis:

linezolid 600 mg x 2 iv +/- vancomycin 10–20 mg ivt eller daptomycin 5 mg ivt

Vancomycinresistent enterokock (VRE):

Oklart vad som är optimal terapi. Förslagsvis:

linezolid 600 mg x 2 iv +/- daptomycin 5 mg ivt

Gramnegativa aeroba bakterier:

cefotaxim 3 g x 4 / meropenem 2 g x 3 / ceftazidim 2 g x 3 iv

Tilllägg av gentamicin⁴ 2–8 mg ivt kan övervägas

***Pseudomonas*:**

meropenem 2 g x 3 iv / ceftazidim 2 g v 3 iv

Tilllägg av aminoglykosid eller kolistin ivt kan övervägas⁴

Extended spectrum betalactamase (ESBL)-producerande gramnegativa aeroba bakterier:

meropenem 2 g x 3 iv

Tilllägg av aminoglykosid och/eller kolistin ivt kan övervägas⁴

Multidrug-resistent (MDR) gramnegativa aeroba bakterier:

Kombinationsbehandling med 2 eller flera antibiotika enligt resistensbestämning.

Tilllägg av kolistin ivt kan övervägas.

¹ Tilllägg av rifampicin bör endast ske vid shuntinfektion eller EVD⁵ med kvarliggande shunt eller gammal shuntrest samt vid meticillinresistenta *S. aureus*. ² Emedan stora kontrollerade jämförande studier med linezolid och vancomycin ännu inte finns kan man överväga att addera vancomycin ivt. ³ Viss risk för nedsatt känslighet och utveckling av resistens kan i sällsynta fall förekomma vid singelbehandling med linezolid. Tilllägg av vancomycin kan göras i utvalda fall där risk för förekomst av nedsatt känslighet mot linezolid föreligger. ⁴ Kan övervägas för förstärkt lokal effekt och bättre effekt på eventuell biofilm. ⁵ Externt ventrikeldränage.

Vid distal VP-shuntinfektion ges endast systemisk antibiotikabehandling mot isolerad bakterie som vid buk- eller mjukdelsinfektion. Distal infektion vid VA-shunt handläggs som CVK-infektion vad avser antibiotika och med byte av distala delar av shuntsystemet. Eventuell samtidig endokardit behandlas enligt vårdprogrammet för endokardit.

Kirurgisk behandling och antibiotikabehandlingens längd vid shunt- och EVD-infektion

Vid beslut om behandlingstid måste man väga samman flera faktorer såsom framodlad patogen, tidpunkt för negativ kontrollodling, kirurgisk strategi och administrations sättet för antibiotika. Kontrollerade studier jämförande behandling och behandlingstid saknas. Långvarig antibiotikabehandling som förlängs till att överbrygga tiden till ny shunt har inte visat bättre resultat jämfört med att avsluta behandlingen tidigare.

I brittiska riktlinjer förordas relativt korta behandlingstider (5–7 dagar) för EVD-associerad KNS-ventrikulit som behandlas med vancomycin intraventrikulärt (120). Vid EVD-ventrikulit utan shuntbehov kan antibiotikabehandlingen i regel avslutas i samband med EVD-explantation, om infektionen orsakas av KNS eller *C. acnes*.

Total shuntexplantation och direkt implantation av EVD tillsammans med kombinerad intravenös och intraventrikulär antibiotikabehandling under 7–12 dagar var i en amerikansk studie förenlig med goda behandlingsresultat (122). I en svensk pediatrik studie där proximala delen av shunten externaliserats medförde tilläggsbehandling med intraventrikulärt vancomycin eller gentamicin snabb sterilisering av likvor (median 3 dagar). I samtliga fall var efterföljande likvorodlingar fortsatt bakteriefria efter den första negativa odlingen. Tidpunkten för klinisk förbättring sammanföll med påvisad likvorsterilisering. Denna behandlingsstrategi omfattade tidig reimplantation av nytt shuntsystem (median 8 dagar) (80). Den aktuella studien inkluderade både gramnegativa och grampositiva bakterier. Behandlingstiden intraventrikulärt har i flertalet studier varierat från 3–15 dagar (93).

Sammanfattningsvis ska den infekterade shunten vid proximal shuntinfektion som regel tas bort. Shuntberoende patienter måste dock ha fortsatt dränage. Detta kan åstadkommas via anläggning av EVD eller genom att den proximala delen av shunten behålls för att sedan tas bort i samband med ny shuntimplantation. EVD eller kvarliggande proximal shunt del möjliggör intraventrikulär antibiotikabehandling. Den optimala tidpunkten för implantation av en ny shunt är inte vetenskapligt fastställd. Tidig reimplantation kan medföra risk för relaps av infektion medan en fördröjd reimplantation innebär risk för sekundär infektion i shuntsystemet med eventuellt nytt agens. Mot bakgrund av de data som finns rekommenderas antibiotikabehandlingstider vid proximal VP-shuntinfektion eller EVD-ventrikulit enligt Tabell 6 (Faktaruta 22).

Tabell 6. Behandlingstid vid proximal VP¹-shunt eller EVD²-ventrikulit som behandlats med kombinerad iv och ivt antibiotikabehandling (Faktaruta 22).

KNS och <i>C. acnes</i> :	7–10 dagar efter första negativa odling. ³
<i>S. aureus</i> :	10–14 dagar efter första negativa odling. ³
Gramnegativ infektion:	minst 10 dagar men kan behöva förlängas till tre veckor efter första negativa odling ³ . Längre behandlingstid vid mer svårbehandlade bakterier, t.ex. <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> .
Vid empirisk behandling och stark klinisk misstanke om infektion, men negativ odling/PCR, bör behandling fortgå i minst 10 dagar.	

¹ Ventrikuloperitoneal shunt. ² Externt ventrikeldrän. ³ Monitorering med upprepad likvorodling bör påbörjas 48 timmar efter behandlingsstart.

Vid EVD-infektion gäller ovanstående behandlingstider oavsett om drän dras vid avslutad behandling eller om det behålls på grund av fortsatt dränagebehov.

Vid proximal shuntinfektion hos shuntberoende patienter dras EVD eller kvarvarande proximal shunt del i samband med att antibiotikabehandlingen avslutas. En ny shunt kan sättas in direkt i samma seans. Lämpligtvis ges de sista iv och intraventrikulära doserna av antibiotika i direkt anslutning till den nya shuntimplantationen.

Linezolid har i studier med *S. aureus*-meningit med kvarliggande intratekal infusionspump steriliserat likvor efter 7 dagars behandling, varför behandlingstider enligt Tabell 6 får anses kunna gälla även där ivt antibiotika inte ges vid EVD och shuntinfektion med *S. aureus* och KNS (123).

I situationer där gamla fastvuxna shuntkomponenter finns kvar i likvorrummet och misstanke om biofilmsinfektion föreligger kan behandling provas enligt Tabell 7.

Vid distal shuntinfektion ser man ofta fortsatt bakterieväxt i likvor från den externaliserade shunten trots given antibiotikabehandling. Detta orsakas av kolonisation av kateter och shuntport och dessa bakterier är inte tillgängliga för given intravenös antibiotikabehandling. Eftersom hela shunten byts ut kan shuntbyte trots detta ske direkt efter avslutad systemisk behandling av den förekommande buk/mjukdelsinfektionen. Vid KNS- eller cutibakterieinfektion räcker oftast en veckas behandling. I de sällsynta fall, där infektionen orsakas av *S. aureus* eller gramnegativa aeroba bakterier, får behandlingstiden ofta förlängas till det dubbla.

Deep Brain Stimulator, Spinal Cord Stimulator och intratekala infusionspumpar Empirisk antibiotikabehandling ska vara effektiv mot *S. aureus*, KNS och *C. acnes* och för mindre vanliga gramnegativa aeroba bakterier. *Pseudomonas sp* finns beskrivna som etiologi vid SCS och pumpinfektioner.

Vid yttlig hudinfektion relaterad till exempelvis suturer tidigt i det postoperativa förloppet ses en inflammatorisk reaktion i huden som vanligen kan hanteras med enbart antibiotika och många gånger räcker peroral behandling. Djup mjukdelsinfektion, abscess och meningit i anslutning till intratekala infusionspumpar kräver utöver antibiotikabehandling som regel extraktion av hela pumpsystemet. I en studie uppgick misslyckandefrekvensen till 60 % vid behandling av infektioner i anslutning till pump/pulsgenerator, då antibiotika gavs utan samtidig kirurgisk extraktion (124). Grundregeln är därför att pump och intratekal kateter respektive stimulator doser och extrakraniella elektroder fram till konnektor måste tas bort. Detsamma gäller konnektor och intrakraniella elektroder om infektionen är intrakraniell (81).

- Rekommenderad empirisk behandling:
 - cefotaxim 3 g x 3 eller meropenem 2 g x 3 iv + vancomycin 1 g x 3 iv eller linezolid 600 mg x 2

Riktad behandling väljs utifrån odlingsfynd och resistensmönster och är även beroende av infektionens omfattning och allvarlighetsgrad.

Vid tidig mjukdelsinfektion (≤ 1 månad efter inläggning) och fynd av lågvirulenta bakterier, som exempelvis KNS och *C. acnes*, kan man överväga en konservativ strategi där man efter debridering av dosfickan låter implantatet ligga kvar under förutsättning att infektionen inte spridit sig till intrakraniella komponenter. Antibiotikabehandlingen ska bestå av biofilmsaktiva läkemedel (Tabell 5 och 7).

Det saknas studier om optimal behandlingstid och lämplig tidpunkt för reimplantation av extrakraniella DBS och SCS-komponenter samt intratekala läkemedelspumpar. Vad avser läkemedelspumpar och risk för meningit finns skäl att anta att dessa inte skiljer sig stort från shuntinfektioner, varför samma kriterier avseende behandlingstid och tid för reimplantation bör kunna tillämpas. Detta innebär att ny kateter för läkemedelspump kan implanteras relativt snabbt, så snart man kan observera en tydlig klinisk förbättring vilket i flertalet fall sker inom 2–3 dagar. Se avsnitt om behandlingstid av shuntar och EVD. För övriga infektioner är behandlingstiden beroende av svårighetsgrad, känslighet hos etiologiskt agens och kliniskt svar. Nya DBS- och SCS-komponenter bör inte implanteras förrän infektionen är läkt.

Vid infektion omfattande intrakraniella intraparenkymatösa DBS-elektroder förmodas att det vid explantation av elektroden i stickkanalen kan bli kvar hela eller delar av den biofilm som beklädde elektroden. Man kan därför anta att förutsättning för abscessbildning finns i varierande omfattning längs stickkanalen, beroende på mängd kvarvarande biofilm. Optimal behandlingstid är inte vetenskapligt studerad, men får antas uppgå till 5–8 veckor i likhet med intrakraniella abscesser.

Lambåinfektion

Postoperativ infektion i lambå efter kraniotomi kan förekomma både vid användning av autologt ben och vid substitut med täckande ersättningsmaterial. I båda fallen föreligger risk för biofilmsinfektion. Inte sällan kan annat kroppsfrämmande material finnas kvar i operationsområdet, t.ex. kraniofix och durasubstitut. Behandlingen är i första hand kirurgisk med extirpation av infekterat ben, benersättningsmaterial eller annat kroppsfrämmande material. Ett empyem med varierande penetrationsdjup kan föreligga. Behandlingen ska primärt täcka *S. aureus*, KNS och *C. acnes*.

- Rekommenderad empirisk behandling:
 - cefotaxim 3 g x 3 iv + vancomycin 1 g x 3 iv eller linezolid 600 mg x 2 iv

Riktad behandling ges beroende på agens och det kan bli aktuellt med uppföljande biofilmsaktiva antibiotika. Om kvarvarande främmande material föreligger kan behandlingstiden behöva uppgå till 6–12 veckor (Tabell 7).

Rifampicin har en central roll som biofilmbehandling vid infektioner med framför allt stafylokocker och kan övervägas även vid *C. acnes* (14, 45, 85). För att minimera risken för snabb resistensutveckling bör rifampicin alltid kombineras med annat läkemedel såsom ciprofloxacin, trimetoprim/sulfa eller linezolid. Kombination med klindamycin kan vara aktuell vid infektion som inte omfattar likvorrummet. Vid kombination med rifampicin ska klindamycin, på grund av enzymatisk interaktion, ges i förhöjd dos (450 mg x 3).

Ciprofloxacin har en central roll som biofilmbehandling vid gramnegativ infektion. Kombinationen rifampicin och kinolon är även bäst studerad avseende grampositiv skelett- och ledinfektion men den förutsätter MIC ≤ 1 mg/mL för ciprofloxacin eller levofloxacin.

Tabell 7. Rekommenderade doser av *per os* antibiotika för uppföljande biofilmbehandling till vuxna med normal njurfunktion.

rifampicin ¹ 600–900 mg x 1 ciprofloxacin 750 mg x 2 levofloxacin 500 mg x 2 linezolid 600 mg x 2 trimetoprim/sulfametoxazol 160–320 mg/800–1600 mg x 2 klindamycin ² 450 mg x 3 amoxicillin 750 mg x 3

¹ Ska alltid ges i kombinerat med annat antibiotikum i tabellen. ² Ej vid infektioner som engagerar likvorrummet.

Infektionsprofylax vid neurokirurgisk operation och trauma

Det vetenskapliga stödet angående antibiotikaprofylax vid neurotrauma och neurokirurgiska ingrepp är överlag svagt. Nedanstående rekommendationer grundar sig därför huvudsakligen på beprövad erfarenhet och tar hänsyn till infektionspanoramata i Sverige.

För kirurgi gäller att profylaxdosen vid längre ingrepp ska upprepas med 3–6 timmars intervall beroende på preparatets halveringstid.

Penetrerande skalltrauma och ansiktsfraktur

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 bakterier. Infektioner orsakas vanligen av *S aureus* och gramnegativa bakterier och vid inokulerat material eller jord i såret kan även anaeroba bakterier vara aktuella. Det är 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.

- Rekommenderad profylax vid penetrerande skalltrauma +/- ansiktsfrakturer (sinusengagemang):
 - cefuroxim 1,5 g x 3 eller cefotaxim 2 g x 3 iv + metronidazol 1 g x 1 iv i 5 dagar **(BIII)**

Skallbasfrakturer med likvorläckage

Likvorläckage är den starkaste enskilda riskfaktorn för akut bakteriell meningit men i en metaanalys från 2015 fann man inget stöd för rutinmässig antibiotikaprofylax till patienter med likvorläckage. (125). Författarna menade dock att kvalitén på de ingående studierna överlag var låg och att man därför inte kan utesluta nytta av antibiotikaprofylax. Vid persisterande likvorläckage över en vecka ska patienten utredas och bedömas för kirurgisk åtgärd.

- Rekommenderad profylax vid likvorläckage:
 - cefuroxim 1,5 g x 3 eller cefotaxim 2 g x 3 iv upp till en vecka om pågående likvorläckage **(CIII)**

Pneumokockvaccination

Folkhälsomyndigheten rekommenderar vaccination med 20-valent konjugerat pneumokockvaccin följt av 23-valent polysackaridpneumokockvaccin efter 8 veckor vid förekomst av likvorläckage eller barriärskada efter skalltrauma eller kirurgi. I rekommendationen lämnas inga angivelser om hur tidigt efter traumat som vaccinationen kan påbörjas. Denna rekommendation baseras på andra vaccinationsindikationer än likvorläckage och specifika studier avseende antikroppssvar på indikationen skalltrauma och likvorläckage saknas.

I en studie från Uppsala tillämpades en annan vaccinationsstrategi (126). Man valde här att inleda vaccinationen med polysackaridvaccinet och gav sedan konjugatvaccinet först efter 1 år. Man visade också att det på det sättet var möjligt att ge första vaccindosen redan inom första veckan efter traumat utan att antikroppsvaret försämrades (127).

- I frånvaro av jämförande studier anser arbetsgruppen att ingen av vaccinationsstrategierna med säkerhet rekommenderas över den andra men möjligheten till tidig vaccination med polysackaridvaccinet utgör en fördel för denna strategi.

Kraniotomi

Antibiotikaprofylax har i studier visats reducera förekomsten av postoperativa sårinfektioner efter kraniotomi (15, 128) och ledde till en signifikant reduktion av skalpinfektioner, benlambåosteiter och abscesser/empyem men hade ingen inverkan på risken för meningit. Infektionerna orsakades huvudsakligen av *S. aureus*, KNS, och andra grampositiva kocker.

C. acnes är den vanligaste anaeroba bakterien vid neurokirurgiska infektioner och traditionell antibiotikaprofylax med kloxacillin har dålig förebyggande effekt mot denna bakterie (129). En nyligen publicerad svensk icke randomiserad studie indikerar att cefuroxim möjligen resulterar i färre postoperativa infektioner jämfört med kloxacillin (130). Ett alternativ till cefuroxim är tillägg av bensylpenicillin till kloxacillin för att inkludera profylaxtäckning avseende *C. acnes*. Detta ger smalare spektrum men är väl täckande preparatval avseende vanligast förekommande kraniotomirelaterade infektionsagens.

- Rekommenderad profylax vid kraniotomi:
 - kloxacillin 2 g iv + bensylpenicillin 3 g iv 30 min preoperativt **(BIII)**
alternativt
cefuroxim 1,5 g iv eller cefotaxim 2 g x 3 iv 30 min preoperativt **(BIII)**
 - Vid penicillinallergi: klindamycin 600 mg iv 30 min preoperativt **(BIII)**
+ förnyad dos efter 3–4 timmars operationstid (6 timmar om klindamycin)
- Rekommenderad profylax vid skallbas/transsfenoidal kirurgi:
 - cefuroxim 1,5 g eller cefotaxim 2 g x 3 iv 30 min preoperativt **(BIII)**
+ förnyad dos efter 3–4 timmars operationstid

Implantation av externt ventrikeldränage

Ett flertal studier har inte övertygande kunnat visa värdet av profylax vid förekomst av EVD. Visserligen kan man ofta se minskad infektionsfrekvens i profylaxgruppen men detta motverkas av förekomsten av svårare infektioner senare i förloppet med mer resistent bakterier och högre mortalitet (131, 132). Trots detta råder inte konsensus och antibiotikaprofylax används i relativt stor utsträckning internationellt (133). 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. *In vitro*-data och små kliniska studier indikerar effekt men data är ännu begränsade och inverkan på ekologin har inte studerats (134).

- I dagsläget är arbetsgruppens uppfattning att tillgängliga data inte motiverar antibiotikaprofylax, varken peroperativ eller förlängd, vid förekomst av EVD. **(CIII)**.
- Profylax kan endast motiveras i utvalda fall med komplicerande faktorer såsom exempelvis immunsuppression **(CIII)**.

Shuntimplantation och shuntrevision

Ett flertal studier antyder god effekt av profylax, framför allt mot grampositiva 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. I en sådan fann man att peroperativ antibiotikaprofylax var av värde medan förlängd profylax inte adderade något ytterligare (135). Då profylax ska täcka de vanligaste och mest patogena bakterierna används internationellt ofta vancomycin, på en del centra i kombination med gentamicin. I avsaknad av övertygande profylaxstudier avseende vancomycin och då det ur ekologiskt perspektiv är angeläget att begränsa vancomycinanvändningen anser arbetsgruppen att man i flertalet fall kan använda ekologiskt gynnsammare preparat, förslagsvis cefuroxim eller cefotaxim.

- Rekommenderad profylax vid primära shuntinläggningar:
 - cefuroxim 1,5 g iv eller cefotaxim 2 g x 3 iv 30 min preoperativt **(CIII)**
- Rekommenderad profylax vid shuntrevision:
 - cefuroxim 1,5 g iv eller cefotaxim 2 g x 3 iv 30 min preoperativt (Vid revision till följd av infektion kan intraventrikulär antibiotika enligt resistensmönster ges i samband med kirurgin)

Antibiotikaimpregnerade shuntar och externa ventrikeldränage

Antibiotikaimpregnerade shuntar och EVD introducerades i klinisk praxis 2002 och innebär långsam frisättning av antibiotika (rifampicin + klindamycin/minocyklin) under ca 28 dagar. Dessa katetrar används i hög utsträckning internationellt. Det vetenskapliga underlaget begränsas dock till ett fåtal randomiserade studier, ett antal observationsstudier samt metaanalyser.

En amerikansk prospektiv randomiserad multicenterstudie visade en klar fördel med minocyklin/rifampicin-impregnerade katetrar jämfört med standard icke-impregnerade katetrar (134). Ett antal metaanalyser har visat signifikant reduktion av infektionsfrekvensen (136–138). I en av metaanalyserna sågs dock en ökning av MRSA och gramnegativa infektioner (139), vilket också stöds av två nyligen publicerade studier (140, 141).

I den nyligen publicerade stora brittiska BASICS-studien omfattande ca 1600 shuntinläggningar sågs vid användning av antibiotikaimpregnerade shuntar en klart minskad förekomst av grampositiva infektioner jämfört med standardshuntar (140). Dock noterades en högre frekvens av mekanisk orsakad shunt-dysfunktion och en ökad förekomst av gramnegativa infektioner hos patienter med antibiotikaimpregnerade shuntar. Liknande resultat har också presenterats i färskamerikanska studier (141).

Conen *et al.* avråder starkt från generell användning av rifampicinimpregnerade temporära EVD-katetrar p.g.a. risken för resistensutveckling mot rifampicin (14).

- Arbetsgruppen avråder från generell användning av antibiotikaimpregnerade shuntar och EVD-katetrar. Antibiotikaimpregnerad shunt kan dock övervägas i enstaka fall med

recidiverande shuntinfektioner.

