

Bakterieller Hirnabszess

Erarbeitet durch AG Antibiotika-Surveillance am 02/2020
Zustimmung durch zuständige FG Neurologie 04/2020
Gültigkeit: 02.2020 – 12/2022

*Ansprechpartner AG Antibiotika-Surveillance und Fachgruppe: F. Lestin-Bernstein¹, R. Harberg², O. Heese³, I. Nachtigall⁴
¹⁺² ABS-Team der Helios Kliniken Schwerin, ³Neurochirurgie der Helios Kliniken Schwerin, ⁴Leiterin AG Antibiotika-Surveillance*

Symptomatik

Der Hirnabszess ist eine lebensbedrohliche Erkrankung mit einer Letalität von bis zu 25 %, die i.d.R eine Kombination von chirurgischer Abszesssanierung, hochdosierter antibiotischer Therapie und Fokussanierung erfordert!

Meist subakut: Kopfschmerzen (70-80 %), Übelkeit und Erbrechen (50 %), Fieber (ca. 50 %), epileptische Anfälle (ca. 25 %), Vigilanzminderung, Meningismus, fokal-neurologische Defizite (Paresen, Aphasie)
Die Symptomatik wird meist durch die raumfordernde Wirkung des Abszesses bestimmt.

Diagnostik

Anamnese (zurückliegende Infektionen, Schädel-Hirn-Trauma, Reisen, Zyanotischer Herzfehler)

kraniales CT /MRT + Kontrastmittel (Sensitivität des cMRT ohne KM dem cCT überlegen)

initial Zerebritis: Hypodensität mit/ohne KM-Anreicherung; später typische zentral hypodense Läsion mit ringförmiger

Kontrastmittelaufnahme, umgeben von hypodensem Ödem

- *Solitärabszesse (ca. ¾ der Abszesse): meist direkt fortgeleitet vom lokalen Fokus, meist frontal oder temporal gelegen, seltener in Basalganglien (z.B. Toxoplasma gondii)*
- *Multiple Hirnabszesse: als Folge einer hämatogenen Erregeraussaat*

Keine Lumbalpunktion (ohne zusätzlichen Erkenntnisgewinn, da Befunde variabel); bei Hirndruck kontraindiziert!

Mikrobiologische Diagnostik vor Beginn der kalkulierten antibiotischen Therapie:

- 2-3 Blutkultur-Sets (auch ohne Fieber)
- CRP, ggf. serologische Zusatzuntersuchungen (je nach Risikoprofil z.B. Toxoplasmose, IGRA für Tb, Echinococcus-Titer, Zystizerkose-Ak, HIV...)
- Gewinnung von Abszessmaterial (Erregernachweis gelingt in > 80 % aus Abszess-Eiter!; Ist der neuro-chirurgische Eingriff nicht binnen weniger Stunden durchführbar, Beginn der empirischen Antibiotikatherapie nach Blutkultur-Entnahme)

Erregerspektrum

- Typische Erreger: Mischinfektionen aerober und anaerober Bakterien
- Immunkompromittierte: zusätzlich auch Listerien (unter Kortisontherapie!), Nokardien, Aktinomyzeten, Pilze (*Aspergillus spp*, *Candida spp.*, *Mucorales spp.*, *Fusarium spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis...*), Protozoen (*Toxoplasma gondii* z.B. bei HIV/AIDS-Patienten), *Rhodococcus equi* u.a.
- bei Reisen bzw. besonderer Exposition/Migranten: selten auch Protozoen (*Entamoeba histolytica...*) und Würmer (Granulome oder Zysten: *Schistosoma spp.*, *Echinococcus spp.*, *Paragonimus spp.*, *Taenia solium* (Zystizerkose z.B. in Mexiko endemisch); u.a.)
- nach Beinahe-Ertrinken: *Scedosporium apiospermum*

OP-Indikation abklären (individuelle Entscheidung durch **Neurochirurg** / Neurologe / Neuroradiologe): Abszessentlastung und Materialgewinnung

Anforderung Erregerdiagnostik aus Abszessmaterial (Abszessinhalt in steriler Spritze, ggf. zusätzlich in Blutkultur; Rücksprache mit mikrobiologischem Labor bezüglich Zusatzuntersuchungen s.o.)