Silverimpregnerade shuntar och externa ventrikeldränage

En metaanalys omfattande 7 studier som jämförde silverimpregnerade katetrar (SIK) med icke impregnerade katetrar kunde inte visa någon signifikant infektionsreduktion med SIK (142). Däremot påvisades reducerad infektionsrisk i den enda prospektiva randomiserade studien som ingick i metaanalysen (21,4 % jämfört med 12,3 %). SIK rekommenderas av Neurocritical Care Society (143) och IDSA guidelines från 2017 (33).

I en retrospektiv studie från Lund jämfördes SIK med standard EVD-katetrar under åren 2012–2015 (143), varvid man inte såg någon signifikant skillnad i infektionsförekomst mellan grupperna. Man kunde inte heller se någon förkortning av dagar med antibiotikabehandling eller IVA-vård. Silverimpregnerade och standard VP-shuntkatetrar visade i den aktuella stora BASICS-studien likvärdig förekomst av infektionsorsakad shunt dysfunktion i de två grupperna (140).

- Arbetsgruppen avråder från användning av silverimpregnerade katetrar.

Antibiotikaprofylax vid Deep Brain Stimulator, Spinal Cord Stimulator och intratekala infusionspumpar

Profylaxen avser täckning för *S. aureus*, KNS och *C. acnes* och även gramnegativa aeroba bakterier. Kontrollerade studier avseende optimal profylax saknas. Det finns skäl att anta att infektionsrisken skulle kunna vara likvärdig med implantation av ICD (implantable cardioverter defibrillator) och pacemaker eftersom elektronikdosor, implantationslokal och kirurgisk procedur är i stort desamma. Även infektionspanoramata är likvärdiga. Det som framför allt skiljer sig är den mycket stora kostnaden för en DBS-implantation. I en publikation från British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) diskuteras optimal profylax vid cardiac implantable electronic device (CIED) implantation och man resonerar kring cefazolin och glykopeptider (145), där bäst evidens finns för cefazolin men där man för fram glykopeptider som förstahandsval för att även täcka KNS och det ges med eller utan aminoglykosid. I en stor multicenterstudie av profylax vid CIED-implantation har man jämfört singelbehandling med cefazolin och kombinationsbehandling med glykopeptider. I denna studie kunde ingen signifikant skillnad ses vid kombinationsprofylax, men man såg en trend till minskad risk för infektion framför allt vid längre uppföljning med tillägg av glykopeptider (146). Ingen studie har funnit evidens för tillägg av rifampicin.

Mot bakgrund av den stora kostnaden vid DBS- och SCS implantationer får det anses rimligt att i profylaxen även täcka in meticillinresistenta KNS även om inga specifika studier har värderat detta i neurokirurgisk praxis. I BSACs rekommendationer framförs enkelhet vid administration av teicoplanin som injektion istället för lång tids infusion som vid vancomycin.

- Arbetsgruppen avråder från användning av rifampicin som profylax på grund av mycket hög risk för resistensutveckling.
- Rekommenderad profylax vid implantation av DBS, SCS och intratekala infusionspumpar
 - Cefuroxim 1,5 g iv eller cefotaxim 2 g x 3 iv + teicoplanin 12 mg/kg iv 30 minuter preoperativt.
 - Arbetsgruppen avråder från förlängd profylaxtid. Annan profylax än direkt preoperativ saknar helt vetenskaplig evidens.

Referenser

1. Commichau C, Scarneas N, Mayer SA. Risk factors for fever in the neurologic intensive care unit. *Neurology*. 2003;60(5):837-41.
2. Seguin P, Roquilly A, Mimoz O, Le Maguet P, Asehnoune K, Biederman S, et al. Risk factors and outcomes for prolonged versus brief fever: a prospective cohort study. *Critical care (London, England)*. 2012;16(4):R150.
3. Hocker SE, Tian L, Li G, Steckelberg JM, Mandrekar JN, Rabinstein AA. Indicators of central fever in the neurologic intensive care unit. *JAMA neurology*. 2013;70(12):1499-504.
4. Chen JX, Alkire BC, Lam AC, Curry WT, Holbrook EH. Aseptic Meningitis with Craniopharyngioma Resection: Consideration after Endoscopic Surgery. *Journal of neurological surgery reports*. 2016;77(4):e151-e5.
5. Zarrouk V, Vassor I, Bert F, Bouccara D, Kalamarides M, Bendersky N, et al. Evaluation of the management of postoperative aseptic meningitis. *Clin Infect Dis*. 2007;44(12):1555-9.
6. Sanchez GB, Kaylie DM, O'Malley MR, Labadie RF, Jackson CG, Haynes DS. Chemical meningitis following cerebellopontine angle tumor surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;138(3):368-73.
7. Blomstedt GC. Post-operative aseptic meningitis. *Acta Neurochir (Wien)*. 1987;89(3-4):112-6.
8. Parker SR, Harris P, Cummings TJ, George T, Fuchs H, Grant G. Complications following decompression of Chiari malformation Type I in children: dural graft or sealant? *J Neurosurg Pediatr*. 2011;8(2):177-83.
9. Martin RM, Zimmermann LL, Huynh M, Polage CR. Diagnostic Approach to Health Care- and Device-Associated Central Nervous System Infections. *J Clin Microbiol*. 2018;56(11).
10. van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *The New England journal of medicine*. 2010;362(2):146-54.
11. Lozier AP, Sciacca RR, Romagnoli MF, Connolly ES, Jr. Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurgery*. 2002;51(1):170-81; discussion 81-2.
12. Lewis A, Wahlster S, Karinja S, Czeisler BM, Kimberly WT, Lord AS. Ventriculostomy-related infections: The performance of different definitions for diagnosing infection. *Br J Neurosurg*. 2016;30(1):49-56.
13. Dey M, Stadnik A, Riad F, Zhang L, McBee N, Kase C, et al. Bleeding and infection with external ventricular drainage: a systematic review in comparison with adjudicated adverse events in the ongoing Clot Lysis Evaluating Accelerated Resolution of Intraventricular Hemorrhage Phase III (CLEAR-III IHV) trial. *Neurosurgery*. 2015;76(3):291-300; discussion 1.
14. Conen A, Fux CA, Vajkoczy P, Trampuz A. Management of infections associated with neurosurgical implanted devices. Expert review of anti-infective therapy. 2017;15(3):241-55.
15. Korinek AM, Bagnon T, Golmard JL, van Effenterre R, Coriat P, Puybasset L. Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic prophylaxis. *Neurosurgery*. 2006;59(1):126-33; discussion -33.
16. Dubey A, Sung WS, Shaya M, Patwardhan R, Willis B, Smith D, et al. Complications of posterior cranial fossa surgery--an institutional experience of 500 patients. *Surgical neurology*. 2009;72(4):369-75.
17. Lewis A. Lewis et al supplement index till Ventriculostomy-related infections: The performance of different definitions for diagnosing infection. *Br J Neurosurg*. 2016
18. Ramanan M, Lipman J, Shorr A, Shankar A. A meta-analysis of ventriculostomy-associated cerebrospinal fluid infections. *BMC infectious diseases*. 2015;15:3.
19. Schade RP, Schinkel J, Roelandse FW, Geskus RB, Visser LG, van Dijk JM, et al. Lack of value of routine analysis of cerebrospinal fluid for prediction and diagnosis of external drainage-related bacterial meningitis. *J Neurosurg*. 2006;104(1):101-8.
20. Citerio G, Signorini L, Bronco A, Vargiolu A, Rota M, Latronico N, et al. External Ventricular and Lumbar Drain Device Infections in ICU Patients: A Prospective Multicenter Italian Study. *Crit Care Med*. 2015;43(8):1630-7.
21. Hoefnagel D, Dammers R, Ter Laak-Poort MP, Avezaat CJ. Risk factors for infections related to external ventricular drainage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2008;150(3):209-14; discussion 14.
22. Williamson RA, Phillips-Bute BG, McDonagh DL, Gray MC, Zomorodi AR, Olson DM, et al. Predictors of extraventricular drain-associated bacterial ventriculitis. *J Crit Care*. 2014;29(1):77-82.

23. Thompson DR, Vlachos S, Patel S, Innocent S, Toliás C, Barkas K. Recurrent sampling and ventriculostomy-associated infections: a case-control study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2018;160(5):1089-96.
24. Hanley DF, Lane K, McBee N, Ziai W, Tuhim S, Lees KR, et al. Thrombolytic removal of intraventricular haemorrhage in treatment of severe stroke: results of the randomised, multicentre, multiregion, placebo-controlled CLEAR III trial. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10069):603-11.
25. Walti LN, Conen A, Coward J, Jost GF, Trampuz A. Characteristics of infections associated with external ventricular drains of cerebrospinal fluid. *J Infect*. 2013;66(5):424-31.
26. Gutierrez-Murgas Y, Snowden JN. Ventricular shunt infections: immunopathogenesis and clinical management. *Journal of neuroimmunology*. 2014;276(1-2):1-8.
27. Braxton EE, Jr., Ehrlich GD, Hall-Stoodley L, Stoodley P, Veeh R, Fux C, et al. Role of biofilms in neurosurgical device-related infections. *Neurosurgical review*. 2005;28(4):249-55.
28. Bayston R, Ashraf W, Barker-Davies R, Tucker E, Clement R, Clayton J, et al. Biofilm formation by *Propionibacterium acnes* on biomaterials in vitro and in vivo: impact on diagnosis and treatment. *Journal of biomedical materials research Part A*. 2007;81(3):705-9.
29. Veerachamy S, Yarlagadda T, Manivasagam G, Yarlagadda PK. Bacterial adherence and biofilm formation on medical implants: a review. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers Part H, Journal of engineering in medicine*. 2014;228(10):1083-99.
30. Fux CA, Quigley M, Worel AM, Post C, Zimmerli S, Ehrlich G, et al. Biofilm-related infections of cerebrospinal fluid shunts. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(4):331-7.
31. Dawod J, Tager A, Darouiche RO, Al Mohajer M. Prevention and management of internal cerebrospinal fluid shunt infections. *J Hosp Infect*. 2016;93(4):323-8.
32. Hasbun R. Central Nervous System Device Infections. *Curr Infect Dis Rep*. 2016;18(11):34.
33. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Michael Scheld W, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2017.
34. Simon TD, Kronman MP, Whitlock KB, Gove N, Browd SR, Holubkov R, et al. Variability in Management of First Cerebrospinal Fluid Shunt Infection: A Prospective Multi-Institutional Observational Cohort Study. *J Pediatr*. 2016;179:185-91 e2.
35. Adams DJ, Rajnik M. Microbiology and treatment of cerebrospinal fluid shunt infections in children. *Curr Infect Dis Rep*. 2014;16(10):427.
36. Conen A, Walti LN, Merlo A, Fluckiger U, Battegay M, Trampuz A. Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: a retrospective analysis over an 11-year period. *Clin Infect Dis*. 2008;47(1):73-82.
37. Vinchon M, Dhellemmes P. Cerebrospinal fluid shunt infection: risk factors and long-term follow-up. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2006;22(7):692-7.
38. Simon TD, Mayer-Hamblett N, Whitlock KB, Langley M, Kestle JR, Riva-Cambrin J, et al. Few Patient, Treatment, and Diagnostic or Microbiological Factors, Except Complications and Intermittent Negative Cerebrospinal Fluid (CSF) Cultures During First CSF Shunt Infection, Are Associated With Reinfection. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2014;3(1):15-22.
39. Korinek AM, Fulla-Oller L, Boch AL, Golmard JL, Hadiji B, Puybasset L. Morbidity of ventricular cerebrospinal fluid shunt surgery in adults: an 8-year study. *Neurosurgery*. 2011;68(4):985-94; discussion 94-5.
40. Spiegelman L, Asija R, Da Silva SL, Krieger MD, McComb JG. What is the risk of infecting a cerebrospinal fluid-diverting shunt with percutaneous tapping? *J Neurosurg Pediatr*. 2014;14(4):336-9.
41. Kormanik K, Praca J, Garton HJ, Sarkar S. Repeated tapping of ventricular reservoir in preterm infants with post-hemorrhagic ventricular dilatation does not increase the risk of reservoir infection. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2010;30(3):218-21.
42. Pelegrin I, Lora-Tamayo J, Gomez-Junyent J, Sabe N, Garcia-Somoza D, Gabarros A, et al. Management of Ventriculoperitoneal Shunt Infections in Adults: Analysis of Risk Factors Associated With Treatment Failure. *Clin Infect Dis*. 2017;64(8):989-97.
43. von der Brélie C, Simon A, Groner A, Molitor E, Simon M. Evaluation of an institutional guideline for the treatment of cerebrospinal fluid shunt-associated infections. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012;154(9):1691-7.

44. Arnell K, Cesarini K, Lagerqvist-Widh A, Wester T, Sjolín J. 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 Pediatr.* 2008;1(5):366-72.
45. Simon TD, Kronman MP, Whitlock KB, Gove NE, Mayer-Hamblett N, Browd SR, et al. Reinfection after treatment of first cerebrospinal fluid shunt infection: a prospective observational cohort study. *J Neurosurg Pediatr.* 2018;21(4):346-58.
46. Motta F, Antonello CE. Analysis of complications in 430 consecutive pediatric patients treated with intrathecal baclofen therapy: 14-year experience. *J Neurosurg Pediatr.* 2014;13(3):301-6.
47. Lam SK, Mayer RR, Vedantam A, K AS, Harris DA, Pan IW. Readmission and complications within 30 days after intrathecal baclofen pump placement. *Developmental medicine and child neurology.* 2018;60(10):1038-44.
48. Vender JR, Hester S, Waller JL, Rekito A, Lee MR. Identification and management of intrathecal baclofen pump complications: a comparison of pediatric and adult patients. *J Neurosurg.* 2006;104(1 Suppl):9-15.
49. Woolf SM, Baum CR. Baclofen Pumps: Uses and Complications. *Pediatric emergency care.* 2017;33(4):271-5.
50. Abousamra O, Duque Orozco MDP, Rogers KJ, Miller F, Sees JP. Infections of Intrathecal Baclofen Delivery Systems and Ventriculoperitoneal Shunting Systems: Clinical Series Discussion. *Pediatric neurosurgery.* 2018;53(1):1-6.
51. Abode-Iyamah KO, Chiang HY, Woodroffe RW, Park B, Jareczek FJ, Nagahama Y, et al. Deep brain stimulation hardware-related infections: 10-year experience at a single institution. *J Neurosurg.* 2018:1-10.
52. Bhatia R, Dalton A, Richards M, Hopkins C, Aziz T, Nandi D. The incidence of deep brain stimulator hardware infection: the effect of change in antibiotic prophylaxis regimen and review of the literature. *Br J Neurosurg.* 2011;25(5):625-31.
53. Pepper J, Zrinzo L, Mirza B, Foltynie T, Limousin P, Hariz M. The risk of hardware infection in deep brain stimulation surgery is greater at impulse generator replacement than at the primary procedure. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2013;91(1):56-65.
54. Raghavan A, Wright JM, Huang Wright C, Sajatovic M, Miller J. Effect of Dural Substitute and Technique on Cranioplasty Operative Metrics: A Systematic Literature Review. *World Neurosurg.* 2018;119:282-9.
55. Walcott BP, Neal JB, Sheth SA, Kahle KT, Eskandar EN, Coumans JV, et al. The incidence of complications in elective cranial neurosurgery associated with dural closure material. *J Neurosurg.* 2014;120(1):278-84.
56. Gelabert-Gonzalez M, Ginesta-Galan V, Sernamito-Garcia R, Allut AG, Bandin-Dieguez J, Rumbo RM. The Camino intracranial pressure device in clinical practice. Assessment in a 1000 cases. *Acta Neurochir (Wien).* 2006;148(4):435-41.
57. Tavakoli S, Peitz G, Ares W, Hafeez S, Grandhi R. Complications of invasive intracranial pressure monitoring devices in neurocritical care. *Neurosurg Focus.* 2017;43(5):E6.
58. Korinek AM, Golmard JL, Elcheick A, Bismuth R, van Effenterre R, Coriat P, et al. Risk factors for neurosurgical site infections after craniotomy: a critical reappraisal of antibiotic prophylaxis on 4,578 patients. *Br J Neurosurg.* 2005;19(2):155-62.
59. Dashti SR, Baharvahdat H, Spetzler RF, Sauvageau E, Chang SW, Stiefel MF, et al. Operative intracranial infection following craniotomy. *Neurosurg Focus.* 2008;24(6):E10.
60. Morton RP, Abecassis IJ, Hanson JF, Barber J, Nerva JD, Emerson SN, et al. Predictors of infection after 754 cranioplasty operations and the value of intraoperative cultures for cryopreserved bone flaps. *J Neurosurg.* 2016;125(3):766-70.
61. Corliss B, Gooldy T, Vaziri S, Kubilis P, Murad G, Fargen K. Complications After In Vivo and Ex Vivo Autologous Bone Flap Storage for Cranioplasty: A Comparative Analysis of the Literature. *World Neurosurg.* 2016;96:510-5.
62. Honeybul S, Ho KM. Cranioplasty: morbidity and failure. *Br J Neurosurg.* 2016;30(5):523-8.
63. Punchak M, Chung LK, Lagman C, Bui TT, Lazareff J, Rezzadeh K, et al. Outcomes following polyetheretherketone (PEEK) cranioplasty: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci.* 2017;41:30-5.
64. Piitulainen JM, Kauko T, Aitasalo KM, Vuorinen V, Vallittu PK, Posti JP. Outcomes of cranioplasty with synthetic materials and autologous bone grafts. *World Neurosurg.* 2015;83(5):708-14.

65. Dill SR, Cobbs CG, McDonald CK. Subdural empyema: analysis of 32 cases and review. *Clin Infect Dis*. 1995;20(2):372-86.
66. Nathoo N, Nadvi SS, van Dellen JR. Cranial extradural empyema in the era of computed tomography: a review of 82 cases. *Neurosurgery*. 1999;44(4):748-53; discussion 53-4.
67. McKerr C, Coetzee N, Edeghere O, Suleman S, Verlander NQ, Banavathi K. Association between post-craniotomy *Propionibacterium acnes* infection and dural implants: a case-control study. *J Hosp Infect*. 2017;97(4):389-96.
68. Yoshioka N. Cranial Reconstruction following the Removal of an Infected Synthetic Dura Mater Substitute. *Plastic and reconstructive surgery Global open*. 2014;2(4):e134.
69. Nathoo N, Nadvi SS, van Dellen JR, Gouws E. Intracranial subdural empyemas in the era of computed tomography: a review of 699 cases. *Neurosurgery*. 1999;44(3):529-35; discussion 35-6.
70. Deisenhammer F, Bartos A, Egg R, Gilhus NE, Giovannoni G, Rauer S, et al. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force. *European journal of neurology*. 2006;13(9):913-22.
71. Fam MD, Zeineddine HA, Eliyas JK, Stadnik A, Jesselson M, McBee N, et al. CSF inflammatory response after intraventricular hemorrhage. *Neurology*. 2017;89(15):1553-60.
72. Leib SL, Boscacci R, Gratzl O, Zimmerli W. Predictive value of cerebrospinal fluid (CSF) lactate level versus CSF/blood glucose ratio for the diagnosis of bacterial meningitis following neurosurgery. *Clin Infect Dis*. 1999;29(1):69-74.
73. Pfisterer W, Muhlbauer M, Czech T, Reinprecht A. Early diagnosis of external ventricular drainage infection: results of a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(7):929-32.
74. Hernandez Ortiz OH, Garcia Garcia HI, Munoz Ramirez F, Cardona Florez JS, Gil Valencia BA, Medina Mantilla SE, et al. Development of a prediction rule for diagnosing postoperative meningitis: a cross-sectional study. *J Neurosurg*. 2018;128(1):262-71.
75. Maskin LP, Capparelli F, Mora A, Hlavnicka A, Orellana N, Diaz MF, et al. Cerebrospinal fluid lactate in post-neurosurgical bacterial meningitis diagnosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(9):1820-5.
76. Grille P, Verga F, Biestro A. Diagnosis of ventriculostomy-related infection: Is cerebrospinal fluid lactate measurement a useful tool? *J Clin Neurosci*. 2017;45:243-7.
77. Fulkerson DH, Sivaganesan A, Hill JD, Edwards JR, Shoja MM, Boaz JC, et al. Progression of cerebrospinal fluid cell count and differential over a treatment course of shunt infection. *J Neurosurg Pediatr*. 2011;8(6):613-9.
78. Jost GF, Wasner M, Taub E, Walti L, Mariani L, Trampuz A. Sonication of catheter tips for improved detection of microorganisms on external ventricular drains and ventriculo-peritoneal shunts. *J Clin Neurosci*. 2014;21(4):578-82.
79. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *The New England journal of medicine*. 2007;357(7):654-63.
80. Arnell K, Enblad P, Wester T, Sjolín J. 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 infections. *J Neurosurg*. 2007;107(3 Suppl):213-9.
81. Stenehjem E, Armstrong WS. Central nervous system device infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2012;26(1):89-110.
82. Fenoy AJ, Simpson RK, Jr. Management of device-related wound complications in deep brain stimulation surgery. *J Neurosurg*. 2012;116(6):1324-32.
83. Fenoy AJ, Simpson RK, Jr. Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance. *J Neurosurg*. 2014;120(1):132-9.
84. Hester SM, Fisher JF, Lee MR, Macomson S, Vender JR. Evaluation of salvage techniques for infected baclofen pumps in pediatric patients with cerebral palsy. *J Neurosurg Pediatr*. 2012;10(6):548-54.
85. Renz N, Ozdirik B, Finger T, Vajkoczy P, Trampuz A. Infections After Cranial Neurosurgery: Prospective Cohort of 103 Episodes Treated According to a Standardized Algorithm. *World Neurosurg*. 2018;116:e491-e9.
86. Ng K, Mabasa VH, Chow I, Ensom MH. Systematic review of efficacy, pharmacokinetics, and administration of intraventricular vancomycin in adults. *Neurocrit Care*. 2014;20(1):158-71.

87. LeBras M, Chow I, Mabasa VH, Ensom MH. Systematic Review of Efficacy, Pharmacokinetics, and Administration of Intraventricular Aminoglycosides in Adults. *Neurocrit Care*. 2016;25(3):492-507.
88. Imberti R, Cusato M, Accetta G, Marino V, Procaccio F, Del Gaudio A, et al. Pharmacokinetics of colistin in cerebrospinal fluid after intraventricular administration of colistin methanesulfonate. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(8):4416-21.
89. Wilkie MD, Hanson MF, Statham PF, Brennan PM. Infections of cerebrospinal fluid diversion devices in adults: the role of intraventricular antimicrobial therapy. *J Infect*. 2013;66(3):239-46.
90. Tangden T, Enblad P, Ullberg M, Sjolín J. Neurosurgical gram-negative bacillary ventriculitis and meningitis: a retrospective study evaluating the efficacy of intraventricular gentamicin therapy in 31 consecutive cases. *Clin Infect Dis*. 2011;52(11):1310-6.
91. Pfausler B, Spiss H, Beer R, Kampl A, Engelhardt K, Schober M, et al. Treatment of staphylococcal ventriculitis associated with external cerebrospinal fluid drains: a prospective randomized trial of intravenous compared with intraventricular vancomycin therapy. *J Neurosurg*. 2003;98(5):1040-4.
92. Shofty B, Neuberger A, Naffaa ME, Binawi T, Babitch T, Rappaport ZH, et al. Intrathecal or intraventricular therapy for post-neurosurgical Gram-negative meningitis: matched cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(1):66-70.
93. Mrowczynski OD, Langan ST, Rizk EB. Intra-cerebrospinal fluid antibiotics to treat central nervous system infections: A review and update. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;170:140-58.
94. Zimmerli W, Sendi P. Orthopaedic biofilm infections. *APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2017;125(4):353-64.
95. Remes F, Tomas R, Jindrak V, Vanis V, Setlik M. Intraventricular and lumbar intrathecal administration of antibiotics in postneurosurgical patients with meningitis and/or ventriculitis in a serious clinical state. *J Neurosurg*. 2013;119(6):1596-602.
96. Nau R, Sorgel F, Eiffert H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(4):858-83.
97. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(9):1267-84.
98. Villani P, Regazzi MB, Marubbi F, Viale P, Pagani L, Cristini F, et al. Cerebrospinal fluid linezolid concentrations in postneurosurgical central nervous system infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(3):936-7.
99. Myrianthefs P, Markantonis SL, Vlachos K, Anagnostaki M, Boutzouka E, Panidis D, et al. Serum and cerebrospinal fluid concentrations of linezolid in neurosurgical patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(12):3971-6.
100. Viaggi B, Paolo AD, Danesi R, Polillo M, Ciofi L, Del Tacca M, et al. Linezolid in the central nervous system: comparison between cerebrospinal fluid and plasma pharmacokinetics. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2011;43(9):721-7.
101. Luque S, Grau S, Alvarez-Lerma F, Ferrandez O, Campillo N, Horcajada JP, et al. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of linezolid in neurosurgical critically ill patients with proven or suspected central nervous system infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44(5):409-15.
102. Sipahi OR, Bardak-Ozdemir S, Turhan T, Arda B, Ruksen M, Pullukcu H, et al. Vancomycin versus linezolid in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis. *Surgical infections*. 2013;14(4):357-62.
103. Bayston R, Ullas G, Ashraf W. Action of linezolid or vancomycin on biofilms in ventriculoperitoneal shunts in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(6):2842-5.
104. Ntziora F, Falagas ME. Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection. *The Annals of pharmacotherapy*. 2007;41(2):296-308.
105. Martín-Gandul C, Mayorga-Buiza MJ, Castillo-Ojeda E, Gomez-Gomez MJ, Rivero-Garvia M, Gil-Navarro MV, et al. Sequential antimicrobial treatment with linezolid for neurosurgical infections: efficacy, safety and cost study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016;158(10):1837-43.
106. Hashimoto S, Honda K, Fujita K, Miyachi Y, Isoda K, Misaka K, et al. Effect of coadministration of rifampicin on the pharmacokinetics of linezolid: clinical and animal studies. *J Pharm Health Care Sci*. 2018;4:27.

107. Golikova MV, Strukova EN, Portnoy YA, Dovzhenko SA, Kobrin MB, Zinner SH, et al. Predicting effects of antibiotic combinations using MICs determined at pharmacokinetically derived concentration ratios: in vitro model studies with linezolid- and rifampicin-exposed *Staphylococcus aureus*. *J Chemother*. 2017;29(5):267-73.
108. Kullar R, Chin JN, Edwards DJ, Parker D, Coplin WM, Rybak MJ. Pharmacokinetics of single-dose daptomycin in patients with suspected or confirmed neurological infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(7):3505-9.
109. Erritouni M, Ktaich N, Rahal JJ, Figueroa D, Nieto J, Urban C, et al. Use of daptomycin for the treatment of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococcal ventriculitis. *Case Rep Med*. 2012;2012:593578.
110. Sahin A, Dalgic N. Intravenous and intraventricular daptomycin plus intravenous linezolid treatment of an infant with Vancomycin-Resistant Enterococci induced ventriculoperitoneal shunt infection. *World Neurosurg*. 2019.
111. Pfaußler B, Spiss H, Dittrich P, Zeitlinger M, Schmutzhard E, Joukhadar C. Concentrations of fosfomycin in the cerebrospinal fluid of neurointensive care patients with ventriculostomy-associated ventriculitis. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53(5):848-52.
112. Di Paolo A, Gori G, Tascini C, Danesi R, Del Tacca M. Clinical pharmacokinetics of antibacterials in cerebrospinal fluid. *Clinical pharmacokinetics*. 2013;52(7):511-42.
113. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Critical care (London, England)*. 2006;10(1):R27.
114. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22 Suppl 3:S37-62.
115. Ziaka M, Markantonis SL, Fousteri M, Zygoúlis P, Panidis D, Karvouniaris M, et al. Combined intravenous and intraventricular administration of colistin methanesulfonate in critically ill patients with central nervous system infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(4):1938-40.
116. Karaiskos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(10):1351-70.
117. Rodríguez Guardado A, Blanco A, Asensi V, Perez F, Rial JC, Pintado V, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter meningitis* in neurosurgical patients with intraventricular catheters: assessment of different treatments. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(4):908-13.
118. Bargiacchi O, De Rosa FG. Intrathecal or intraventricular colistin: a review. *Le infezioni in medicina: rivista periodica di eziologia, epidemiologia, diagnostica, clinica e terapia delle patologie infettive*. 2016;24(1):3-11.
119. Fotakopoulos G, Makris D, Chatzi M, Tsimitrea E, Zakyntinos E, Fountas K. Outcomes in meningitis/ventriculitis treated with intravenous or intraventricular plus intravenous colistin. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016;158(3):603-10; discussion 10.
120. Brown EdL, J.; Bayston, R.; Lees, PD.; Pople, IK. The management of neurosurgical patients with postoperative bacterial or aseptic meningitis or external ventricular drain-associated ventriculitis. *Infection in Neurosurgery Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy*. *Br J Neurosurg*. 2000;14(1):7-12.
121. Cook AM, Mieure KD, Owen RD, Pesaturo AB, Hatton J. Intracerebroventricular administration of drugs. *Pharmacotherapy*. 2009;29(7):832-45.
122. James HE, Bradley JS. Management of complicated shunt infections: a clinical report. *J Neurosurg Pediatr*. 2008;1(3):223-8.
123. Kallweit U, Harzheim M, Marklein G, Welt T, Pohlau D. Successful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis using linezolid without removal of intrathecal infusion pump. *Case report*. *J Neurosurg*. 2007;107(3):651-3.
124. Deer TR, Provenzano DA. Recommendations for reducing infection in the practice of implanting spinal cord stimulation and intrathecal drug delivery devices: a physician's playbook. *Pain Physician*. 2013;16(3):E125-8.
125. Ratilal BO, Costa J, Pappamikail L, Sampaio C. Antibiotic prophylaxis for preventing meningitis in patients with basilar skull fractures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(4):CD004884.
126. Hedberg AL, Pauksens K, Enblad P, Soderberg J, Johansson B, Kayhty H, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination administered early after neurotrauma or neurosurgery. *Vaccine*. 2017;35(6):909-15.

127. Hedberg AL, Pauksens K, Ronne-Engstrom E, Lundberg M, Johansson B, Kayhty H, et al. Lower response to early T-cell-dependent vaccination after neurotrauma or neurosurgery in adults. *J Infect.* 2015;70(6):577-84.
128. Korinek AM, Reina M, Boch AL, Rivera AO, De Bels D, Puybasset L. Prevention of external ventricular drain--related ventriculitis. *Acta Neurochir (Wien).* 2005;147(1):39-45; discussion -6.
129. Ridberg S, Hellmark B, Nilsson A, Soderquist B. *Cutibacterium acnes* (formerly *Propionibacterium acnes*) isolated from prosthetic joint infections is less susceptible to oxacillin than to benzylpenicillin. *J Bone Jt Infect.* 2019;4(3):106-10.
130. Skyrman S, Bartek J, Jr., Haghighi M, Fornebo I, Skoglund T, Jakola AS, et al. Preoperative antibiotic prophylaxis regimen in brain tumour surgery in Sweden: a quasi-experimental study. *Acta Neurochir (Wien).* 2020. [Epub ahead of print]
131. Poon WS, Ng S, Wai S. CSF antibiotic prophylaxis for neurosurgical patients with ventriculostomy: a randomised study. *Acta neurochirurgica Supplement.* 1998;71:146-8.
132. Alleyne CH, Jr., Hassan M, Zabramski JM. The efficacy and cost of prophylactic and perioperative antibiotics in patients with external ventricular drains. *Neurosurgery.* 2000;47(5):1124-7; discussion 7-9.
133. McCarthy PJ, Patil S, Conrad SA, Scott LK. International and specialty trends in the use of prophylactic antibiotics to prevent infectious complications after insertion of external ventricular drainage devices. *Neurocrit Care.* 2010;12(2):220-4.
134. Zabramski JM, Whiting D, Darouiche RO, Horner TG, Olson J, Robertson C, et al. Efficacy of antimicrobial-impregnated external ventricular drain catheters: a prospective, randomized, controlled trial. *J Neurosurg.* 2003;98(4):725-30.
135. Ratilal B, Costa J, Sampaio C. Antibiotic prophylaxis for surgical introduction of intracranial ventricular shunts: a systematic review. *J Neurosurg Pediatr.* 2008;1(1):48-56.
136. Thomas R, Lee S, Patole S, Rao S. Antibiotic-impregnated catheters for the prevention of CSF shunt infections: a systematic review and meta-analysis. *Br J Neurosurg.* 2012;26(2):175-84.
137. Parker SL, McGirt MJ, Murphy JA, Megerian JT, Stout M, Engelhart L. Comparative effectiveness of antibiotic-impregnated shunt catheters in the treatment of adult and pediatric hydrocephalus: analysis of 12,589 consecutive cases from 287 US hospital systems. *J Neurosurg.* 2015;122(2):443-8.
138. Klimo P, Jr., Thompson CJ, Baird LC, Flannery AM. Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 7: Antibiotic-impregnated shunt systems versus conventional shunts in children: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg Pediatr.* 2014;14 Suppl 1:53-9.
139. Konstantelias AA, Vardakas KZ, Polyzos KA, Tansarli GS, Falagas ME. Antimicrobial-impregnated and -coated shunt catheters for prevention of infections in patients with hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg.* 2015;122(5):1096-112.
140. Mallucci CL, Jenkinson MD, Conroy EJ, Hartley JC, Brown M, Dalton J, et al. Antibiotic or silver versus standard ventriculoperitoneal shunts (BASICS): a multicentre, single-blinded, randomised trial and economic evaluation. *The Lancet.* 2019;394(10208):1530-9.
141. Simon TD, Kronman MP, Whitlock KB, Browd SR, Holubkov R, Kestle JRW, et al. Patient and Treatment Characteristics by Infecting Organism in Cerebrospinal Fluid Shunt Infection. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society.* 2019;8(3):235-43.
142. Atkinson RA, Fikrey L, Vail A, Patel HC. Silver-impregnated external-ventricular-drain-related cerebrospinal fluid infections: a meta-analysis. *J Hosp Infect.* 2016;92(3):263-72.
143. Fried HI, Nathan BR, Rowe AS, Zabramski JM, Andaluz N, Bhimraj A, et al. The Insertion and Management of External Ventricular Drains: An Evidence-Based Consensus Statement : A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society. *Neurocrit Care.* 2016;24(1):61-81.
144. Nilsson A, Uvelius E, Cederberg D, Kronvall E. Silver-Coated Ventriculostomy Catheters Do Not Reduce Rates of Clinically Diagnosed Ventriculitis. *World Neurosurg.* 2018;117:e411-e6.
145. Sandoe JA, Barlow G, Chambers JB, Gammage M, Guleri A, Howard P, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of implantable cardiac electronic device infection. Report of a joint Working Party project on behalf of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC, host organization), British Heart Rhythm Society (BHRS), British Cardiovascular Society (BCS), British Heart Valve Society (BHVS) and British Society for Echocardiography (BSE). *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(2):325-59.
146. Krahn AD, Longtin Y, Philippon F, Birnie DH, Manlucu J, Angaran P, et al. Prevention of Arrhythmia Device Infection Trial: The PADIT Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(24):3098-109.

Tuberkulös meningit och tuberkulom

Mycobacterium tuberculosis (*M 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 istället vanligare att symtomen startar med en period av allmän trötthet, apati och matleda (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 ca 50 % av patienterna lungförändringar.

Laboratoriediagnostiken är också behäftad med svårigheter och i många fall är cerebrospinalvätska (csv)-fynden 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 I har ospecifika symtom såsom allmän sjukdomskänsla enligt ovan. I stadium II kan meningism, letargi och mindre neurologiska bortfallssymtom, t.ex. kranialnervspares förekomma. Stadium III karakteriseras av generella krampanfall, större neurologiska bortfallssymtom och koma. Prognosen är starkt korrelerad till i vilket stadium sjukdomen upptäcks (3).

Epidemiologi

Tuberkulos (tbc) har i Sverige historiskt varit relaterat till fattigdom och trånga levnadsförhållanden och TBM drabbade under tidigare högendemiska förhållanden i Sverige framförallt små barn i anslutning till primärinfektion.

I Sverige ses TBM numera oftast som en reaktiverad latent infektion hos vuxna med eller utan immunhämmande behandling. Risken för reaktivering ökar vid immunhämning betingat av ålder, graviditet, vid behandling med kortison, TNF-alfa-hämmare eller annat immunhämmande tillstånd eller behandling. HIV utgör den viktigaste riskfaktorn globalt.

En stadig minskning av antalet tbc-fall/år noterades i Sverige fram till 2003, därefter ökade antalet till 835 fall 2015 för att sedan åter minska till 495 fall 2019. Den förändrade epidemiologin över tid förklaras av att tbc i slutet av 1980-talet ffa inträffade hos äldre svenskfödda patienter medan ca 90 % av aktiv tbc nu ses hos migranter från högendemiska länder. Enligt Folkhälsomyndighetens tbc-statistik anmäldes 2018 504 fall varav 13 hade tbc i CNS (2,6 %). 10 var odlingsverifierade, 3 i likvor och 2 i odling från abscess/tuberkulom, övriga 5 var odlingspositiva i något luftvägsprov men hade klinisk bild som CNS-engagemang varav en med radiologiskt tuberkulom. Av de 3 utan verifikation hade 2 klinisk bild som meningit och 1 känd latent tbc med inflammation i nervus oculomotorius som behandlats ex juvantibus utan uppgift om effekt. Fallen var mellan 10 och 57 år. 2019 anmäldes 11 fall av CNS tbc av totalt 495 anmälda fall (2,2 %). 10 var odlingsverifierade, 9 med positiv odling från likvor och 1 positiv i sputumodling. Fallen var mellan 7 och 87 år. (Jerker Jonsson, ansvarig nationella tbc-övervakningen Folkhälsomyndigheten, personligt meddelande).

Patogenes och klinisk bild

Vid en primär tbc-infektion sker en utsädd av *M. tuberculosis* 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 subarachnoidalt på hjärnytan 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
- 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 kranialnervpåverkan, övervägande i 3:e och 5:e kranialnerverna och i ca 10 % hemiplegi eller parapares (3).

Diagnostik

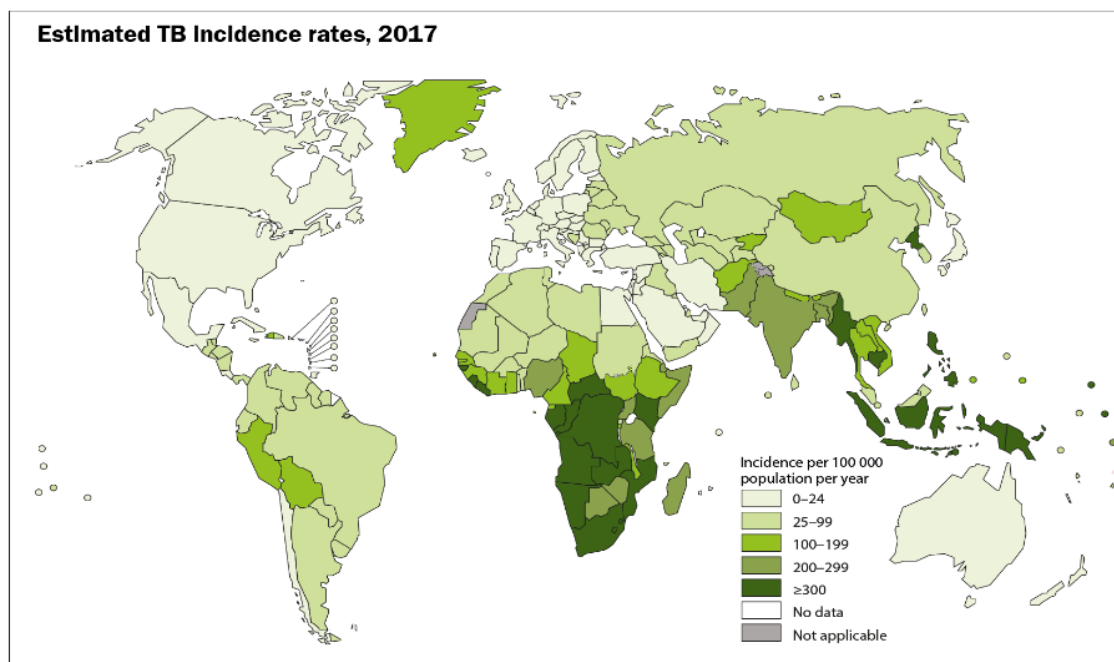
Det finns en stor variation i den kliniska bilden som kan likna allt från serös meningoencefalit till akut bakteriell meningit (ABM) och expansiv process. Till skillnad från ABM så är i de flesta fall symtomdurationen innan diagnos >6 dygn. Fokalneurologiska symtom, atypiskt rörelsemönster, optikusatrofi, måttlig pleocytos i csv (<1000) med neutrofiler <50 %, sänkt glukoskvot och symtomduration >6 dagar har visats vara av diagnostiskt värde i studier från högendemiska områden (Tabell 1) (3,4,5).

Tabell 1. Typiska symptom och laboratoriefynd talande för TBM (Faktaruta 24)

Symtomduration > 6 dagar
Måttlig pleocytos <1000 med övertaligt lymfocyter
Måttligt till kraftigt sänkt glukoskvot
Måttligt till kraftigt stegrat cerebrospinalvätska (csv)-albumin 0.8–2,0 g/dl
Måttligt till kraftigt stegrat csv-laktat
Fokalneurologi med kranialnervspares (N III och V), hemi- eller paraplegi

TBM bör misstänkas vid CNS-symtom hos patienter med infektionstecken i >6 dagar, speciellt om patienterna kommer från tbc högendemiskt område (Figur 1) eller om det finns epidemiologiska samband med andra tuberkulospatienter **(All)**.

TBM bör särskilt misstänkas om immunhämning såsom samtidig HIV-infektion, graviditet eller hög/låg ålder föreligger. Vid miliär tbc återfinns i ca 30 % av fallen även CNS-engagemang med TBM.



Figur 1. Global tbc incidens 2017 WHO (https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)

Laboratoriediagnostik

Eftersom symtomen ofta är diffusa och ospecifika är det mycket viktigt att om klinisk misstanke föreligger skyndsamt utföra LP och om misstanke om TBM finns bör minst 5 mL, helst 10 mL, csv skickas för specifik tbc-diagnostik med PCR och mykobakterieodling. Vid miliär sjukdomsbild bör LP alltid utföras då CNS-engagemang innebär förändringar i dosering och behandlingstid.

Provolymen spelar avgörande roll för känsligheten avseende både mykobakterieodling och PCR eftersom antalet mykobakterier i csv oftast är lågt. För PCR-påvisning är provvolymen ofta betydligt mindre än vid odling vilket kan vara en av förklaringarna till den relativt låga känsligheten för metoden.

Mykobakteriediagnostik från andra lokaler som luftvägar/pleura och urin bör om möjligt ingå om lunginfiltrat/pleuravätska och/eller miliär bild finns, detta för att öka den diagnostiska känsligheten.

Radiologisk undersökning med datortomografi (DT)-hjärna med kontrast eller magnetkamera (MRT)-hjärna (där MRT hjärna är känsligare) bör utföras initialt och innan LP vid fokala neurologiska bortfallssymtom.