- Mikroskopie (Gram, ggf. Auramin- und Ziehl-Neelsen-Färbung für Tb und Nokardien)
- kulturelle Anzucht von Bakterien (aerob + anaerob, verlängerte Bebrütung über 10-14 Tage, Resistenztestung inkl. MHK-Bestimmung),
- Tb-Kultur
- Bei Verdacht (s.o) zusätzlich spezielle Pilz-Nährmedien
- Rückstellprobe für PCR für Nachweis von schwer, nicht kultivierbarer oder langsam wachsender Mikroorganismen (16S/18S rRNA-PCR mit anschließender Sequenzierung)

Fokussuche

- 40-50 % fortgeleitet von Abszessen im MKG/HNO-Bereich, Sinusitis, Mastoiditis...
- 25-30 % hämatogene Streuung bei pulmonalem/dentalen/pelvinen oder abdominellem Fokus, Haut-/Weichteil- oder Wundinfektionen, Endokarditis (2-4 % der Endokarditiden), *S. aureus*-Bakteriämie
- 10-20 % postoperativ
- <10 % nach offenem Schädelhirntrauma
- Je nach Literatur in 20-40 % kein Fokus eruierbar (Hinweis durch nachgewiesene Erreger-Spezies)

Therapie: Dauer/Allgemeine Hinweise
(bis auf AWMF-S1-Leitlinie keine weiteren Leitlinien verfügbar)

Operative Sanierung indiziert (offene Kraniotomie / navigierte Aspiration)? Die alleinige Antibiotikatherapie zur Abszessbehandlung ist nur in Einzelfällen unter spezifischen Bedingungen gerechtfertigt (z.B. wenn multiple, tief gelegene und/oder kleine Abszesse vorliegen o.ä.). Eine Abszessgröße $\geq 2,5\text{cm}$ gilt allgemein als OP-Indikation (S1-Leitlinie).

Achtung Beginn der Antibiotika-Therapie möglichst erst nach Materialgewinnung (innerhalb weniger Stunden) für Erregerdiagnostik (Ausnahmen: bei instabilen/septischen Patienten/Immunsupprimierten sofortiger Therapiebeginn nach Entnahme von 2-3 Blutkultur-Sets) → anschließend kalkulierte Kombinationstherapie (s.u.; Cave Erfassung überwiegend bakterieller Akutinfektionen, exkl. Tb, Pilzinfektionen bei Immunsupprimierten...)

Fokussanierung

Adjuvante Therapie mit Kortikosteroiden abwägen (vorteilhaft z.B. bei ausgeprägtem perifokalem Ödem, drohender Herniation, multiplen Abszessen mit deutlichem perifokalem Ödem bzw. betroffenen Hirnregionen mit besonderer Ödemneigung, z.B. Kleinhirn)

Therapieanpassung nach Erregernachweis/Resistenztestung obligat (gut ZNS-/Hirnabszess-gängiges Antibiotikum mit möglichst niedriger MHK auswählen; in bis zu 60 % Mischinfektion mit Anaerobiern: zusätzlich anaerob wirksame Kombinationstherapie erwägen); s. auch Tabelle "Gezielte intravenöse Therapie"

Wiederholte Verlaufskontrolle MRT/CT zur Beurteilung des Therapieansprechens bzw. der Therapiedauer; CRP-Verlaufskontrolle

Serumspiegelkontrollen für Vancomycin (Talspiegelkontrollen unmittelbar vor Gabe einer Einzeldosierung)

Therapiedauer (keine Leitlinienempfehlung vorhanden; individuelle Entscheidung in Abhängigkeit von operativer Entlastung/Drainage, klinischem Verlauf, Kontrollbildgebung, CRP-Abfall)

Allgemeiner Behandlungsstandard ist eine mehrwöchige hochdosierte intravenöse Therapie. Bei Unterschreitung einer mindestens 3-wöchigen intravenösen Gabe wurden vermehrt Rezidive beschrieben.