Csv-analysresultat som bör ge misstanke om TBM är kraftigt förhöjda värden av laktat och protein samt tydligt sänkt csv/blod-glukoskvot, speciellt om fyndet är förenat med måttlig pleocytos (<1000), ofta med mononukleär dominans (Tabell 1).

Av de specifika metoderna är mikroskopi snabbast men har lägst känslighet och utfaller som regel negativt vid TBM i lågdemiska länder (3, 6)

Med påvisande av PCR kan svar erhållas inom 1–3 dagar. I en metaanalys från 2003 fann man en sensitivitet vid TBM på 56 % och en specificitet på 98 % med odling som referensmetod (5). GeneXpert RIF, som rekommenderas av WHO för snabbdiagnostik av tbc inklusive TBM, har visat en sensitivitet på ca 60 % och närmare 100 % specificitet och detekterar också rifampicin (RIF) resistens (7). Med andra generationens GeneXpert

(GeneXpert Ultra) har känslighet upp mot 95 % jämfört med odling rapporterats (7,8). I en studie av 51 individer med HIV och sannolik eller bekräftad TBM hade Xpert Ultra 76,5 % sensitivitet och ett negativt prediktivt värde på 92,7 % (9). Sensitiviteten var 55,6 % med negativt prediktivt värde på 85,8 % för vanlig GeneXpert och 61,4 % med negativt prediktivt värde på 85,2 % för MGIT odling. Mot en komposit mikrobiologisk standard (positiv med någon metod anses vara bekräftat fall) hade Xpert Ultra en sensitivitet på 92,9 %, medan Xpert hade 65,8 % och MGIT odling hade 72,2 %. Xpert Ultra detekterade 9 fall av tuberkulös meningit som missades av både Xpert och MGIT odling.

En fördel med PCR-påvisning är att PCR kan vara positiv flera veckor efter start av tbc-behandling (10). GeneXpert kan påvisa genmutationer kopplade till resistens mot rifampicin (RIF), medan BD MAX MDR-TB kan påvisa resistensmutationer mot RIF och isoniazid (INH). Generellt är känsligheten ofta kring 95 % för RIF-resistens och något lägre sensitivitet för INH-resistens (ca 90 %) jämfört med konventionell resistensbestämning. Samtliga kliniska tbc-laboratorier (Stockholm-Karolinska, Göteborg-Sahlgrenska, Lund-Skånes universitetssjukhus, Linköping-Linköpings universitetssjukhus och Umeå-Norrlands universitetssjukhus) har metoder för PCR-påvisning av *M. tuberculosis* komplexet. En del laboratorier har metoder som även detekterar mutationer som är associerade med RIF och INH resistens.

Jämfört med de i rutindiagnostiken etablerade PCR-systemen är odling den mest känsliga metoden, men når under optimala förhållanden oftast inte mer än ca 70 % sensitivitet (6,8,11). Ett negativt odlings svar utesluter således inte TBM. Nyare data pekar på att GeneXpert Ultra kan vara ännu känsligare än odling (9) men detta behöver utvärderas i större material. Odling med radiometrisk respirometri (Bactec 460 TB) tar oftast 3–5 veckor innan positiva svar erhålles. Vid positiv odling tar resistensbestämning ytterligare ca 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.

Rutinmetoder för att påvisa om en individ har infekterats med *M. tuberculosis* är hudtestet PPD och de nyare s.k. IGRA-testerna (Interferon-gamma-release-assays). Två kommersiella IGRA finns tillgängliga; Quantiferon TB Gold Plus och T-spot®-TB. Testerna 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 flertalet miljömykobakterier (förutom *M. marinum*, *M. szulgai* och *M. kansasii*). Liksom PPD kan inte IGRA skilja på aktiv sjukdom eller latent infektion men båda kan användas som ett indirekt stöd för diagnos av aktiv tbc vid svårigheter att påvisa agens med övriga diagnosmetoder såsom vid TBM. En nylig metaanalys visade att IGRA hade en känslighet i blod och csv på 78 % respektive 77 % med 61 % respektive 88 % specificitet. Specificiteten ökade vid analys av csv men stora volymer krävdes (>2 mL) och indeterminanta resultat var vanliga (upp till 15 %) (12,13).

Rekommendation

Arbetsgruppen rekommenderar minst 5 och helst 10 mL provvolym csv för odling och PCR avseende *M. tuberculosis* (AII). Vid mindre mängder csv blir sensitiviteten lägre. Direktmikroskopi rekommenderas inte för diagnostik av TBM då det har för låg sensitivitet och dessutom minskar den tillgängliga csv-volymer för odling och PCR. Vid stark klinisk misstanke bör upprepade provtagningar utföras.

Behandling med tuberkulosläkemedel

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 TBM följer samma principer som för annan tbc-behandling med intensiv behandling under de första 2 månaderna med 4 preparat följt av en längre uppföljande behandlingsperiod med 2 preparat om känslig *M. tuberculosis* påvisas (14). Det finns dock problem med penetrationen av vissa läkemedel till CNS och därmed svårigheter att uppnå tillräckligt höga koncentrationer, framför allt för etambutol (EMB) och rifampicin (RIF) men också för aminoglykosider. Isoniazid (INH) och pyrazinamid (PZA) penetrerar bra in i CNS och är därför mycket viktiga. Speciellt INH är viktig under den första tiden för snabb avdödning av aktivt tillväxande bakterier.

Trots att RIF penetrerar sämre in i CNS och att de koncentrationer som uppnås nätt och jämnt överstiger MIC för känslig *M. tuberculosis* vid standarddosering, visar kliniska data på en kraftigt ökad mortalitet vid TBM och RIF-resistens vilket talar för RIFs betydelse vid behandling av TBM (15). Nya studier pekar på att RIF i högre dos vid behandling av pulmonell tbc, ffa över 20 mg/kg, ger ett snabbare mikrobiologiskt svar. Ökad toxicitet har inte noterats vid doser upp till 35 mg/kg/dygn. Till barn har högre dygnsdoser använts med rekommenderade INH-doser på mellan 10–20 mg/kg upp till 500 mg p.g.a. ökad metabolism av tbc-läkemedel (16). Vid TBM visade en indonesisk studie att högre RIF-doser (20 mg/kg iv i 2 veckor initialt) gav en signifikant (>50 %) reduktion av mortalitet vid 6 månaders behandling och farmakometriska analyser av samma data talade för att optimal dosering inte erhöles, dvs sannolikt krävs ännu högre doser iv för optimal effekt (17). I en nylig studie av 60 patienter med TBM som randomiserades till 450 mg, 900 mg eller 1350 mg (10, 20 and 30 mg/kg) oralt RIF under de första 30 behandlingsdyggen ledde en dosökning med 2 eller 3 ggr till 3–5 ggr högre RIF-exponering i plasma och csv. 6-månaders mortalitet var 7/20 (35 %), 9/20 (45 %) och 3/20 (15 %) i respektive 10-, 20- och 30-mg/kg grupperna (p=0,12).

Förutom INH, RIF och PZA bör ett 4:e medel användas med tanke på risk för förekomst av i första hand monoresistens. Det 4:e medlet har historiskt varit EMB Dess betydelse vid TBM är oklar då EMB passerar dåligt över till CNS både med och utan inflammation. I internationella riktlinjer rekommenderas i nuläget EMB som 4:e medel (15). EMB kan ges i det akuta initialskedet även till medvetslösa patienter (dvs även om visus och färgseende inte kan kontrolleras) då opticusneurit som biverkan kommer senare i förloppet, vanligen efter några månaders behandling.

Förstärkt behandling med ett 5:e medel ges i första hand med fluorokinolon. Man bör ha i åtanke att exponering för kinolon vid behandling med moxifloxacin reduceras med ca 30 % vid samtidig RIF-användning. För moxifloxacin rekommenderas därför enligt Cresswell och medarbetare 600 mg x 1 per dag om RIF ges samtidigt (15). Levofloxacin-koncentrationer påverkas dock inte av samtidig RIF-behandling. Försiktighet vid amikacinbehandling bör iaktas vid TBM hos äldre patienter. Dosering av standardläkemedel och alternativa preparat vid kontraindikation, biverkningar av standardläkemedel eller resistensförekomst ges i Tabell 2.

Längden av standardbehandling för TBM varierar i olika rekommendationer. I en metaanalys ansåg man att om det är en fullt känslig tuberkulosstam så bör 6 månaders behandling vara tillräckligt (19). De flesta auktoriteter föreslår dock längre behandlingstider, upp till 12 månader (3, 5, 14, 20). I normalfallet rekommenderas behandling enligt Tabell 2 (**All**)

Standardbehandling – tuberkulostatika

Tabell 2. Standardläkemedel och viktiga andrahandsläkemedel vid behandling av tuberkulös meningit (14, 15,16; Faktaruta 25).

Läkemedel	Barndos/dygn	Vuxendos/dygn	Beh.-tid	CNS-penetration (%)
isoniazid*	10–20 mg/kg, max 500 mg	5 mg/kg 300 mg x 1	12 mån	80–90
rifampicin	Minst 20 mg/kg max 600 mg	20 mg/kg iv 30–35 mg/kg po	12 mån	10–20
pyrazinamid	30–35 mg/kg. max 2000 mg	30 mg/kg, max 2000mg	2 mån	90–100
ethambutol	15–20 mg/kg, max 1000 mg	25 mg/kg max 1600 mg	2 mån	30
levofloxacin**	<5 år: 15–20 mg/kg; >5 år: 10–15 mg/kg	(10)–15 mg/kg po/iv	12 mån	70–80
moxifloxacin**	Ingen etablerad dos	400 mg (600mg***) po/iv	12 mån	70–80
amikacin**	15–30 mg iv /kg/d, max 1000 mg	15 mg/kg iv x 1 efter 2 v: 3 doser/v	2 mån	10–20

* Vid isoniazidbehandling ges pyridoxin 40 mg x 1 för att minska risken för perifer neuropati

** Som möjligt tillägg till standardbehandling. Vid misstanke om multiresistens bör minst 2 andrahandspreparat med förmodad känslighet läggas till standardbehandling och om MDR bör tbc-specialist konsulteras (se också tabell 3)

*** (Cresswell et al ref 14)

Till medvetslösa eller svårt påverkade patienter ges i första hand intravenösa beredningar. PZA saknar intravenös beredning men kan ges som uppslammade tabletter i sond. RIF finns som iv Rifadin®, INH som licenspreparat INH för intravenöst bruk och EMB som EMB-Fatol I®. Mixturer av INH och RIF kan ges i sond vid behov.

Läkemedelskoncentrationsbestämningar för tbc-läkemedel bör utföras vid bland annat misstänkt terapivikt eller följsamhetsproblematik, toxicitet, malabsorption, nedsatt lever- och njurfunktion, samtidig HIV-infektion och vid svåra tbc-former med allmänpåverkan och/eller intensivvård såsom vid CNS-tbc och miliär tbc. Diabetes är ytterligare en riskfaktor för subterapeutiska läkemedels-koncentrationer.

Vid livshotande/svår tbc såsom tbc med behov av intensivvård bör intravenös tbc-behandling ges för att försäkra sig om adekvata läkemedelskoncentrationer.

Farmakologiska analysmetoder finns tillgängliga inom landet (t.ex. vid farmakologiska laboratoriet, Karolinska Huddinge) för standardpreparaten INH, RIF, EMB och PZA. Vid misstanke om tillstånd och behandlingar där läkemedelskoncentrationer kan påverkas rekommenderas en generös hållning till provtagning och dosjustering vid behov. Tbc-specialist bör rådfrågas i dessa fall.

Behandling vid förekomst av resistens mot ett eller flera förstahandsläkemedel
 OBS! Behandling av TBM vid utökad resistens enligt nedan skall alltid ske efter kontakt med nationell expertis avseende tbc-resistens. Vid multiresistens (MDR) kan ordförande för nationella panelen för MDR tbc kontaktas; för närvarande Jerker Jonsson, Folkhälsomyndigheten (jerker.jonsson@folkhalsomyndigheten.se)

Definitioner:

SDR (single drug resistant) tuberculosis = resistens mot i första hand INH eller RIF.

MDR (multi drug-resistant) tuberculosis = resistens mot INH och RIF.

XDR (extensively drug-resistant) tuberculosis = MDR + resistens mot någon kinolon och minst ett injektionspreparat, vanligen amikacin

För patienter med tbc utanför CNS där isolerad INH-resistens föreligger rekommenderas enligt uppdaterade WHO-riktlinjer behandling under 6 månader med PZA/RIF/EMB och kinolon under hela behandlingstiden (20). Om PZA och/eller kinolon inte tolereras under mer än 2 mån ges behandling med INH och EMB i ytterligare 10 månader (12 månader totalt). Vid isolerad RIF-resistens ges PZA/INH/EMB/kinolon i 2 månader och därefter INH/kinolon/EMB i ytterligare minst 10 månader (12 månader totalt).

Rekommendationer för förekomst av monoresistens mot INH och RIF vid TBM saknas och behandlingsval och behandlingstid bör därför ske i samråd med tbc-specialist. Om INH-resistensen är låggradig kan man överväga att ändå behandla med INH i relativt hög dos, pga dess goda CNS-penetration vilket medför att koncentrationen i csf även vid låggradig resistens kan överstiga MIC. RIF och PZA ges under dessa förhållanden tillsammans med INH under totalt 12 månader med tillägg av kinolon. EMB utsätts efter 2 månaders initial behandling (20).

Evidens för behandling av MDR-tbc hos patienter med TBM baseras mestadels på enstaka fallrapporter och fall-serier. Få studier har utrett relationen mellan resistens och behandlingsframgång. Det finns dock studier som visar att det vid INH-resistens tar betydligt längre tid att sterilisera likvor, men om PZA används under hela behandlingen sågs ingen försämrad prognos (21).

WHO rekommenderar för närvarande minst 5 aktiva medel för behandling av MDR tbc där en kinolon och ytterligare tre preparat med förmodad/verifierad känslighet bör ingå. Läkemedel vid MDR tbc har nyligen omgrupperats enligt följande kategorier baserat på tillgänglig evidens av effekt kontra säkerhet (22, 23).

- Grupp A: Prioriterade läkemedel: levofloxacin/moxifloxacin, bedaquiline och linezolid
- Grupp B: Läkemedel som tillägg till A: clofazimine, cycloserine/terizidone
- Grupp C: Kompletterande läkemedel till grupp A och B och när läkemedel i dessa grupper inte kan användas: ethambutol, delamanid, pyrazinamide, imipenem-cilastatin, meropenem, amikacin ethionamide/prothionamide, p-aminosalicylic acid

För MDR tbc i CNS bör läkemedel med god penetration till CNS prioriteras. Till dessa hör kinoloner, ethionamid/prothionamid, cycloserin och linezolid. Av standardpreparaten penetrerar PZA utmärkt till CNS. Två nya läkemedel för MDR tbc är bedaquiline (Sirturo) och delamanid (Delytba) där framförallt delamanid anses ha bättre penetration till CNS (tabell 3). Tbc-specialist bör konsulteras för val av behandlingsstrategi vid misstänkt/verifierad MDR tbc i CNS.

Då den definitiva diagnosen av MDR tbc kan komma sent p.g.a. att det kan ta lång tid innan resultaten av slutgiltig fenotypisk resistensbestämning för vissa av läkemedlen som ingår blir klar är det mycket viktigt att misstänka och behandla som vid MDR tbc om epidemiologiska förhållanden kan tala för detta och/eller om behandlingen inte har effekt.

Tabell 3. Alternativa preparat vid behandling av tuberkulös meningit/tuberkulom (22, 23).

Läkemedel	Barndos/dygn (maxdos)	Vuxendos/dygn (maxdos)	CNS-penetration (%)
rifabutin	510 mg/kg	5 mg/kg (300 mg)	50
cycloserine	10–15 mg/kg/d (1000 mg)	10–15 mg/kg/d (1000 mg)	80–90
ethionamid/ prothionamid	10–15 mg/kg/d (1000 mg)	10–15 mg/kg/d (1000 mg)	80–90
linezolid	<11 år: 10mg/kg 3 ggr/dag >11 år: 10mg/kg 2ggr/dag	600 mg	70
delamanid	100 mg 6–12 år	200 mg	Inga humandata

Biverkningar

Biverkningar förekommer hos ca 10 % av patienterna vilket kan kräva terapibyte. Det är dock viktigt att minimera behandlingsuppehåll då det finns en direkt korrelation till avbrott i behandlingen och försämrat behandlingsresultat (16).

Leverpåverkan är en vanlig biverkan vid behandling med RIF, INH och/eller PZA. EMB kan ge opticusneurit varvid färgseendet först brukar drabbas. Frekvensen opticusneurit anges dock vara mindre än 3 % om inte de normala doserna på 15–25 mg/kg överskrids eller om patienten har njursvikt och dosering anpassas till njurfunktion.

Pyridoxin ges för att minska risken för INH-orsakad perifer neuropati, särskilt till diabetiker, alkoholister och HIV-infekterade, som har ökad risk för dessa biverkningar.

Efter behandlingsstart rekommenderas att följa leverfunktion (ALAT, ASAT, bilirubin) minst en gång per vecka under de första 4 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 EMB ges (14).

Läkemedelsinteraktioner

Framförallt har RIF interaktioner med ett stort antal läkemedel pga kompetitiv hämning eller induktion av enzymer i cytokrom P450-systemet varför det är viktigt att noggrant kontrollera interaktioner med pågående medicinering och justera vid behov. Nedan följer några av de viktigaste interaktionerna.

Ordinarie kortisondos måste dubbleras vid samtidig RIF-behandling. P-pillers effekt kan minska p.g.a. interaktion med framför allt östrogen varför kompletterande preventivmetod behöver användas vid behov. Waran[®]-doser måste ofta höjas kraftigt och det är komplicerat att ställa in PK-INR som måste följas noga. Vid avbrott eller avslutad tbc-behandling sker det motsatta med risk för blödningar. Ett bättre alternativ vid behov av anti-koagulation vid samtidig RIF-behandling är att ersätta Waran[®] mot lågmolekylärt heparin eller DOAK (direktverkande orala antikoagulantia). Koagulationsexpert bör tillfrågas i dessa fall.

Vid HIV-behandling interagerar RIF med proteashämmare (PI) vilket kan leda till omätbara koncentrationer av PI varför kombinationen starkt avråds ifrån. Rifabutin (Ansatispin[®]) kan ersätta RIF vid samtidig PI-behandling men då ges rifabutin i reducerad dos medan PI-dosen hålls oförändrad. RIF påverkar också NNRTI-preparat (Stocrin[®], Viramune[®]) genom enzyminduktion varför exempelvis dosen av Stocrin ökas från 600 till 800 mg/d (24). För detaljerad information om interaktion av HIV-läkemedel med RIF och övriga tbc-läkemedel var god se <https://www.hiv-druginteractions.org/>

Steroidbehandling

Redan tidigt på 50-talet såg man behov av adjuvant TBM-behandling för att i första hand dämpa det inflammatoriska svaret 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 (25). Dock fanns ingen signifikant minskning i mortalitet i studierna om de stratifierades till enbart de vuxna. I en stor placebokontrollerad randomiserad studie från Vietnam (26) med totalt 545 patienter, över 14 år gamla, fann man en signifikant effekt på mortalitet men inte på sequele hos dem som överlevde och i en förnyad Cochrane-analys från 2016 (27) 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 frågetecken om nyttan av steroiderna vid TBM, speciellt hos immunsupprimerade såsom HIV-patienter, så har de flesta riktlinjer rekommenderat adjuvant steroidbehandling vid TBM.

Rekommendation

Arbetsgruppen anser att adjuvant steroidbehandling i form av betametason bör ges **(AII)**. I första hand väljs betametason (eftersom dexametason inte är tillgängligt i Sverige) med normal dos till vuxen på 6–8 mg x 2 iv under de första 3 veckorna med successiv nedtrappning oralt 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 neuroradiologiska 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 csf vara normal eller endast visa lätta reaktiva förändringar utan påvisbara bakterier. Epileptiska kramper eller neurologiska bortfallssymtom 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 positiv PPD eller IGRA kan styrka diagnosen.

Vid klinisk misstanke bör empirisk behandling startas med standardbehandling för TBM förutsatt att 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 MRT-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. Wilkinson RJ, Rohlwink U, Misra UK, van Crevel R, Mai NTH, Dooley KE et al. Tuberculosis meningitis. *Nature reviews Neurology*, 13:581-598, 2017.
4. Kumar R, Singh SN, Kohli N. A diagnostic rule for tuberculous meningitis. *Arch Dis Child*. 81(3):221-4, 1999.
5. Thwaites GE, Chau TT, Stepniewska K, Phu NH, Chuong LV, Sinh DX et al. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *Lancet*. 26;360(9342):1287-92, 2002.
6. Heemskerk AD, Donovan J, Thu DDA, Marais S, Chaidir L, Dung VTM et al. Improving the microbiological diagnosis of tuberculous meningitis: A prospective, international, multicentre comparison of conventional and modified Ziehl-Neelsen stain, GeneXpert, and culture of cerebrospinal fluid. *J Infect*. 77(6):509-15, 2018.
7. Pai M, Flores LL, Pai N, Hubbard A, Riley LW, Colford JM Jr. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 3(10):633-43, 2003.

8. World Health Organization. Meeting Report of a Technical Expert Consultation: Non-inferiority Analysis of Xpert MTB/RIF Ultra Compared to Xpert MTB/RIF (WHO, 2017).
9. Cresswell FV, Tugume L, Bahr NC, Kwizera R, Bangdiwala AS, Musubire AK et al. Xpert MTB/RIF Ultra for the diagnosis of HIV-associated tuberculous meningitis: a prospective validation study. *Lancet Infect Dis.* Jan 7. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30550-X.
10. 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
11. Thwaites GE, Chau TT, Farrar JJ. Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol* 42: 378-9, 2004.
12. Liao CH, Chou CH, Lai CC, Huang YT, Tan CK, Hsu HL 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
13. Yu J, Wang ZJ, Chen LH, Li HH. Diagnostic accuracy of interferon-gamma release assays for tuberculous meningitis: a meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 20, 494–499, 2016.
14. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Inf Dis* 2016;63(7):e147–9514.
15. Cresswell FV, Te Brake L, Atherton R, Ruslami R, Dooley KE, Aarnoutse R, et al. Intensified antibiotic treatment of tuberculous meningitis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018 Nov 24. doi: 10.1080/17512433.2019.1552831.
16. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J. 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.
17. Ruslami R, Ganiem AR, Dian S, Apriani L, Achmad TH, van der Ven AJ et al. Intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis: an open-label, randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:27-35.
18. Dian S, Yunivita V, Ganiem AR, Pramaesya T, Chaidir L, Wahyudi K et al. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase II Dose-Finding Study To Evaluate High-Dose Rifampin for Tuberculous Meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Nov 26;62(12). pii: e01014-18
19. van Loenhout-Rooyackers JH. Tuberculous meningitis: is a 6-month treatment regimen sufficient? *Int J Tuberc Lung Dis.* 5(11):1028-35, 2001
20. Rock B. Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. *Clin Microbiol Rev.* 243-61, 2008
21. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis [Internet]. 2018
22. WHO Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB) 2018
23. WHO MDR-TB consolidated treatment guidelines 2019
24. Behandlingsrekommendationer HIV, RAV 2019.
25. Prasad K, Sing MB, Ryan H. Steroids for treating tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 3, CD002244, 2000.
26. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med.* 351(17): 1741-51, 2004
27. Prasad, K., Singh, M. B. & Ryan, H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 4, CD002244, 2016

Hjärnabscess

Inledning

Incidensen av hjärnabscess har i en svensk studie under 2003–2014 skattats till 0,2 fall per 100 000 och år vilket är något lägre än vad som anges internationellt; 0,4–0,9 fall per 100 000 och år (1, 2). Mortaliteten har tidigare varit hög men har under de senaste sex decennierna minskat från ca 40 % till 10 % enligt en internationell review (3). I två svenska studier publicerade under senare tid anges mortaliteten till lägre än 5 % (2, 4). Andelen patienter med kvarvarande neurologiska symtom är starkt beroende av noggrannheten i uppföljningen men anges till ca 20 % (3).

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 bakteremi i samband med endokardit eller pneumoni. Posttraumatiska och postoperativa hjärnabscesser utgör endast en mindre del av hjärnabscesserna. Lokalisation och orsakande bakterier sammanhänger ofta med ingångsport, se Tabell 1 (Faktaruta 26) (4-8).

Tabell 1 (Faktaruta 26).

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> alfastreptokocker
lungor	som vid endokardit	Streptokock-arter <i>Fusobacterium</i> -arter
posttraumatisk/postoperativ	beror på typ av trauma/operation	<i>S. aureus</i> KNS coliforma bakterier

Patofysiologi

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 (9). Efter ytterligare någon vecka föreligger en hjärnabscess som har en fullt utvecklad kapsel med omgivande ödem och astrocytos. Neurotoxiska proteiner från framför allt neutrofiler och makrofager har associerats till omfattningen av vävnadsdestruktion och storlek på abscessen (10). 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 kärlbanan samt det stora antalet nybildade kärl att det föreligger andra barriärförhållanden än de som i normala fall karaktäriserar blod-hjärnbarriären. Detta stöds även av resultat från studier på antibiotikakoncentrationer i abscessinnehåll, där antibiotika som normalt inte passerar blod-hjärnbarriären kan påvisas i klart terapeutiska koncentrationer (11, 12). Flera betalaktamantibiotika, som normalt inte passerar blod-hjärnbarriären, har visats penetrera in i hjärnabscesser och t o m en så stor molekyl som vancomycin har visats nå terapeutiska koncentrationer (13). Den kontrastuppladdning som man ser på datortomografi (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, fokal 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 och symtomatologin påminner i dessa fall om en snabbt växande hjärntumör (3, 6–8). 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 ses i ca hälften av fallen.

Prognosen är främst kopplad till medvetandenivå vid behandlingsstart och den hastighet med vilken symtomen utvecklas. Ruptur till ventriklarna är associerad med betydligt högre mortalitet (8, 14).

Diagnostik

Diagnos baseras i de flesta fall på DT- eller MRT-undersökning av hjärnan (8, 15–17).

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 iakttas om förnyade bilder tas efter 30–60 minuter, vilket inte sker om den centrala nekrosen blivit mer betydande och en kapsel utvecklats.

DT-undersökning med kontrast bör betraktas som rutinmetod och är den under-sökning som i första hand ska begäras vid misstanke om hjärnabscess (**BIII**). Vid tumör ses oftast mer diffus uppladdning och mer oregelbundna kanter men i många fall är det svårt att av den vanliga DT/MRT-bilden avgöra om det är fråga om abscess eller tumör. MRT med diffusionssekvenser har visats vara av värde för differentiering (18) och metoden bör övervägas i fall med differentialdiagnostiska svårigheter mot t.ex. cystisk eller nekrotisk tumör eller där resultatet annars 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 samt aerob och anaerob odling. I oklara fall bör även odling för mykobakterier och svamp utföras. Med modern odlingsteknik och snabb transport till laboratoriet erhålls positivt fynd i nästan samtliga fall om odlingen tas inom tre dagar efter insatt behandling (4). Provmaterial bör avsättas för PCR-undersökning av 16S rRNA-genen i fall av negativ odling. 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 spp*, mykobakterier, svamp och *Toxoplasma spp*. Förbättrade metoder inkluderande efterföljande kloning och sekvensering är under utveckling och har visat ökad förekomst av polymikrobiell flora (19).

Utredning avseende eventuellt underliggande infektion i tänder, sinus, öra, lunga och hjärtklaffar är viktig och sker utifrån klinik, abscesslokalisering och odlingsfynd.

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**) (8).

Vid abscesser >2 cm är risken för terapivikt hög om kirurgiskt dränage uteblir (4).

Den vanligaste operationsmetoden är stereotaktisk aspiration, vilken utförs en eller upprepade gånger. Öppen kirurgi med excision kan bli aktuell i enstaka 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 (20). Det finns dock betydande erfarenhet från retrospektiva studier och fallserier där man tillämpat rådande behandlingsrekommendationer (3). Dessa grundar sig på 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 tidigare använts mycket på denna indikation (11, 12). Penicillinkänsliga bakterier har dock i enstaka fall kunnat framodlas trots flera veckors behandling (12). 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 (21). Detta i förening med risken för biverkningar har lett till att kloramfenikol, som ena komponenten i kombinationen med betalaktamantibiotika, har ersatts med metronidazol. Metronidazol penetrerar bra in i hjärnabscess, når baktericida koncentrationer och eliminerar effektivt anaeroba bakterier (22). Cefotaxim, liksom dess aktiva metabolit desacetylcefotaxim, penetrerar bra in i hjärnabscess och har visats effektivt eliminera känsliga bakterier (23). Även för ceftazidim har terapeutiska abscesskoncentrationer kunnat påvisas (24). Cefuroxim, ceftriaxon och meropenem 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 svensk studie på 66 konsekutiva patienter har den kliniska effekten av cefotaxim i kombination med metronidazol utvärderats och befunnits resultera i god klinisk och mikrobiologisk effekt och en, med hänsyn tagen till prognostiska faktorer, mycket låg mortalitet (4). Likaså har patienter som behandlats med ceftriaxon rapporterats uppvisa god klinisk läkning (25, 26). I en icke-randomiserad studie har man jämfört kombinationsbehandlingen cefotaxim + metronidazol med karbapenembehandling vid hjärnabscess. I studien behandlades 25 patienter med meropenem med gott kliniskt resultat (27). För övriga antibiotika, t.ex. linezolid och moxifloxacin, är den kliniska dokumentationen mycket begränsad och består endast av fallbeskrivningar eller sammanställning av ett lågt antal patienter (28–31). För en hel del antibiotika finns också enstaka fall beskrivna där 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 abscesser i andra organ.

Behandlingsrekommendationerna varierar något i senaste årens översiktsartiklar (3, 8, 16, 32–35) men samtliga rekommenderar som empirisk terapi för flertalet situationer ett betalaktamantibiotikum i kombination med metronidazol, eventuellt med tillägg av vancomycin. Den vanligaste rekommendationen är ett tredje generations-cefalosporin i kombination med metronidazol (3). Vissa anser att smalare behandling kan ges, t.ex. om dentalt fokus misstänks eller efter odlings svar (16, 32). Andra menar att det kan vara av värde att behålla en bredare antibakteriell behandling med tanke på den höga frekvensen polymikrobiella infektioner och att samtliga bakterier inte växer fram vid odling (19, 36) och vad avser cefotaxim även för dess omfattande farmakokinetiska och farmakodynamiska dokumentation (23, 35, 37).

Rekommenderad antibiotikabehandling

Som empirisk behandling vid misstänkt eller verifierad hjärnabscess ges till en vuxen individ cefotaxim 3 g x 3 (med korrektion för njurfunktion) i kombination med metronidazol 1 g x 1 (eventuellt efter en första dos på 1,5 g) (**BIII**). Metronidazol behöver inte adderas om abscessen är postoperativ eller sekundär till en endokardit.

När odlings svar föreligger, kan behandlingen i förekommande fall smalnans av till exempelvis penicillin 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 odlings svar 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 föreslås en kinolon, t.ex. moxifloxacin, i kombination med metronidazol tills odlings svar föreligger (**CIII**).

Vid postoperativa eller posttraumatiska abscesser måste ovanstående rekommendation avseende empirisk behandling modifieras till vancomycin + cefotaxim. Vid biverkningar av eller överkänslighet mot vancomycin kan linezolid vara ett alternativ. Utifrån resistensläget kan sedan cefotaxim behöva ersättas med meropenem 2 g x 3, t.ex. vid misstanke om resistenta bakterier som *Pseudomonas* och Enterobacterales. Vancomycin ges med laddningsdos 30 mg/kg och därefter vid normal njurfunktion 1 g x 3 och anpassas sedan efter serumkoncentrationer som bör ligga inom övre delen av det rekommenderade koncentrationsintervallet.

Tabell 2 (Faktaruta 27).

Hjärnabscess – empirisk antibiotikabehandling

- cefotaxim 3 g x 3 iv
- i kombination med
- metronidazol 1 g x 1 iv, laddningsdos 1,5 g

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

- moxifloxacin 400 mg x 1 iv + metronidazol 1 g x 1 iv, laddningsdos 1,5 g

Vid postoperativa eller posttraumatiska abscesser rekommenderas vancomycin i kombination med cefotaxim.

Behandlingstidens längd

Behandlingstidens längd har inte studerats systematiskt utan baseras mer på tradition. De vanligaste rekommendationerna, hämtade från ofta citerade översiktsartiklar, framgår av Tabell 3. Behandlingstiden för patienter, vars abscess exciderats, anges oftast till 3–4 veckor. Om abscessen enbart aspirerats, vilket är det vanligaste idag, rekommenderar de flesta en något längre behandlingstid, i storleksordningen 4–8 veckor. Gällande eventuell uppföljande peroral antibiotikabehandling finns ingen enhetlig uppfattning. Vissa anser att behov ej föreligger efter utsatt parenteral behandling medan andra rekommenderar fortsatt peroral antibiotikaterapi i ytterligare 2–6 månader (1, 16).

Till grund för den korta parenterala behandlingstidsrekommendationen på 2 veckor från en arbetsgrupp utsedd av the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (33) återopas en mindre studie på 19 patienter, som endast publicerats som abstract (38).

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 avstår från kirurgi. I fall, som inte har samma goda prognos men som inte opererats på grund av kontraindikation mot kirurgi, bör den parenterala 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 metronidazolbehandling kan övergång till peroral behandling, 400–500 mg x 3, ske så snart som möjligt efter det att patienten kan ta tabletter per os. I sällsynta fall kan metronidazolbehandling leda till cerebellära symtom, förändring av mentalt status och kramper och vid MRT-undersökning kan relativt typiska förändringar iaktas (39). Vid längre

behandlingstiden ökar risken för perifera neuropatier (40). Vid vaksamhet på dessa komplikationer och tidig utsättning av metronidazol är de oftast reversibla.

Under förutsättning att man vid ovanstående tidpunkter iakttagit klinisk förbättring, kan även betalaktamkomponenten ersättas med peroral alternativ. Antibiotika, för vilka det föreligger dokumentation avseende penetration eller övertygande fall-beskrivningar, anges i Tabell 4 (Faktaruta 28). 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 (8) och den peroral behandlingen kan i de flesta fall sättas ut efter 2–3 månader under förutsättning att inget omgivande ödem finns kvar (**CIII**).

Tabell 3. I översiktsartiklar rekommenderad parenteral antibiotikabehandlingstid samt eventuell peroral uppföljning vid hjärnabscess

	Excision uppföljning	Aspiration	Enbart antibiotika pga kontraind. mot kirurgi	Peroral
Chun, 1986 (12)	3-4 v	4-6 v		-
Mathiesen, 1997 (8)	6-8 v ³			4-8 v
Calfee, 1999 (41)	6-8 v ³			-
Davis, 1999 (32)	4-8 v ³			-
IWP ¹ , 2000 review (33)	4-6 v	4-6 v	6-8 v	-
IWP, 2000 förslag (33)	2 v ²	2 v ²		-
Tunkel, 2005 (16)	3-4 v	6-8 v	upp till 12 v	8-26 v
Lu, 2006 (42)	6-8 v ³			-
Ziai, 2008 (34)	6-8 v ³			-
Arlotti, 2010 (43)	4-6 v ³		6-8v	-
Brouwer, 2014 (1)	6-8 v ³			-

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

²Avser 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 cerebritfas utan välavgränsad. Övergång till peroral behandling rekommenderas när patienten är feberfri och CRP börjat sjunka.

³Utan angivelse av operationstyp.

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

Underlaget för den brittiska arbetsgruppens rekommendation av korta behandlings-tider är visserligen bräckligt (33) men får visst stöd av erfarenheterna från några senare studier (4, 44, 45), vilka indikerar att behandlingstiderna sannolikt kan kortas.

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 odlingssvar enligt principerna för peroral behandling ovan och Tabell 4. Till fall med negativ abscessodling eller där odlingssvar saknas kan en kombination av följande preparat prövas:

ciprofloxacin 750 mg x 2 + amoxicillin 1 g x 3 + metronidazol 400 mg x 3.

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. Vaksamhet på biverkningar, särskilt metronidazol- och kinolonorsakade sådana från CNS och perifera nervsystemet, är viktigt.

Det måste dock 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 vid gynnsamt initialt förlopp och i en situation då patienten t.ex. utvecklar biverkningar på den parenterala behandlingen.

Tabell 4 (Faktaruta 28).

Tänkbara antibiotika för peroral uppföljning vid behandling av hjärnabsces

amoxicillin	1 g x 3
klindamycin	450 mg x 3
ciprofloxacin	750 mg x 2
moxifloxacin	400 mg x 1
metronidazol	400–500 mg x 2–3
trimetoprim/sulfametoxazol	(160–320 mg/800–1600 mg) x 2
linezolid	600 mg x 2
fusidinsyra	500 mg x 3
rifampicin	600 mg x 1

Tabell 5 (Faktaruta 29).

Behandlingstidens längd vid hjärnabscess*Intravenös behandling*

Abscess som framgångsrikt aspirerats	3–4 veckor
Mindre abscess <2 cm som inte dränerats	3–4 veckor
Abscesser >2 cm som inte dränerats	6–12 veckor

Peroral behandling efter utsatt intravenös behandling

Uppföljande peroral behandling bör fortgå till ödemet försvunnit på DT, oftast 2–3 månader. Övergång till peroral metronidazolbehandling kan göras så fort patienten kan ta tabletter *per os*.

Övergång till peroral behandling kan övervägas redan efter 2 veckor vid biverkningar av den parenterala behandlingen och ett i övrigt gynnsamt kliniskt förlopp.

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 i 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 indikerar försämring (17).

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 studier som belyser detta föreligger ej. I flera internationella översikts-artiklar rekommenderas profylax och då ofta fenytoin i 3–12 månader (8, 16, 32), men i Sverige ingår det inte i rutinen.

Behandling av hjärnabscess med hyperbar syrgas har beskrivits i mindre fallserier. I en retrospektiv studie från Stockholm jämfördes 14 patienter som erhållit hyperbar syrgasbehandling i tillägg till kirurgi i form av aspiration/subtotal excision + antibiotika med en kontrollgrupp på 26 patienter som behandlats med enbart kirurgi + antibiotika. I gruppen som behandlades med tillägg hyperbar syrgas sågs endast två behandlingskrävande återfall jämfört med 15 i kontrollgruppen (2). Den externa validiteten av denna studie är dock svårbedömbart, då återfallsfrekvensen i kontrollgruppen är hög jämfört med en annan svensk studie där återfallsfrekvensen endast var 2/30 hos konsekutiva patienter som genomgått aspiration eller subtotal excision (4).

Uppföljning

Hur ofta hjärnabscesser skall följas upp med DT är kontroversiellt. Från 1–2 gånger per vecka (32) till att DT inte har något större värde (33). Ett rimligt förslag är att DT görs strax efter operation, före och ca 2 veckor efter övergång till peroral behandling samt före och 3–4 veckor efter avslutad behandling. I övrigt anpassas DT-kontrollerna till det kliniska förloppet.

Referenser

1. Brouwer MC, Tunkel AR, Mckhann GM, 2nd, van de Beek D. Brain abscess. *The New England journal of medicine*. 2014;371(5):447-56.
2. Bartek J, Jr., Jakola AS, Skyrman S, Forander P, Alpkvist P, Schechtmann G, et al. Hyperbaric oxygen therapy in spontaneous brain abscess patients: a population-based comparative cohort study. *Acta neurochirurgica*. 2016;158(7):1259-67.
3. Brouwer MC, Coutinho JM, van de Beek D. Clinical characteristics and outcome of brain abscess: systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2014;82(9):806-13.
4. Jansson AK, Enblad P, Sjolin J. 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. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2004;23(1):7-14.
5. de Louvois J. The bacteriology and chemotherapy of brain abscess. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1978;4(5):395-413.
6. Schliamsen SE, Backman K, Norrby SR. Intracranial abscesses in adults: an analysis of 54 consecutive cases. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 1988;20(1):1-9.
7. Svanteson B, Nordstrom CH, Rausing A. Non-traumatic brain abscess. Epidemiology, clinical symptoms and therapeutic results. *Acta neurochirurgica*. 1988;94(1-2):57-65.
8. Mathisen GE, Johnson JP. Brain abscess. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1997;25(4):763-79; quiz 80-1.
9. Britt RH, Enzmann DR, Yeager AS. Neuropathological and computerized tomographic findings in experimental brain abscess. *Journal of neurosurgery*. 1981;55(4):590-603.
10. Hassel B, De Souza GA, Stensland ME, Ivanovic J, Voie O, Dahlberg D. The proteome of pus from human brain abscesses: host-derived neurotoxic proteins and the cell-type diversity of CNS pus. *Journal of neurosurgery*. 2017:1-9.
11. de Louvois J, Gortvai P, Hurley R. Antibiotic treatment of abscesses of the central nervous system. *British medical journal*. 1977;2(6093):985-7.
12. Chun CH, Johnson JD, Hofstetter M, Raff MJ. Brain abscess. A study of 45 consecutive cases. *Medicine*. 1986;65(6):415-31.
13. Levy RM, Gutin PH, Baskin DS, Pons VG. Vancomycin penetration of a brain abscess: case report and review of the literature. *Neurosurgery*. 1986;18(5):632-6.
14. Seydoux C, Francioli P. Bacterial brain abscesses: factors influencing mortality and sequelae. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1992;15(3):394-401.
15. Kastrup O, Wanke I, Maschke M. Neuroimaging of infections of the central nervous system. *Seminars in neurology*. 2008;28(4):511-22.
16. Tunkel ARea. Brain abscess. In: Mandell GL BJ, Dolin R, editor. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 1016-28.
17. Whelan MA, Hilal SK. Computed tomography as a guide in the diagnosis and follow-up of brain abscesses. *Radiology*. 1980;135(3):663-71.
18. Reddy JS, Mishra AM, Behari S, Husain M, Gupta V, Rastogi M, et al. The role of diffusion-weighted imaging in the differential diagnosis of intracranial cystic mass lesions: a report of 147 lesions. *Surgical neurology*. 2006;66(3):246-50; discussion 50-1.
19. Al Masalma M, Lonjon M, Richet H, Dufour H, Roche PH, Drancourt M, et al. Metagenomic analysis of brain abscesses identifies specific bacterial associations. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;54(2):202-10.
20. Lumbiganon P, Chaikitpinyo A. Antibiotics for brain abscesses in people with cyanotic congenital heart disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(3):CD004469.
21. Black P, Graybill JR, Charache P. Penetration of brain abscess by systemically administered antibiotics. *Journal of neurosurgery*. 1973;38(6):705-9.
22. Ingham HR, Slekton JB, Roxby CM. Bacteriological study of otogenic cerebral abscesses: chemotherapeutic role of metronidazole. *British medical journal*. 1977;2(6093):991-3.
23. Sjolin J, Eriksson N, Arneborn P, Cars O. Penetration of cefotaxime and desacetylcefotaxime into brain abscesses in humans. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1991;35(12):2606-10.
24. Green HT, O'Donoghue MA, Shaw MD, Dowling C. Penetration of ceftazidime into intracranial abscess. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1989;24(3):431-6.