In der Literatur häufig genannte Mindest-Therapiedauern für bakterielle Hirnabszesse: 4-8 Wochen

- 4-6 Wochen nach chirurgischer Sanierung (ggf. kürzer bei isolierter Zerebritis bzw. nach vollständiger Abszessdrainage; jedoch nicht unter 3 Wochen)
- 6-8 Wochen bei rein antibiotisch behandelten Hirnabszessen (ggf. länger bei multiplen/undrainierten oder abgekapselten Abszessen bzw. Immunsupprimierten Patienten)
- Eine Oralisierung im Verlauf ist nur in Einzelfällen möglich als gezielte Therapie bei Nachweis eines Erregers mit guter Empfindlichkeit gegen Antibiotika, die gut oral resorbiert werden und gleichzeitig sicher in Hirnabszesse penetrieren (z.B. Metronidazol, Cotrimoxazol, Linezolid, Rifampicin (nicht als Monotherapie), Ciprofloxacin und Levofloxacin (bei gramnegativen Erregern). – Achtung, keine Leitlinienempfehlung vorhanden!

Cave: Orale Beta-Laktame und Clindamycin erreichen i.d.R. keine ausreichenden Spiegel im Hirnabszess-Gewebe!

Bakterieller Hirnabszess (ambulant erworben, nicht postoperativ)	
Häufige Erreger	Mischinfektionen aerober und anaerober Bakterien (Streptokokken (häufig <i>S. anginosus</i>), Enterobakterien, <i>Bacteroides spp.</i> , Fusobakterien, Peptostreptokokken, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus spp.</i>); Besondere Erreger (s.o.) werden in der kalkulierten Therapie i.d.R. nicht erfasst!
Initiale kalkulierte Therapie	
Mittel der Wahl	<p>Ceftriaxon 2 x 2 g i.v. + Metronidazol 3 x 500 mg i.v. + Flucloxacillin 4 x 2-3 g i.v.</p> <p>bei hohem MRSA-Risiko (Besiedlung bekannt, Risikogruppe, MRSA-Bakteriämie) Ceftriaxon 2 x 2 g i.v. + Metronidazol 3 x 500 mg i.v. + Vancomycin 2 x 1 g i.v.</p> <p>Bei bekannter <i>S.aureus</i>-Bakteriämie</p> <ul style="list-style-type: none"> - s.o. ggf. + Fosfomycin 3 x 5 g i.v. - kalkuliert Hirnabszess-Therapie (Ceftriaxon + Metronidazol) in Abhängigkeit von der Wahrscheinlichkeit eines anderen Fokus beenden - weiteres Vorgehen s. auch HE <i>S.aureus</i>-Bakteriämie
Penicillin-/Cephalosporin-allergie	<p>Meropenem 3 x 2 g i.v.</p> <p>bei zusätzlich hohem MRSA-Risiko (Besiedlung bekannt, Risikogruppe, MRSA-Bakteriämie) Meropenem 3 x 2 g i.v. + Vancomycin 2 x 1 g i.v.</p> <p>Cave: Kreuzreaktionen mit Carbapenemen sind selten. Bei anamnestic hohem Risiko einer Anaphylaxie/anaphylaktischem Schock ggf. Gabe nach Testdosis (z.B. 10 % der therapeutischen Dosis, im Abstand von 30 Minuten weitere 30 %, dann Restdosis der jeweiligen therapeutischen Dosis)</p>