25. Lee HS, Kim JH, Kim YH, Lee S. Surgically treated community-acquired brain abscess. *Japanese journal of infectious diseases*. 2018.
26. Yu X, Liu R, Wang Y, Zhao H, Chen J, Zhang J, et al. CONSORT: May stereotactic intracavity administration of antibiotics shorten the course of systemic antibiotic therapy for brain abscesses? *Medicine*. 2017;96(21):e6359.
27. Martin-Canal G, Saavedra A, Asensi JM, Suarez-Zarracina T, Rodriguez-Guardado A, Bustillo E, et al. Meropenem monotherapy is as effective as and safer than imipenem to treat brain abscesses. *International journal of antimicrobial agents*. 2010;35(3):301-4.
28. Kandasamy J, Iqbal HJ, Cooke RP, Eldridge PR. Primary *Nocardia farcinica* brain abscess with secondary meningitis and ventriculitis in an immunocompetent patient, successfully treated with moxifloxacin. *Acta neurochirurgica*. 2008;150(5):505-6.
29. Rupprecht TA, Pfister HW. Clinical experience with linezolid for the treatment of central nervous system infections. *European journal of neurology*. 2005;12(7):536-42.
30. Saito N, Aoki K, Sakurai T, Ito K, Hayashi M, Hirata Y, et al. Linezolid treatment for intracranial abscesses caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*--two case reports. *Neurologia medico-chirurgica*. 2010;50(6):515-7.
31. Viale P, Pagani L, Cristini F, Stefani R, Bergomi R, Colombini P, et al. Linezolid for the treatment of central nervous system infections in neurosurgical patients. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2002;34(6):456-9.
32. Davis LE, Baldwin NG. Brain Abscess. *Current treatment options in neurology*. 1999;1(2):157-66.
33. Infection in Neurosurgery Working Party of the British Society for Antimicrobial C. The rational use of antibiotics in the treatment of brain abscess. *British journal of neurosurgery*. 2000;14(6):525-30.
34. Ziai WC, Lewin JJ, 3rd. Update in the diagnosis and management of central nervous system infections. *Neurologic clinics*. 2008;26(2):427-68, viii.
35. Nau R, Sorgel F, Prange HW. Pharmacokinetic optimisation of the treatment of bacterial central nervous system infections. *Clinical pharmacokinetics*. 1998;35(3):223-46.
36. Mishra AK, Dufour H, Roche PH, Lonjon M, Raoult D, Fournier PE. Molecular revolution in the diagnosis of microbial brain abscesses. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2014;33(12):2083-93.
37. Sjolín J, Lilja A, Eriksson N, Arneborn P, Cars O. Treatment of brain abscess with cefotaxime and metronidazole: prospective study on 15 consecutive patients. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1993;17(5):857-63.
38. Brown EM. Short-course antimicrobial therapy for brain abscess and subdural empyema. *Proceedings of the 123 meeting of the Society of British Neurological Surgeons. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1994;57:390-1.
39. Roy U, Panwar A, Pandit A, Das SK, Joshi B. Clinical and Neuroradiological Spectrum of Metronidazole Induced Encephalopathy: Our Experience and the Review of Literature. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2016;10(6): OE01-9.
40. Carroll MW, Jeon D, Mountz JM, Lee JD, Jeong YJ, Zia N, et al. Efficacy and safety of metronidazole for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2013;57(8):3903-9.
41. Calfee DP, Wispelwey B. Brain Abscess, Subdural Empyema, and Intracranial Epidural Abscess. *Current infectious disease reports*. 1999;1(2):166-71.
42. Lu CH, Chang WN, Lui CC. Strategies for the management of bacterial brain abscess. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2006;13(10):979-85.
43. Arlotti M, Grossi P, Pea F, Tomei G, Vullo V, De Rosa FG, et al. Consensus document on controversial issues for the treatment of infections of the central nervous system: bacterial brain abscesses. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2010;14 Suppl 4:S79-92.
44. Carpenter J, Stapleton S, Holliman R. Retrospective analysis of 49 cases of brain abscess and review of the literature. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2007;26(1):1-11.
45. Skoutelis AT, Gogos CA, Maraziotis TE, Bassaris HP. Management of brain abscesses with sequential intravenous/oral antibiotic therapy. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2000;19(5):332-5.

Neuroborrelios hos vuxna

Borrelia är en fästingburen bakterie, som kan infektera de flesta organ hos människa och ger upphov till sjukdomen Lyme borrelios (LB). Neuroborrelios (NB) är den allvarligaste manifestationen och utgör den vanligaste orsaken till bakteriell infektion i centrala nervsystemet (CNS) hos barn och vuxna i Sverige (1, 2). Infektionen orsakas av den atypiska (saknar LPS) gramnegativa spiroketen *Borrelia (B.) burgdorferi* sensu lato; en art bestående av flera genotyper, varav fem betraktas som humanpatogena i Europa (3–6). I USA återfinns endast genotypen *B. burgdorferi* sensu stricto. De fem genotyperna uppvisar olika vävnadstropism, varav *B. garinii* och *B. bavariensis* är känt neurotrofa och främst associerade med CNS-manifestationer (7, 8).

Insjuknandet i NB är sällan akut, utan betraktas som en subakut meningit med successiv symtomutveckling där smärtsam radikulit och perifer facialispares (FP) är de mest karakteristiska symtomen och som vanligtvis leder till att patienten söker vård (9). Diagnostiken baseras på analys av *Borrelia*-specifika antikroppar i cerebrospinalvätska (csv), en metod med tämligen god sensitivitet och hög specificitet (10). Förekomsten av mononukleär pleocytos, liksom den kliniska bilden, kan ha likheter med virusorsakad meningit. Genomgången infektion ger möjligen upphov till specifik immunitet mot den infekterande subtypen, men inte mot samtliga *Borrelias*subtyper (11).

Historik

Redan 1909 beskrev den svenska dermatologen Afzelius utseendet av det för borrelios karakteristiska hudutslaget *erythema migrans* (EM) och dess relation till fästingbett (12). 1922 publicerade två franska neurologer, Garin och Bujadoux, det första fallet av meningoradikulit som uppkommit efter ett fästingbett (13). Sambandet mellan EM och mononukleär meningit beskrevs av den svenska dermatologen Hellerström dock först ett decennium senare (1931). Ytterligare ett decennium senare deklarerade den franska neurologen Bannwarth triaden av mononukleär meningit, kranialnervspares och smärtsam radikulit, "Bannwarth's syndrom", emellertid utan vetskap om associationen till fästingbett (14). Först långt senare, år 1977, då en anhopning av barn i samma område i staden Lyme i Connecticut i USA drabbades av knäledsartit och föregående EM, påbörjades forskning med syfte att hitta sjukdomsorsaken. Den okända sjukdomen kallades "Lyme disease (LD)" till följd av det geografiska sambandet. 1982 lyckades sedan Burgdorfer *et al.* isolera en okänd spiroket, kallad *Borrelia burgdorferi*, från mag-tarmkanalen hos *Ixodes ricinus* fästingar (15). Kort därefter kunde *Borrelia*-spiroketen detekteras hos patienter med LD i USA (16) och hos patienter med såväl EM, *acrodermatitis chronica atrophicans* (ACA) som Bannwarth's syndrom i Europa (17–19).

Epidemiologi

NB är inte anmälningspliktig i Sverige, till skillnad från flera länder i Europa och USA. Därför finns inga nationella incidenssiffror, men baserat på punktprevalensstudier kan lokala uppskattningar göras. Den hittills mest omfattande epidemiologiska studien om borrelios i Sverige publicerades 1995. I denna studie, som omfattade 1471 patienter med LB i sydöstra Sverige, identifierades 235 fall (16 %) av NB. I en retrospektiv, epidemiologisk studie i Jönköpings län (2000–2005) erhöles en incidens av NB på 5–10/100 000/år (20). Denna siffra kan jämföras med en studie av NB hos barn i västra Sverige, i vilken incidensen uppgavs till 28/100 000/år (2). Incidens baserat på förekomst av positivt intratekalt *borrelia*-antikropsindex på samtliga mikrobiologiska laboratorier i Sverige beräknades 2014 till 6,3/100 000 (21).

Patogenes

Det är fortfarande oklart hur Borreliaspiroketerna sprids från huden till nervsystemet vid NB. I USA, där spiroketemi påvisas i högre grad än i Europa, förmodas spridningen till CNS huvudsakligen ske hematogent och genom passage av blod-hjärnbarriärens vaskulära endotel. I Europa, där engagemang av perifera nervsystemet (PNS) är betydligt vanligare (FP, radikulit), förmodas spridningen till CNS i första hand ske längs perifera nerver till nervrötter och meninger. Således uppkommer CNS-infektion både till följd av spridning via blodbanan och direkt längs nervstrukturer. Det finns flera tänkbara mekanismer genom vilka Borreliaspiroketerna orsakar glia- och nervcellsskador: (a) spiroketernas direkta eller indirekta verkan på nervceller; (b) spiroketinducerad lokal produktion av cytotoxiska och inflammatoriska substanser i nervceller; eller (c) induktion av ett amplifierat inflammatoriskt svar medierat av korsreaktiva antikroppar eller cellulära immunmediatorer (22). Experimentella studier har visat att Borreliaspiroketernas lipoproteiner attraherar neutrofiler och är 50–500 gånger mer potenta B-cellsmitogener än lipoproteiner producerade av bl.a. *Escherichia coli* (23, 24). Patologiskt anatomiska studier av perifer nervvävnad från patienter med NB har visat förekomst av inflammation i nervrötter och dorsala rotganglier samt fläckvis multifokal axonal förlust och epineurala perivaskulära inflammatoriska infiltrat (epineurit), vilket kan förklara uppkomsten av de ofta förekommande radikulära smärtorna. I CNS påvisas främst infiltration av mononukleära celler (lymfocyter och plasmaceller) i leptomeningerna samt perivaskulära inflammatoriska infiltrat i hjärnparenkymets vitsubstans och i tvärsnittslesioner i ryggmärgen (25).

En mängd inflammatoriska mediatorer, såsom interleukin (IL)-6, IL-8, IL-12, IL-18 och interferon (IFN)- γ och kemokinerna C-X-C motif ligand 12 (CXCL12) respektive 13 (CXCL13) kan detekteras i csv hos patienter med NB. Dessa kemokiner attraherar främst B-celler och förklarar den höga andelen B-lymfocyter och plasmaceller vid NB, till skillnad från främst neutrofilaktivering vid övriga bakteriella CNS-infektioner. Särskilt kemokinen CXCL13 har i flertalet studier påvisats i kraftigt förhöjda nivåer i csv i ett tidigt skede av NB och föregår den intratekala produktionen av Borrelia-specifika antikroppar (26–29). Denna markör används numera i diagnostiken av NB och har framförallt underlättat handläggningen av barn med misstänkt NB, eftersom symtom med bl.a. FP uppkommer i ett så tidigt skede att antikroppar i csv ofta inte hunnit utvecklas (30–32).

Klinisk bild

Neurologiska symtom uppkommer i flertalet fall 4–6 veckor efter ett infekterande fästingbett. Insjuknandet sker huvudsakligen under månaderna juli-december, men enstaka fall inträffar året om. NB klassificeras som tidig eller sen beroende på om symtomen varat kortare respektive längre än 6 månader, 95 % av all NB klassificeras som tidig (9).

Det vanligaste symtomet från PNS är FP och smärtsam, migrerande radikulit (som är lokaliserad till ett eller flera dermatom). Den förvärras vanligtvis under natten, lindras sällan av paracetamol eller NSAID och är associerad med segmentell muskelsvaghet/muskelatrofi (33). Bilateral FP är inte ovanligt och är starkt förknippad med borrelios, även om tillståndet också är associerat med bl.a. Epstein Barrvirus (EBV), Humant immunbristvirus (HIV), sarkoidos och Guillan-Barré (34). Borrelia-orsakad FP åtföljs i regel av intratekal mononukleär pleocytos (35), som i triaden med radikulit och perifer FP kallas för "Bannwarth's syndrom".

Andra PNS-manifestationer innefattar plexusneurit och mononeuritis multiplex och förekommer hos 5–10 % av fallen med NB. Den kliniska bilden (subakut insjuknande under samma årstid) och förekomst av mononukleär pleocytos ses även vid exempelvis

enterovirusmeningit. Den tydligaste skillnaden är dock att insjuknandet är subakut och förekomst av radikulit vid NB (36, 37). Isolerad huvudvärk är sällan ett tecken på tidig NB, utan åtföljs som oftast av radikulit eller FP. En sammanställning av kliniska data på NB-patienter från nordiska studier (en del barn inkluderade) visar förekomst av följande symtom: radikulit 50–80 %, FP 18–52 %, huvudvärk 28–42 %, nackvärk 35 %, trötthet 15–42 % (1, 38–41). Ospecifika symtom såsom yrsel, myalgi, artralgi och kognitiva besvär förekommer sällan vid NB, vilket belyses i två nordiska studier (38, 42).

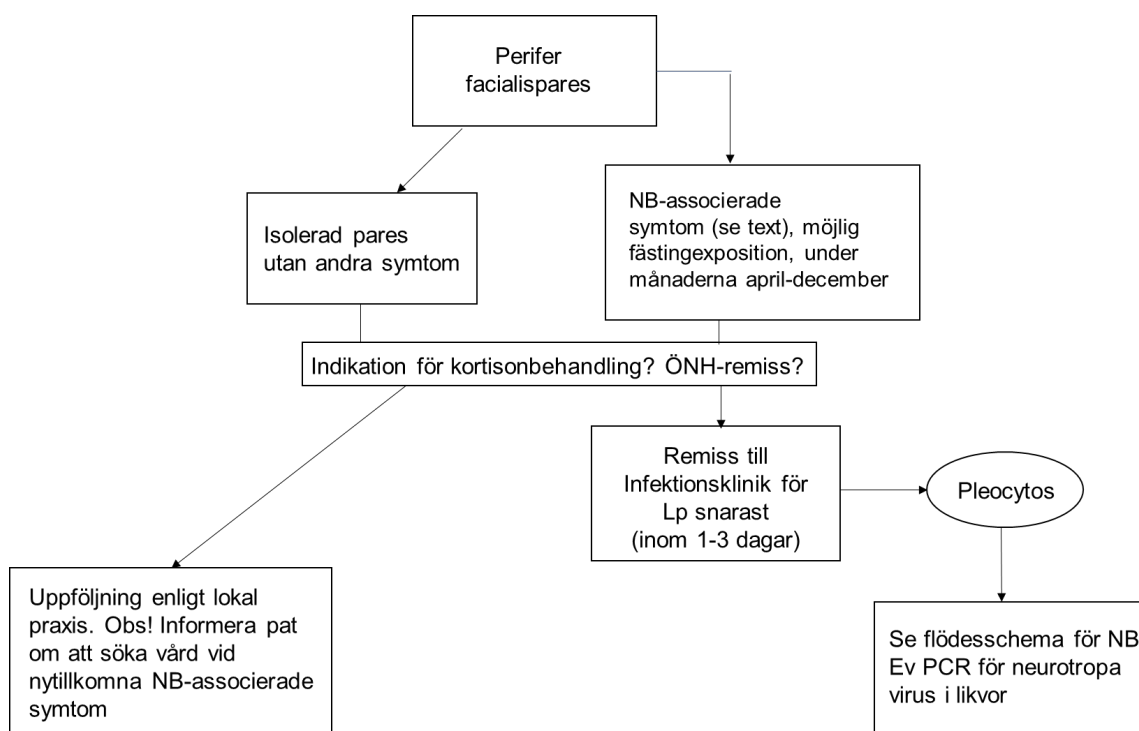
CNS-associerade symtom, såsom myelit, vaskulit och encefalit förekommer sällan vid tidig NB (9).

Borreliaorsakad facialis pares (FP)

Ca 25 % av FP hos vuxna orsakas av *Borrelia* (data från Sydöstra sjukvårdsregionen 2016) (43–45). Vad som skiljer *Borrelia*orsakad FP från Bell's pares är bl.a. förekomsten av komplett nervpares och associerade symtom, såsom förekomst av radikulit, huvudvärk, cervikala adeniter, annan kranialnervspares, nackstyvhet och meningism. Bilateral FP är starkt förknippad med *Borrelia*infektion (45, 46). Värt att notera är dock att isolerad FP sällan är debutsymtom vid NB hos vuxna (barn däremot insjuknar ofta först med FP)! Insjuknandet i *Borrelia*orsakad FP infaller i regel under andra halvan av året (topp i augusti-oktober) till skillnad från Bell's pares, som fördelar sig jämt över hela året. Uppgift om fästingbett förekommer sällan vid Bell's pares (41, 47, 48).

Patienter med FP handläggs ofta av öronläkare för bedömning av nervfunktion och ställningstagande till kortisonbehandling (i nervbevarande syfte), men lokala skillnader förekommer. Om NB-associerade symtom framkommer eller vid fästingexposition, bör patienten remitteras till Infektionsklinik för bedömning (Figur 1).

Andra kranialnervner som ibland engageras är *n. oculomotorius* och *n. abducens* (diplopi), trigeminusnerven (domning och smärta i ansiktet) och *n. vestibulocochlearis* (yrsel, hörselpåverkan) (33).



Figur 1 (Faktaruta 31). Flödesschema för utredning av FP. LP; lumbalpunktion.

Akut sensorineural hörselskada

Ett tillstånd som, till följd av fallrapporter har associerats med LB är sensorineural hörselnedsättning eller "sudden deafness". Av de publicerade fallen anges upp till 25 % ha Borrelia-specifika antikroppar i serum, vilket inte kan likställas med aktuell infektion. Oftast är hörselskadan ett isolerat fenomen; symtom såsom huvudvärk, nackvärk, kranialnervspares och meningism förekommer sällan. Hörseln förbättras inte av antibiotikabehandling. I en meta-analys fann man ingen koppling mellan akut hörselnedsättning och NB (49–51). Således anser programgruppen att det inte finns indikation för utredning av LB hos patienter med sensorineural hörselskada.

Sena PNS-symtom

Sena PNS-symtom inkluderar mononeuropati, radikulit och polyneuropati, medan progressiv encefalomyelit och cerebral vaskulit förekommer som mycket ovanliga sena CNS-manifestationer (52). Myelit karakteriseras av multipel segmentell nervpåverkan i ryggmärgen med sensorisk nervpåverkan, muskelsvaghet (gångsvårigheter) och autonom dysfunktion (blåspares och analsfinkterpares) (53). I en unik studie med en långtidsuppföljning (5–27 år) av patienter med obehandlad Borrelia-orsakad meningoradikulit eller encefalomyelit klassificerades de flesta som spontanutläkta utan tecken till progressiv sjukdom (54).

Borrelia-orsakad stroke

Fallrapporter om Borrelia-orsakad stroke och cerebral vaskulit har publicerats (55–57), men manifestationerna är ovanliga. Vad som särskiljer Borrelia-orsakad vaskulit/stroke från stroke av annan genes är att patienterna oftast är yngre, har prodromalsymtom (upprepade episoder av neurologiska bortfallssymtom, huvudvärk, kranialneurit, radikulit eller meningit) veckor – månader innan och saknar riskfaktorer för stroke. De cerebrala förändringarna är oftast multiterritoriella och det föreligger radiologiska tecken på vaskulit. Borrelia-serologi är ej vägledande och bör därför inte ingå rutinmässigt vid utredning av stroke, eftersom antikropparnas aktualitet inte kan bedömas. Vid atypisk stroke och misstanke om NB bör LP utföras. Csv-analys påvisar mononukleär pleocytos, barriärskada med albuminläckage och positivt intratekalt anti-Borrelia-antikropsindex (55, 58–60). Prognosen efter Borrelia-associerad stroke tenderar på längre sikt att vara sämre i jämförelse med stroke av annan genes (61).

Borrelia-orsakad kognitiv svikt

Obehandlad, sen NB (kronisk progressiv meningoencefalomyelit) kan med tiden orsaka kognitiv dysfunktion (sekundär demens), men är mycket ovanligt (incidens ca 2–6 % av alla obehandlade NB (62–65). I regel förekommer samtidigt andra NB-associerade symtom, såsom radikulit och kranialnervspares (66). Borrelia-serologi är ej vägledande och bör därför inte ingå rutinmässigt vid utredning av demens, eftersom antikropparnas aktualitet inte kan bedömas. Vid atypisk demensbild och misstanke om NB, bör LP utföras. Csv-analys påvisar mononukleär pleocytos och positivt Borrelia-antikropsindex, vilka bägge bör förekomma för diagnos. MRT-hjärna visar i jämförelse med neurodegenerativ demens mindre parenkymförändringar, atrofi och frontal hypometabolism vid analys med FDG-PET. Däremot förekommer inte sällan tecken till normaltryckshydrocefalus vid sen NB. Neuroskademarker i csv, vilka vanligtvis är förhöjda vid Alzheimer demens saknas hos patienter med Borrelia-orsakad kognitiv svikt. Prognosen är god efter antibiotikabehandling (62, 66–68).

REKOMMENDATION: Arbetsgruppen avråder från rutinmässig provtagning av Borrelia-antikroppar i serum vid tillstånd såsom stroke, sensorineural hörselnedsättning eller vid demensutredningar.

Diagnostik

För diagnosen NB med CNS-engagemang krävs att LP utförs, alltid med atraumatisk nål (med introducer) och att följande kriterier i allmänhet uppfylls (9, 69, 70):

1. Förekomst av NB-associerade symtom (se i text)
2. Pleocytos ($\geq 5 \times 10^6$ celler/l, varav mononukleära celler $>90\%$)
3. Positivt intratekalt Borrelia-antikropsindex (se stycket Borreliaspecifika antikroppar i csv)

Högt värde av kemokinen CXCL13, liksom fynd av Borrelia-DNA i csv, stödjer diagnosen. För att kunna beräkna intratekalt antikropsindex bör csv och serum tas vid samma tillfälle.