Bakterieller Hirnabszess (nosokomial, posttraumatisch oder postoperativ) Fremdmaterial möglichst entfernen/wechseln; Erregernachweis obligat	
Erreger	häufig <i>S. aureus</i> oder Koagulase-negative Staphylokokken (KNS, insbesondere als Biofilmbildner an Fremdmaterial), sonst s.o., selten Nonfermenter (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)
Initiale kalkulierte Therapie	
Mittel der Wahl	<p><i>Ceftriaxon 2 x 2 g i.v. (nicht bei Pseudomonas-Verdacht)</i> <i>+ Metronidazol 3 x 500 mg i.v.</i> <i>+ Vancomycin 2 x 1 g i.v.</i></p> <p>ODER</p> <p><i>Meropenem 3 x 2 g i.v.</i> <i>+ Vancomycin 2 x 1 g i.v.</i></p> <p>ODER</p> <p><i>Ceftazidim 3 x 2 g i.v.</i> <i>+ Vancomycin 2 x 1 g i.v.</i></p>
Penicillin-/Cephalosporin-allergie	<i>Meropenem 3 x 2 g i.v.</i> <i>+ Vancomycin 2 x 1 g i.v.</i>
Gezielte intravenöse Therapie Umstellung bei Nachweis eines entsprechenden Erregers	
Therapievorschlag für ausgewählte Erreger --> Auswahl in Abhängigkeit von der Resistenztestung (in Anlehnung an Antibiotikatherapie der bakteriellen Meningitis bei bekanntem Erreger nach S2k-Leitlinie "Ambulant erworbene bakterielle (eitrige) Meningoenzephalitis im Erwachsenenalter.")	
Bei Vorhandensein von Fremdmaterial Kombinationstherapie/orale Anschlussstherapie mit Rifampicin (Staphylokokken) bzw. Chinolonen (<i>Enterobakterien/Pseudomonas spp.</i>)	
Vergrünende Streptokokken / <i>Streptococcus pneumoniae</i> - Penicillin-empfindlich (MIC ≤0,06 µg/ml) - Penicillin-resistent (MIC >0,06 µg/ml)	Penicillin G 6 x 5 (bei sehr schwerem Verlauf bis 10) Mio IE i.v. <i>oder</i> Ceftriaxon 2 x 2 g i.v. <i>alternativ</i> Vancomycin 2 x 1g i.v. +/- Rifampicin 1 x 600 mg i.v.

Staphylokokken (<i>S. aureus</i>, KNS) (Methicillin-empfindlich)	Flucloxacillin 4 x 2-3 g i.v. <i>alternativ</i> Vancomycin 2 x 1g i.v. +/- Rifampicin 1 x 600 mg i.v. oder Fosfomycin** 3 x 5g i.v. oder Linezolid* 2 x 600 mg i.v.
Staphylokokken (<i>S. aureus</i>, KNS) (Methicillin-resistent)	Vancomycin 2 x 1g i.v. +/- Rifampicin 1 x 600 mg i.v. oder Fosfomycin** 3 x 5g i.v. oder Linezolid* 2 x 600 mg i.v.
Gramnegative Enterobacteriaceae <ul style="list-style-type: none"> - z.B. <i>Klebsiella</i> spp. (nicht <i>K. aerogenes</i>), <i>Escherichia coli</i>, <i>Proteus mirabilis</i> - <i>Enterobacter</i> / <i>Citrobacter</i> / <i>Serratia</i> / <i>indol-positive Proteus spp.</i>, <i>Klebsiella aerogenes</i> 	Ceftriaxon 2 x 2 g i.v. <i>alternativ</i> Meropenem 3 x 2 g i.v. Meropenem 3 x 2 g i.v.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidim 3 x 2 g i.v., <i>alternativ</i> Meropenem 3 x 2 g i.v. +/- Fosfomycin 3 x 5 g i.v.
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicillin 6 x 2 g i.v. + Gentamicin 3-6 mg/kg KG i.v. <i>alternativ</i> Cotrimoxazol 2 x 960 mg i.v., Meropenem 3 x 2 g i.v.
<i>Bacteroides fragilis</i>	Metronidazol 3 x 500 mg i.v., Meropenem 3 x 2 g i.v.
<p>* S2k-Leitlinie Meningoenzephalitis: "Linezolid soll nicht als First-line-Präparat gegeben werden. Der Einsatz von Linezolid kommt in Betracht, wenn Linezolid-empfindliche Bakterien als Ursache der vorliegenden ZNS-Infektion nachgewiesen sind und entweder (a) Vancomycin kontraindiziert ist oder aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt werden muss, oder (b) eine klinische Verschlechterung unter Vancomycin vorliegt. "</p> <p>** bei Ventrikulitis Fosfomycin-Dosis 3 x 8 g i.v.</p>	