För NB med perifer polyneuropati gäller följande diagnoskriterier (9):

1. Perifer neuropati (verifierad med elektroneurografi)
2. PAD-verifierad *acrodermatitis chronica atrophicans* (ACA)
3. Förekomst av Borreliaspecifika antikroppar i serum

Inflammatoriska parametrar i csv

NB är associerad med mononukleär pleocytos, vanligen inom intervallet $10\text{--}1000 \times 10^6/l$, där cellökningen huvudsakligen består av lymfocyter och plasmaceller. De flesta patienterna har även tecken på barriärskada med förhöjd albuminkvot och förekomst av oligoklonala band i csv-elektrofores (63). Normalt celltal kan dock förekomma, även om det är mycket ovanligt, vid tidig FP och NB hos immunsupprimerad patient eller NB orsakad av subtypen *B. afzelii* (71–73). Csv-laktat respektive glukoskvot avviker sällan från referensintervallet.

Borreliaspecifika antikroppar i serum

Borreliaspecifika antikroppar i serum av IgM- och IgG-klass detekteras vanligen med ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) eller EIA (enzyme immunoassay), i vilken renade nativa, rekombinanta eller enskilda peptider (ex. VlsE eller C6) använts som Borrelia antigen. En del mikrobiologiska laboratorier använder sig av ett tvåstegsförfarande, där ELISA används som screening och om det utfaller positivt utförs konfirmationsanalys med Immunoblot (IB). Sensitiviteten hos ELISA vid tidig NB är 70–90 % och vid sen NB 90–100 %. Majoriteten av patienter med tydliga NB-associerade symtom under minst 6–8 veckors tid har positiv Borreliaserologi (7, 20, 74–76). Således kan negativ serologi med hög sannolikhet utesluta NB, om symtomdurationen är >6 veckor (77). Specificiteten är däremot betydligt lägre, eftersom seroprevalensen i normalbefolkningen sträcker sig från 5 till $>20\%$. Subklinisk (asymtomatisk) serokonversion är vanlig i Sverige (78). IgM kan vara falskt positivt till följd av korsreaktivitet och både IgM och IgG kan kvarstå länge efter genomgång infektion (77, 79).

Borreliaspecifika antikroppar i csv

För att säkerställa att Borreliaspecifika antikroppar är intratekalt producerade beräknas ett csv/serum (S-) antikropsindex (AI) genom att korrelera antikroppsvärden (IgM och IgG) i csv och serum med csv- respektive serum-albumin med kvantitativ ELISA-metodik (72, 74, 80). Serum och csv bör således analyseras samtidigt. Sensitiviteten för AI är ca 80 % vid tidig NB och har således ett högt prediktivt värde för NB i tidigt skede (81). Sensitiviteten för AI är nästintill 100 % vid sen NB. AI kan vara negativt i tidigt skede, men förekomst av typiska symtom och mononukleär pleocytos inger misstanke om NB. I dessa fall rekommenderas analys av CXCL13, som oftast uppvisar ett högt värde vid tidig NB (28, 77, 82) (se stycket nedan). Ett positivt AI kan kvarstå under lång tid efter framgångsrik behandling (31, 77, 83) och bör således inte användas för att följa sjukdomsutveckling eller terapivar. Förekomst av intratekalt producerade Borrelia-specifika antikroppar (i första hand IgG) utan samtidig pleocytos indikerar tidigare genomgången NB.

CXCL13 i csv

Analys av kemokinen CXCL13 i csv med kommersiellt tillgängliga tester används som en diagnostisk biomarkör och som ett komplement i diagnostiken av tidig NB hos både barn och vuxna (27). Markören stiger snabbt till ett högt värde (>1000 pg/mL) och kan påvisas tidigare än Borreliaspecifika antikroppar i csv (84) och sjunker snabbt efter insatt antibiotikabehandling (26). Numera finns snabbtest för CXCL13 i csv i bruk på flera sjukhus (85). Det är inte studerat huruvida CXCL13 skulle kunna användas som markör vid kronisk eller tidigare behandlad NB. I en meta-analys estimerades den övergripande (alla fall av NB) sensitiviteten och specificiteten för kemokinen vara 89 % respektive 96 % (84). Sensitiviteten hos CXCL13 vid tidig NB är nästintill 100 % och specificiteten 63–99 % och uppvisar normalisering hos 82 % av patienterna 4 månader efter behandling (29, 86, 87). CXCL13 är inte en specifik markör för NB, utan kan detekteras i lägre nivåer i csv även vid bl.a. multipel skleros, neurosyfilis, Varicella zoster-meningit, Tick-borne encephalitisvirus (TBEV) meningoencefalit, asymtomatisk HIV-infektion och CNS-lymfom (82, 87, 88). CXCL13 utgör således ett komplement i NB-diagnostiken endast vid högt värde, vid förekomst av mononukleär pleocytos och stark klinisk misstanke om NB. Om intratekala Borreliaspecifika antikroppar saknas initialt och patienten inte svarar som förväntat på antibiotikabehandlingen, rekommenderas förnyad LP. Om antikropsproduktion i csv uteblir helt, bör diagnosen omprövas. CXCL13-analys kan även vara av värde hos patienter med känt positivt AI i csv sedan tidigare och misstänkt aktuell NB.

PCR i csv

Ett flertal olika PCR-protokoll har utvecklats för detektion av Borrelia-specifikt DNA i csv. Specificiteten är hög (89, 90), medan sensitiviteten vid tidig NB är låg (10–30 %) och är ytterligare lägre vid provtagning senare i sjukdomsförloppet (91). PCR i csv används ej i rutindiagnostiken i Sverige, men kan däremot vara till viss nytta hos immunsupprimerade patienter eller vid förekomst av NB-symtom och negativt intratekalt Borrelia-antikropsindex eller vid tidig NB hos barn (9, 91).

Odling

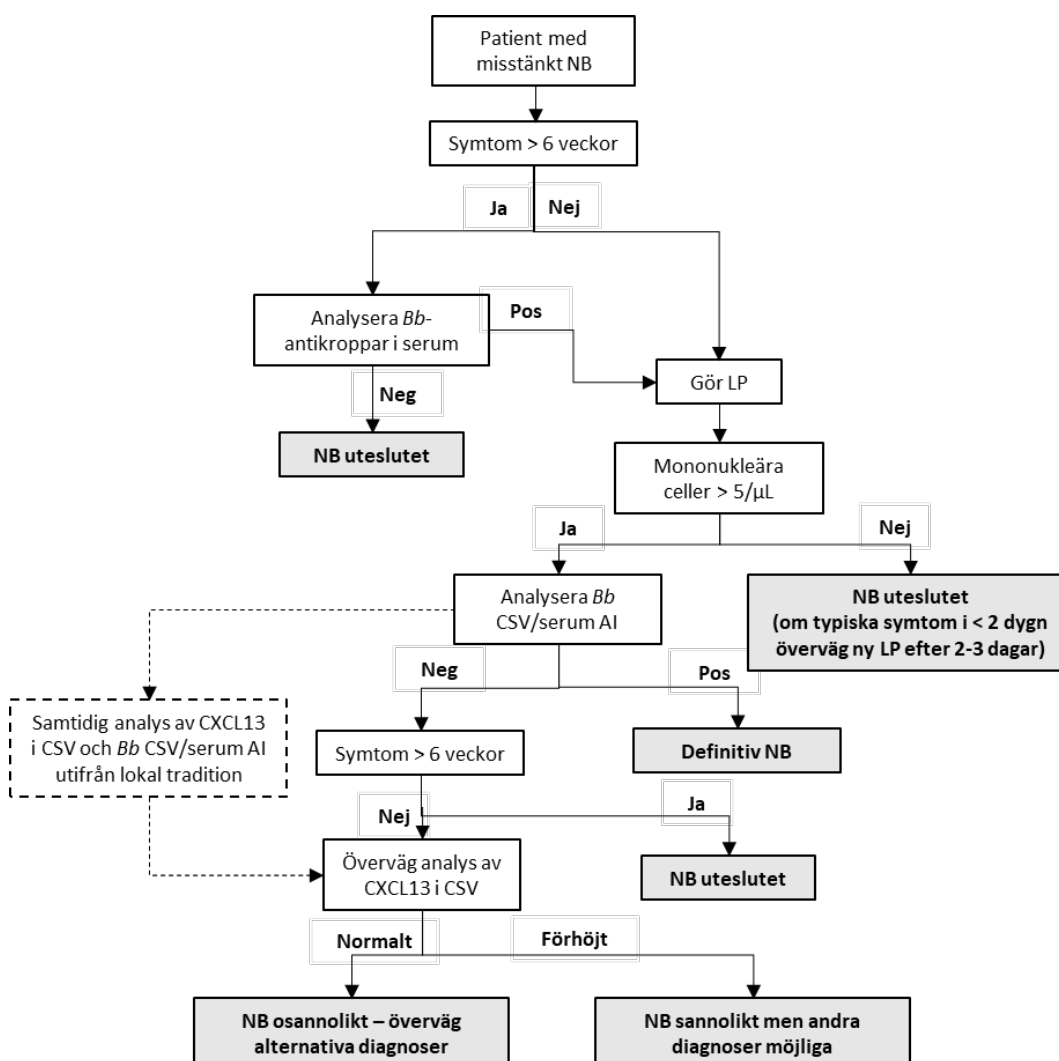
Borreliaspiroketerna är svårodlade och långsamväxande, men kan odlas fram i csv som inkuberas med modifierat Kelly medium vid 30–34 °C i mikroaerofil eller anaerob miljö. Odlingarna bör pågå upp till 12 veckor till följd av spiroketernas långa generationstid (ca 7 dagar) (92) och sensitiviteten vid tidig NB är så låg som 10–30 % (9, 93). Detta medför att odling inte är användbar i kliniska sammanhang, men används för forsknings- och metodutvecklingsändamål. Odlingsfynd bör konfirmeras med PCR.

Radiologi

Flertalet förändringar i såväl PNS som CNS, visualiserade med MRT och datortomografi (DT), finns beskrivna hos patienter med NB. Fokala och ofta multipla lesioner i vitsubstans är vanligt förekommande och mestadels åldersrelaterade och/eller ospecifika (94, 95). Kontrastladdning i nervrötter, leptomeninger och i ryggmärg (ofta på flera nivåer), som tecken på myelit, finns beskrivet i sällsynta fall (53, 96). CNS-vaskulit med eller utan hemorragiskt inslag förekommer och visualiseras med MRT och angiografi (59). Hos barn med tidig NB förekommer även symtom tydande på intrakraniell tryckstegring och radiologiska tecken förenliga med "pseudotumor cerebri" (97, 98). Radiologisk diagnostik tillämpas som komplement till övrig diagnostik vid atypiska eller uttalade neurologiska symtom och vid utredning av differentialdiagnoser till NB.

Elektroneurografi

Förekomst av radikulit kan vara svår att bedöma genom anamnes och somatisk undersökning. Förekomst av nervpåverkan kan bekräftas genom elektroneurografisk undersökning av perifera nerver. Undersökningen kan utföras såväl tidigt i förloppet som senare ifall nervpåverkan progredierar alternativt i konvalescensfasen för att bedöma omfattning och eventuell förekomst av kvarstående nervskada.



Figur 2 (Faktaruta 32). Flödesschema för utredning av NB (Daniel Bremell, Sahlgrenska universitetssjukhuset). NB, neuroborrelios; Bb, borrelia burgdorferi; Lp, lumbalpunktion; AI, antikropsindex; CSV, cerebrospinalvätska.

Behandling

Det föreligger starkt vetenskapligt stöd och mångårig klinisk erfarenhet av såväl peroral som intravenös behandling av NB. Vanligtvis erhålls snabb behandlingseffekt; redan inom några dagar när det gäller radikulit och successiv förbättring av de övriga symtomen. Terapirekommendationerna för NB skiljer sig mellan länderna i Europa och i USA. Ett flertal läkemedelsstudier (klass I-IV-studier) har genomförts i Europa, i vilka bl.a. effekten av penicillin G, ceftriaxon och doxycyklin utvärderats och även i vissa fall jämförts sinsemellan (39, 40, 99–103). Samtliga tre uppvisar adekvata koncentrationer över MIC i csf och har likvärdig effekt avseende utläkning av NB (104–107) (B). Flertalet studier (klass III) har dessutom visat att doxycyklin har jämförbar effekt med parenterala antibiotika för behandling av NB på kort och lång sikt (40, 100–102, 108, 109). I en meta-analys av tidig NB sågs ingen signifikant skillnad vad gäller neurologiska restsymtom eller biverkningar vid jämförelse av behandling med doxycyklin och betalaktamantibiotika (110).

Läkemedelsverket publicerade 2009 behandlingsrekommendationer för LB (70). Året efter utgav det europeiska neurologsamfundet (EFNS) rekommendationer avseende de neurologiska manifestationerna av LB (9). En synopsis av dessa och de svenska rekommendationerna visas i Tabell 2. Tidig NB behandlas i första hand med doxycyklin pga god dokumenterad effekt och färre risker och besvär för patienten. Ceftriaxon bör förbehållas de patienter som inte kan behandlas med peroral regim eller vid misstänkt behandlingssvikt med doxycyklin (111, 112). Vid graviditet (trimester 2 + 3) eller amning väljs ceftriaxon (9, 70, 113). Det finns inga publicerade klass I-studier med jämförelse av olika behandlingstider.

Det saknas klass I- och II-studier för behandling av sen NB i Europa. Sen NB med PNS-symtom (perifer neuropati med eller utan ACA) behandlas enligt svenska rekommendationer med endera doxycyklin eller fenoxymethylpenicillin (högdos) i 2 veckor (CII) (114). Om sena CNS-symtom föreligger (myelit, encefalit, vaskulit) finns visst vetenskapligt stöd för behandling med antingen doxycyklin (i den högre dosen) i 10 dagar (CIII) eller med ceftriaxon i 21 dagar (9, 99, 115).

Tabell 2 (Faktaruta 33). Behandling av NB hos vuxna.

För definition av PNS- resp CNS-symtom var god se text på sida 146–149.				
Diagnos	Antibiotika	Dosering	Duration	Evidensgrad
Tidig NB	Doxycyklin**	200 mg x 1*	14 dagar	AI
	eller	200 mg x 2	10 dagar	CII
	Ceftriaxon iv	2–4 g x 1	14 dagar	AI
Sen NB CNS-symtom (myelit, encefalit, vaskulit)	Doxycyklin** eller	200 mg x 2	10 dagar	CIII
	Ceftriaxon iv	2–4 g x 1	21 dagar	CIII
PNS-symtom (perifer neuropati + ACA)	Doxycyklin** eller	100 mg x 2*	14–21 dagar	CII-BII
	Fenoxymethylpenicillin	2 g x 3	14 dagar	CII

*Dubbeldos doxycyklin (200 mg x 2) rekommenderas de första två dagarna.

** Ej till gravid i trimester 2 och 3 eller vid amning. *OBS! Doxycyklin interagerar med antacida, protonpumpshämmare, kinapril, didanosin, järn- och kalciumberedningar, varvid upptaget av doxycyklin minskar avsevärt.*

Kortikosteroider

Effekten av kortikosteroider vid NB (med eller utan FP) är otillräckligt studerad och prospektiva, randomiserade studier saknas. För behandling av borreliaorsakad FP, var god se ovan. Kortikosteroider i högdos (ex. metylprednisolon 1 g x 1 i 3 dagar) kan övervägas i särskilt svåra fall med myelit, vaskulit eller uttalad neurografiskt verifierad polyneuropati (CIII) (116).

Profylax

Det finns inget vaccin mot LB. Det bästa sättet att undvika Borreliainfektion är att undvika fästingbett (117). Antibiotikaprofylax efter fästingbett rekommenderas inte (70, 118), då risken att bli sjuk i LB efter ett fästingbett är mycket låg, endast ca 2 % enligt en svensk studie (119).

Prognos

Symtom och objektiva manifestationer klingar vanligen av inom veckor till månader efter adekvat antibiotikabehandling. Flertalet patienter blir med tiden helt återställda. FP kan kvarstå i varierande grad efter genomgången NB (120). Relaps eller terapivikt är mycket ovanligt (38, 121). En del (10–50 %) patienter besväras av kvarstående trötthet, kognitiv

påverkan, myalgi, artralgi och nedsatt livskvalitet >6 månader efter genomgången NB (121–123). Dessa symtom är förväntade och bör således inte föranleda upprepad antibiotikabehandling. I en systematisk sammanställning av patienter med behandlad NB (124) uppges sekvele som helhet till knappt 30 %.

Uppföljning

Efter insatt antibiotikabehandling följs patienten lämpligen upp med telefonkontakt efter 2 veckor, dvs när behandlingen avslutas. Om symtomen förbättrats eller gått i regress bokas återbesök efter ytterligare 2–4 veckor. Om patienten inte upplever symtomförbättring efter avslutad antibiotikabehandling rekommenderas tidigarelagt mottagningsbesök på Infektionsklinik, varvid ställning tas till förnyad LP. Om väsentligen oförändrad eller diskret minskning av pleocytos föreligger bör diagnosen omprövas (ifall ej definitiv NB och eventuella interaktionsproblem med doxycyklin beaktas) (Tabell 2). Patienter med kvarstående neurologiska och/eller kognitiva sekvele några månader efter avslutad behandling bör remitteras till neurorehabilitering och eventuellt även till neurolog för bedömning.

Om symtomen efter behandlad NB kvarstår >6 månader benämns tillståndet Post-Lyme disease syndrome (PLDS) (118, 125, 126). Riskfaktorer för sekvele efter NB har identifierats till ålder >40 år, kvinnligt kön, lång symtomduration innan behandling, högt Borreliaspecifikt IgG i csv vid diagnos, förekomst av radikulit och ospecifika symtom vid diagnos såsom myalgi, parestesier, yrsel och koncentrationssvårigheter (20, 38). Patienter med kvarstående symtom 14 dagar efter påbörjad antibiotikabehandling har en ökad risk för PLDS (103). Således bör tidig diagnos och behandling eftersträvas hos patienter med NB, i syfte att minska risken för sekvele.

Referenser

1. Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringer A, Elmrud H, et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med.* 1995;333(20):1319-27.
2. Sodermark L, Sigurdsson V, Nas W, Wall P, Trollfors B. Neuroborreliosis in Swedish Children: A Population-based Study on Incidence and Clinical Characteristics. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(11):1052-6.
3. Baranton G, De Martino SJ. *Borrelia burgdorferi* sensu lato diversity and its influence on pathogenicity in humans. *Curr Probl Dermatol.* 2009;37:1-17.
4. Rudenko N, Golovchenko M, Grubhoffer L, Oliver JH, Jr. Updates on *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex with respect to public health. *Ticks Tick Borne Dis.* 2011;2(3):123-8.
5. Fingerle V, Schulte-Spechtel UC, Ruzic-Sabljić E, Leonhard S, Hofmann H, Weber K, et al. Epidemiological aspects and molecular characterization of *Borrelia burgdorferi* s.l. from southern Germany with special respect to the new species *Borrelia spielmanii* sp. nov. *Int J Med Microbiol.* 2008;298(3-4):279-90.
6. Stanek G, Reiter M. The expanding Lyme *Borrelia* complex--clinical significance of genomic species? *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(4):487-93.
7. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet.* 2012;379(9814):461-73.
8. Coipan EC, Jahfari S, Fonville M, Oei GA, Spanjaard L, Takumi K, et al. Imbalanced presence of *Borrelia burgdorferi* s.l. multilocus sequence types in clinical manifestations of Lyme borreliosis. *Infect Genet Evol.* 2016;42:66-76.
9. Mygland A, Ljostad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I, et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol.* 2010;17(1):8-16, e1-4.
10. Smittskyddsinstitutet. Laboratoriediagnostik av borreliainfektion. 2013;2013-101-28:1-66.

11. Khatchikian CE, Nadelman RB, Nowakowski J, Schwartz I, Wormser GP, Brisson D. The impact of strain-specific immunity on Lyme disease incidence is spatially heterogeneous. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017;89(4):288-93.
12. Afzelius A. Verhandlungen der dermatologischen gesellschaft zu Stockholm, 28 Oktober 1909. . *Arch Dermatol Syph.* 1910;101:404.
13. Garin C, Bujadoux A. Paralyse par les tiques. *J Med Lyon.* 1922;71:765-7.
14. Bannwarth A. Chronische lymphocytäre Meningitis, entzündliche Polyneuritis und "Rheumatismus" ein beitrag zum problem "Allergie und Nervensystem". *Arch Psychiatr Nervenkr.* 1941;113:284-376.
15. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease-a tick-borne spirochetosis? *Science.* 1982;216(4552):1317-9.
16. Steere AC, Grodzicki RL, Kornblatt AN, Craft JE, Barbour AG, Burgdorfer W, et al. The spirochetal etiology of Lyme disease. *N Engl J Med.* 1983;308(13):733-40.
17. Preac Mursic V, Wilske B, Schierz G, Pfister HW, Einhaupl K. Repeated isolation of spirochetes from the cerebrospinal fluid of a patient with meningoradiculitis Bannwarth. *Eur J Clin Microbiol.* 1984;3(6):564-5.
18. Asbrink E, Hovmark A. Successful cultivation of spirochetes from skin lesions of patients with erythema chronicum migrans Afzelius and acrodermatitis chronica atrophicans. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand B.* 1985;93(2):161-3.
19. Weber K. Aspects of Lyme borreliosis in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001;20(1):6-13.
20. Henningsson AJ, Malmvall BE, Ernerudh J, Matussek A, Forsberg P. Neuroborreliosis--an epidemiological, clinical and healthcare cost study from an endemic area in the south-east of Sweden. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(8):1245-51.
21. Dahl V, Wisell KT, Giske CG, Tegnell A, Wallensten A. Lyme neuroborreliosis epidemiology in Sweden 2010 to 2014: clinical microbiology laboratories are a better data source than the hospital discharge diagnosis register. *Euro Surveill.* 2019;24(20).
22. Fallon BA, Levin ES, Schweitzer PJ, Hardesty D. Inflammation and central nervous system Lyme disease. *Neurobiol Dis.* 2010;37(3):534-41.
23. Kelesidis T. The Cross-Talk between Spirochetal Lipoproteins and Immunity. *Front Immunol.* 2014;5:310.
24. Weis JJ, Ma Y, Erdile LF. Biological activities of native and recombinant *Borrelia burgdorferi* outer surface protein A: dependence on lipid modification. *Infect Immun.* 1994;62(10):4632-6.
25. Ramesh G, Didier PJ, England JD, Santana-Gould L, Doyle-Meyers LA, Martin DS, et al. Inflammation in the pathogenesis of Lyme neuroborreliosis. *Am J Pathol.* 2015;185(5):1344-60.
26. Schmidt C, Plate A, Angele B, Pfister HW, Wick M, Koedel U, et al. A prospective study on the role of CXCL13 in Lyme neuroborreliosis. *Neurology.* 2011;76(12):1051-8.
27. Yang J, Han X, Liu A, Bao F, Peng Y, Tao L, et al. Chemokine CXC Ligand 13 in Cerebrospinal Fluid Can Be Used as an Early Diagnostic Biomarker for Lyme Neuroborreliosis: A Meta-Analysis. *J Interferon Cytokine Res.* 2017;37(10):433-9.
28. Henningsson AJ, Gyllemark P, Lager M, Skogman BH, Tjernberg I. Evaluation of two assays for CXCL13 analysis in cerebrospinal fluid for laboratory diagnosis of Lyme neuroborreliosis. *APMIS.* 2016;124(11):985-90.
29. Tjernberg I, Henningsson AJ, Eliasson I, Forsberg P, Ernerudh J. Diagnostic performance of cerebrospinal fluid chemokine CXCL13 and antibodies to the C6-peptide in Lyme neuroborreliosis. *J Infect.* 2011;62(2):149-58.
30. Remy MM, Schobi N, Kottanattu L, Pfister S, Duppenhaler A, Suter-Riniker F. Cerebrospinal fluid CXCL13 as a diagnostic marker of neuroborreliosis in children: a retrospective case-control study. *J Neuroinflammation.* 2017;14(1):173.
31. Skogman BH, Lager M, Henningsson AJ, Tjernberg I. The recomBead *Borrelia* antibody index, CXCL13 and total IgM index for laboratory diagnosis of Lyme neuroborreliosis in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(11):2221-9.
32. Pietikainen A, Maksimow M, Kauko T, Hurme S, Salmi M, Hytonen J. Cerebrospinal fluid cytokines in Lyme neuroborreliosis. *J Neuroinflammation.* 2016;13(1):273.
33. Halperin JJ. Diagnosis and management of Lyme neuroborreliosis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018;16(1):5-11.
34. Gaudin RA, Jowett N, Banks CA, Knox CJ, Hadlock TA. Bilateral Facial Paralysis: A 13-Year Experience. *Plast Reconstr Surg.* 2016;138(4):879-87.

35. Pfister HW, Rupprecht TA. Clinical aspects of neuroborreliosis and post-Lyme disease syndrome in adult patients. *Int J Med Microbiol.* 2006;296 Suppl 40:11-6.
36. Skogman BH, Sjowall J, Lindgren PE. The NeBoP score - a clinical prediction test for evaluation of children with Lyme Neuroborreliosis in Europe. *BMC Pediatr.* 2015;15:214.
37. Cohn KA, Thompson AD, Shah SS, Hines EM, Lyons TW, Welsh EJ, et al. Validation of a clinical prediction rule to distinguish Lyme meningitis from aseptic meningitis. *Pediatrics.* 2012;129(1):e46-53.
38. Knudtzen FC, Andersen NS, Jensen TG, Skarphedinsson S. Characteristics and Clinical Outcome of Lyme Neuroborreliosis in a High Endemic Area, 1995-2014: A Retrospective Cohort Study in Denmark. *Clin Infect Dis.* 2017;65(9):1489-95.
39. Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkanen H, Lauhio A, Peltomaa M, Pitkaranta A, et al. Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26(8):571-81.
40. Ljostad U, Skogvoll E, Eikeland R, Midgard R, Skarpaas T, Berg A, et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol.* 2008;7(8):690-5.
41. Bremell D, Hagberg L. Clinical characteristics and cerebrospinal fluid parameters in patients with peripheral facial palsy caused by Lyme neuroborreliosis compared with facial palsy of unknown origin (Bell's palsy). *BMC Infect Dis.* 2011;11:215.
42. Roaldsnes E, Eikeland R, Berild D. Lyme neuroborreliosis in cases of non-specific neurological symptoms. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2017;137(2):101-4.
43. Engervall K, Carlsson-Nordlander B, Hederstedt B, Berggren D, Bjerkhoel A, Carlborg A, et al. Borreliosis as a cause of peripheral facial palsy: a multi-center study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1995;57(4):202-6.
44. Ljostad U, Okstad S, Topstad T, Mygland A, Monstad P. Acute peripheral facial palsy in adults. *J Neurol.* 2005;252(6):672-6.
45. Peltomaa M, Pyykko I, Seppala I, Viljanen M. Lyme borreliosis and facial paralysis--a prospective analysis of risk factors and outcome. *Am J Otolaryngol.* 2002;23(3):125-32.
46. Albers JR, Tamang S. Common questions about Bell palsy. *Am Fam Physician.* 2014;89(3):209-12.
47. Kindler W, Wolf H, Thier K, Oberndorfer S. Peripheral facial palsy as an initial symptom of Lyme neuroborreliosis in an Austrian endemic area. *Wien Klin Wochenschr.* 2016;128(21-22):837-40.
48. Henkel K, Lange P, Eiffert H, Nau R, Spreer A. Infections in the differential diagnosis of Bell's palsy: a plea for performing CSF analysis. *Infection.* 2017;45(2):147-55.
49. Peeters N, van der Kolk BY, Thijsen SF, Colnot DR. Lyme disease associated with sudden sensorineural hearing loss: case report and literature review. *Otol Neurotol.* 2013;34(5):832-7.
50. Bakker R, Aarts MC, van der Heijden GJ, Rovers MM. No evidence for the diagnostic value of *Borrelia* serology in patients with sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;146(4):539-43.
51. Lorenzi MC, Bittar RS, Pedalini ME, Zerati F, Yoshinari NH, Bento RF. Sudden deafness and Lyme disease. *Laryngoscope.* 2003;113(2):312-5.
52. Lidar M, Lipschitz N, Langevitz P, Shoenfeld Y. The infectious etiology of vasculitis. *Autoimmunity.* 2009;42(5):432-8.
53. Domic I, Vitorovic D, Spritzer S, Sviggum E, Patel J, Ramanan P. Acute transverse myelitis - A rare clinical manifestation of Lyme neuroborreliosis. *IDCases.* 2019;15:e00479.
54. Kruger H, Reuss K, Pulz M, Rohrbach E, Pflughaupt KW, Martin R, et al. Meningoradiculitis and encephalomyelitis due to *Borrelia burgdorferi*: a follow-up study of 72 patients over 27 years. *J Neurol.* 1989;236(6):322-8.
55. Zajkowska J, Garkowski A, Moniuszko A, Czupryna P, Ptaszynska-Sarosiek I, Tarasow E, et al. Vasculitis and stroke due to Lyme neuroborreliosis - a review. *Infect Dis (Lond).* 2015;47(1):1-6.
56. Lebas A, Toulgoat F, Saliou G, Husson B, Tardieu M. Stroke due to lyme neuroborreliosis: changes in vessel wall contrast enhancement. *J Neuroimaging.* 2012;22(2):210-2.
57. Schwenkenbecher P, Pul R, Wurster U, Conzen J, Pars K, Hartmann H, et al. Common and uncommon neurological manifestations of neuroborreliosis leading to hospitalization. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):90.

58. Seelen M, van den Wijngaard IR, Rundervoort RS. Cerebral vasculitis and stroke due to Lyme neuroborreliosis: A favorable clinical outcome after early antibiotic treatment. *J Neurol Sci.* 2017;375:165-6.
59. Wittwer B, Pelletier S, Ducrocq X, Maillard L, Mione G, Richard S. Cerebrovascular Events in Lyme Neuroborreliosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(7):1671-8.
60. Ljostad U, Mygland A. Chronic Lyme; diagnostic and therapeutic challenges. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2013(196):38-47.
61. Back T, Grunig S, Winter Y, Bodechtel U, Guthke K, Khati D, et al. Neuroborreliosis-associated cerebral vasculitis: long-term outcome and health-related quality of life. *J Neurol.* 2013;260(6):1569-75.
62. Blanc F, Philippi N, Cretin B, Kleitz C, Berly L, Jung B, et al. Lyme neuroborreliosis and dementia. *J Alzheimers Dis.* 2014;41(4):1087-93.
63. Oschmann P, Dorndorf W, Hornig C, Schafer C, Wellensiek HJ, Pflughaupt KW. Stages and syndromes of neuroborreliosis. *J Neurol.* 1998;245(5):262-72.
64. Koedel U, Fingerle V, Pfister HW. Lyme neuroborreliosis-epidemiology, diagnosis and management. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(8):446-56.
65. Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with *Borrelia burgdorferi* specific intrathecal antibody production. *Brain.* 1992;115 (Pt 2):399-423.
66. Aboul-Enein F, Kristoferitsch W. Normal pressure hydrocephalus or neuroborreliosis? *Wien Med Wochenschr.* 2009;159(1-2):58-61.
67. Topakian R, Artemian H, Metschitzer B, Lugmayr H, Kuhr T, Pischinger B. Dramatic response to a 3-week course of ceftriaxone in late neuroborreliosis mimicking atypical dementia and normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Sci.* 2016;366:146-8.
68. Etienne M, Carvalho P, Fauchais AL, Pestel-Caron M, Doucet J, Chassagne P. Lyme neuroborreliosis revealed as a normal pressure hydrocephalus: a cause of reversible dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(4):579-80.
69. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A, et al. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(1):69-79.
70. Läkemedelsverket. Läkemedelsbehandling av borreliainfektion - ny rekommendation. . 2009;20(4):12-7.
71. Strle F, Ruzic-Sabljić E, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Maraspin V. Comparison of findings for patients with *Borrelia garinii* and *Borrelia afzelii* isolated from cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis.* 2006;43(6):704-10.
72. Blanc F, Jaulhac B, Fleury M, de Seze J, de Martino SJ, Remy V, et al. Relevance of the antibody index to diagnose Lyme neuroborreliosis among seropositive patients. *Neurology.* 2007;69(10):953-8.
73. Djukic M, Schmidt-Samoa C, Lange P, Spreer A, Neubieser K, Eiffert H, et al. Cerebrospinal fluid findings in adults with acute Lyme neuroborreliosis. *J Neurol.* 2012;259(4):630-6.
74. Hansen K, Lebech AM. Lyme neuroborreliosis: a new sensitive diagnostic assay for intrathecal synthesis of *Borrelia burgdorferi*--specific immunoglobulin G, A, and M. *Ann Neurol.* 1991;30(2):197-205.
75. Aguero-Rosenfeld ME, Wormser GP. Lyme disease: diagnostic issues and controversies. *Expert Rev Mol Diagn.* 2015;15(1):1-4.
76. Roos KL, Berger JR. Is the presence of antibodies in CSF sufficient to make a definitive diagnosis of Lyme disease? *Neurology.* 2007;69(10):949-50.
77. Dessau RB, van Dam AP, Fingerle V, Gray J, Hovius JW, Hunfeld KP, et al. To test or not to test? Laboratory support for the diagnosis of Lyme borreliosis - Author's reply. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(2):211-2.
78. Wilhelmsson P, Fryland L, Lindblom P, Sjowall J, Ahlm C, Berglund J, et al. A prospective study on the incidence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection after a tick bite in Sweden and on the Åland Islands, Finland (2008-2009). *Ticks Tick Borne Dis.* 2016;7(1):71-9.
79. Skarpaas T, Ljostad U, Sobyte M, Mygland A. Sensitivity and specificity of a commercial C6 peptide enzyme immuno assay in diagnosis of acute Lyme neuroborreliosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26(9):675-7.

80. Henningsson AJ, Christiansson M, Tjernberg I, Lofgren S, Matussek A. Laboratory diagnosis of Lyme neuroborreliosis: a comparison of three CSF anti-Borrelia antibody assays. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33(5):797-803.
81. Tjernberg I, Schon T, Ernerudh J, Wistedt AC, Forsberg P, Eliasson I. C6-peptide serology as diagnostic tool in neuroborreliosis. *APMIS.* 2008;116(5):393-9.
82. Bremell D, Mattsson N, Edsbacke M, Blennow K, Andreasson U, Wikkelso C, et al. Cerebrospinal fluid CXCL13 in Lyme neuroborreliosis and asymptomatic HIV infection. *BMC Neurol.* 2013;13:2.
83. Ljostad U, Skarpaas T, Mygland A. Clinical usefulness of intrathecal antibody testing in acute Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol.* 2007;14(8):873-6.
84. Rupprecht TA, Manz KM, Fingerle V, Lechner C, Klein M, Pfirrmann M, et al. Diagnostic value of cerebrospinal fluid CXCL13 for acute Lyme neuroborreliosis. A systemic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2018.
85. Pietikainen A, Oksi J, Hytonen J. Point-of-care testing for CXCL13 in Lyme neuroborreliosis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018.
86. Ljostad U, Mygland A. CSF B-lymphocyte chemoattractant (CXCL13) in the early diagnosis of acute Lyme neuroborreliosis. *J Neurol.* 2008;255(5):782.
87. Rupprecht TA, Lechner C, Tumani H, Fingerle V. [CXCL13: a biomarker for acute Lyme neuroborreliosis: investigation of the predictive value in the clinical routine]. *Nervenarzt.* 2014;85(4):459-64.
88. Hytonen J, Kortela E, Waris M, Puustinen J, Salo J, Oksi J. CXCL13 and neopterin concentrations in cerebrospinal fluid of patients with Lyme neuroborreliosis and other diseases that cause neuroinflammation. *J Neuroinflammation.* 2014;11:103.
89. Dumler JS. Molecular diagnosis of Lyme disease: review and meta-analysis. *Mol Diagn.* 2001;6(1):1-11.
90. Picha D, Moravcova L, Zdarsky E, Maresova V, Hulinsky V. PCR in Lyme neuroborreliosis: a prospective study. *Acta Neurol Scand.* 2005;112(5):287-92.
91. Barstad B, Quarsten H, Tveitnes D, Noraas S, Ask IS, Saeed M, et al. Direct molecular detection and genotyping of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in the cerebrospinal fluid of children with Lyme neuroborreliosis. *J Clin Microbiol.* 2018.
92. Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP. Diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(3):484-509.
93. Wilske B, Fingerle V, Schulte-Spechtel U. Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2007;49(1):13-21.
94. Agarwal R, Sze G. Neuro-lyme disease: MR imaging findings. *Radiology.* 2009;253(1):167-73.
95. Aalto A, Sjowall J, Davidsson L, Forsberg P, Smedby O. Brain magnetic resonance imaging does not contribute to the diagnosis of chronic neuroborreliosis. *Acta Radiol.* 2007;48(7):755-62.
96. Lindland ES, Solheim AM, Andreassen S, Quist-Paulsen E, Eikeland R, Ljostad U, et al. Imaging in Lyme neuroborreliosis. *Insights Imaging.* 2018;9(5):833-44.
97. Ezequiel M, Teixeira AT, Brito MJ, Luis C. Pseudotumor cerebri as the presentation of Lyme disease in a non-endemic area. *BMJ Case Rep.* 2018;2018.
98. Kan L, Sood SK, Maytal J. Pseudotumor cerebri in Lyme disease: a case report and literature review. *Pediatr Neurol.* 1998;18(5):439-41.
99. Bremell D, Dotevall L. Oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis with symptoms of encephalitis, myelitis, vasculitis or intracranial hypertension. *Eur J Neurol.* 2014;21(9):1162-7.
100. Borg R, Dotevall L, Hagberg L, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, et al. Intravenous ceftriaxone compared with oral doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis. *Scand J Infect Dis.* 2005;37(6-7):449-54.
101. Dotevall L, Hagberg L. Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis. *Clin Infect Dis.* 1999;28(3):569-74.
102. Karkkonen K, Stiernstedt SH, Karlsson M. Follow-up of patients treated with oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis. *Scand J Infect Dis.* 2001;33(4):259-62.
103. Ogrinc K, Lusa L, Lotric-Furlan S, Bogovic P, Stupica D, Cerar T, et al. Course and Outcome of Early European Lyme Neuroborreliosis (Bannwarth Syndrome): Clinical and Laboratory Findings. *Clin Infect Dis.* 2016;63(3):346-53.
104. Millner MM, Thalhammer GH, Dittrich P, Spork KD, Brunner M, Georgopoulos A. beta-lactam antibiotics in the treatment of neuroborreliosis in children: preliminary results. *Infection.* 1996;24(2):174-7.

105. Dotevall L, Hagberg L. Penetration of doxycycline into cerebrospinal fluid in patients treated for suspected Lyme neuroborreliosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989;33(7):1078-80.
106. Karlsson M, Hammers S, Nilsson-Ehle I, Malmberg AS, Wretling B. Concentrations of doxycycline and penicillin G in sera and cerebrospinal fluid of patients treated for neuroborreliosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40(5):1104-7.
107. Nahata MC, Durrell DE, Barson WJ. Ceftriaxone kinetics and cerebrospinal fluid penetration in infants and children with meningitis. *Chemotherapy.* 1986;32(2):89-94.
108. Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L, Stiernstedt G, Svenungsson B. Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. *Neurology.* 1994;44(7):1203-7.
109. Ogrinc K, Logar M, Lotric-Furlan S, Cerar D, Ruzic-Sabljić E, Strle F. Doxycycline versus ceftriaxone for the treatment of patients with chronic Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr.* 2006;118(21-22):696-701.
110. Dersch R, Freitag MH, Schmidt S, Sommer H, Rauer S, Meerpohl JJ. Efficacy and safety of pharmacological treatments for acute Lyme neuroborreliosis - a systematic review. *Eur J Neurol.* 2015;22(9):1249-59.
111. Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, Belman AL, Dotevall L, Wormser GP, et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2007;69(1):91-102.
112. Verma V, Roman M, Shah D, Zaretskaya M, Yassin MH. A case of chronic progressive lyme encephalitis as a manifestation of late lyme neuroborreliosis. *Infect Dis Rep.* 2014;6(4):5496.
113. Wormser GP, Halperin JJ. Oral doxycycline for neuroborreliosis. *Lancet Neurol.* 2008;7(8):665-6.
114. Läkemedelsverket. Läkemedelsbehandling av bakteriella hud och mjukdelsinfektioner i öppenvård – behandlingsrekommendation. 2018;29(3):19–30.
115. Halperin JJ. Oral treatment of parenchymal central nervous system neuroborreliosis--are we there yet? *Eur J Neurol.* 2014;21(9):1147-8.
116. Massengo SA, Bonnet F, Braun C, Vital A, Beylot J, Bastard J. Severe neuroborreliosis: The benefit of prolonged high-dose combination of antimicrobial agents with steroids--an illustrative case. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005;51(2):127-30.
117. Sprong H, Azagi T, Hoornstra D, Nijhof AM, Knorr S, Baarsma ME, et al. Control of Lyme borreliosis and other Ixodes ricinus-borne diseases. *Parasit Vectors.* 2018;11(1):145.
118. Wormser GP, Nadelman RB, Dattwyler RJ, Dennis DT, Shapiro ED, Steere AC, et al. Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. The Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2000;31 Suppl 1:1-14.
119. Fryland L, Wilhelmsson P, Lindgren PE, Nyman D, Ekerfelt C, Forsberg P. Low risk of developing *Borrelia burgdorferi* infection in the south-east of Sweden after being bitten by a *Borrelia burgdorferi*-infected tick. *Int J Infect Dis.* 2011;15(3):e 174-81.
120. Bagger-Sjoberg D, Remahl S, Ericsson M. Long-term outcome of facial palsy in neuroborreliosis. *Otol Neurotol.* 2005;26(4):790-5.
121. Ljostad U, Mygland A. Remaining complaints 1 year after treatment for acute Lyme neuroborreliosis; frequency, pattern and risk factors. *Eur J Neurol.* 2010;17(1):118-23.
122. Eikeland R, Ljostad U, Mygland A, Herlofson K, Lohaugen GC. European neuroborreliosis: neuropsychological findings 30 months post-treatment. *Eur J Neurol.* 2012;19(3):480-7.
123. Eikeland R, Mygland A, Herlofson K, Ljostad U. European neuroborreliosis: quality of life 30 months after treatment. *Acta Neurol Scand.* 2011;124(5):349-54.
124. Dersch R, Sommer H, Rauer S, Meerpohl JJ. Prevalence and spectrum of residual symptoms in Lyme neuroborreliosis after pharmacological treatment: a systematic review. *J Neurol.* 2016;263(1):17–24.
125. Nemeth J, Bernasconi E, Heininger U, Abbas M, Nadal D, Strahm C, et al. Update of the Swiss guidelines on post-treatment Lyme disease syndrome. *Swiss Med Wkly.* 2016;146:w14353.
126. Feder HM, Jr., Johnson BJ, O'Connell S, Shapiro ED, Steere AC, Wormser GP, et al. A critical appraisal of "chronic Lyme disease". *N Engl J Med.* 2007;357(14):1422-30.