Literatur:

1. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Hirnabszess. Leitlinie. AWMF-Registernummer 030-108. AWMF; 2016. (Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie). Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-108I_S1_Hirnabszess_2016-08.pdf
2. Arlotti M, Grossi P, Pea F, *et al.* and the GISIG (Gruppo Italiano di Studio sulle Infezioni Gravi) Working Group on Brain Abscesses. Consensus document on controversial issues for the treatment of infections of the central nervous system: bacterial brain abscesses. *Int J Infect Dis* 2010; 14S4: 79–92.
3. Wang HL, Seo YH, LaSala PR, *et al.* Nocardiosis in 132 patients with cancer: microbiological and clinical analyses. *Am J Clin Pathol* 2014;142: 513-523
4. Kniehl E, Dörries R, Geiss HK. Qualitätsstandards der Mikrobiologisch-Infektiologischen Diagnostik (MIQ) 17: Infektionen des Zentralnervensystems. Hrsg. Mauch H, Lütticken R. Urban & Fischer 2001
5. Sanford-Guide Antimicrobial Therapy. Online-App. June 2019
6. Hernando AM, Castellar-Leones SM, Elzain MA, and Moscote-Salazar LR. Brain abscess: Current management. *J Neurosci Rural Pract* 2013; 4: S67–S81.
7. Southwick FS. Treatment and prognosis of bacterial brain abscess. Up to date Jul 2019
8. Southwick FS. Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of brain abscess. Up to date Jul 2019
9. Bodmann KF, Grabein B, Kresken M *et al.* für Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG). Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen - Update 2018. Leitlinie. AWMF-Registrierungsnummer: 082-006, Entwicklungsstufe: S2k
10. Sonnevile R, Ruimy R, Benzonana N *et al.*; ESCMID Study Group for Infectious Diseases of the Brain (ESGIB). An update on bacterial brain abscess in immunocompetent patients. *Clin Microbiol Infect.* 2017 Sep; 23(9):614-620. doi: 10.1016/j.cmi.2017.05.004. Epub 2017 May 10.
11. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Ambulant erworbene bakterielle (eitrige) Meningoenzephalitis im Erwachsenenalter. S2k-Leitlinie. AWMF-Registernummer 030-089. AWMF; 2015.
12. Miranda HA, Castellar-Leones SM, Elzain MA, Moscote-Salazar LR. Brain abscess: Current management. *J Neurosci Rural Pract.* 2013; 4: S67–S81.
13. Brouwer MC, Coutinho JM, van de Beek D. Clinical characteristics and outcome of brain abscess. Systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2014; 82: 806-8013
14. Abele-Horn M: Hirnabszess. In: Antimikrobielle Therapie – Entscheidungshilfe zur Behandlung und Prophylaxe von Infektionskrankheiten. Verlag Peter Wiehl, Marburg 2010
15. Udayakumaran S, Joseph T. A proposal for tailored protocol for focal suppurative infection of the central nervous system: analysis of an institutional experience in pediatric patients. *Neurosurg Focus* 2019; 47: E11.
16. Masalma MA, Armougom F, Scheld M *et al.* The expansion of the microbiological spectrum of brain abscess with use of multiple 16S Ribosomal DNA sequencing. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1169-1178.
17. Bonvin P, Ejlertsen T, Dons-Jensen H. Brain abscess caused by Salmonella Enteritidis in an immunocompetent adult patient: successful treatment with cefotaxime and ciprofloxacin. *Scan J Infect;* 30: 632-634.
18. Hagensee ME, Bauwens JE, Kjos B, Bowden RA. Brain abscess following marrow transplantation: experience at the Fred Hutchinson Cancer Center, 1984-1992. *Clin Infect. Dis;* 19: 402-8.
19. Correa D, Sart E, Tapia-Romero R *et al.* Antigens and antibodies in sera from human cases of epilepsy or taeniasis from an area of Mexico where *Taenia solium* cysticercosis is endemic. *Ann Trop Med* 1999; 93:69-74.