

Aleksander M. Garlicki¹, Mirosław Jawień¹, Sławomir A. Pancewicz², Anna Moniuszko-Malinowska²

BACTERIAL MENINGITIS IN ADULTS – PRINCIPLES OF DIAGNOSIS AND ANTIBIOTIC TREATMENT

ZASADY DIAGNOSTYKI I LECZENIA ROPNYCH ZAPALEŃ OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH I MÓZGU U DOROSŁYCH – AKTUALIZACJA

¹Department of Infectious and Tropical Diseases, Jagiellonian University Medical College
Klinika Chorób Zakaźnych i Tropikalnych, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

²Department of Infectious Diseases and Neuroinfections, Medical University of Białystok
Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

ABSTRACT

The emergence of antibiotic-resistant bacterial strains in recent years has necessitated the development of new strategies for empiric antimicrobial therapy for bacterial meningitis. Bacterial meningitis is associated with significant morbidity and mortality despite the availability of effective antimicrobial therapy. The management approach to patients with suspected or proven bacterial meningitis includes initiation of appropriate antimicrobial and adjunctive therapies and decides on the patients survival.

Key words: *bacterial meningitis, antimicrobial therapy, antibiotic-resistant*

STRESZCZENIE

Obserwowane w ostatnich latach narastanie oporności na leki przeciwbakteryjne wymaga stałej aktualizacji schematów terapii. Ropne zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, pomimo dostępności efektywnej antybiotykoterapii, charakteryzują się nadal wysokim wskaźnikiem zachorowalności i śmiertelności. W przypadku uzasadnionego podejrzenia ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych szybkie wdrożenie leczenia przeciwdrobnoustrojowego oraz leczenia wspomagającego decyduje o przeżyciu chorego.

Słowa kluczowe: *bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, leczenie przeciwbakteryjne, oporność na antybiotyki*

Purulent meningoencephalitis is an acute infection of the subarachnoid space, meninges and brain parenchyma. A characteristic feature of the cerebrospinal fluid (CSF) is pleocytosis with a significant predominance of neutrophils, an increase in protein concentration and a decrease in glucose levels (1). Purulent meningitis is a life-threatening condition that requires the implementation of effective empirical antibiotic therapy, preferably within 1 hour of the patient's arrival at the hospital (1, 2). Due to the severe course of the disease, high mortality and the possibility of early complications, treatment in the first stage of the disease should be carried out in the intensive care unit for infectious diseases (1, 3).

The prognosis is always serious and depends on the etiological factor, the patient's age, comorbidities and the speed of implementation of appropriate treatment

Ropne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu (RZOMR) jest ostrym zakażeniem przestrzennie podpajęczynówkowej, opon mózgowo-rdzeniowych i mięszu mózgu. Charakterystyczną cechą płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) jest pleocytoza ze znaczną przewagą granulocytów obojętnochłonnych, wzrost stężenia białka oraz obniżenie poziomu glukozy (1). Ropne zapalenie opon jest stanem zagrożenia życia, wymagającym wdrożenia skutecznej antybiotykoterapii empirycznej, najlepiej w ciągu 1 godziny od przybycia chorego do szpitala (1, 2). Ze względu na ciężki przebieg choroby, wysoką śmiertelność oraz możliwość wczesnych powikłań, leczenie w pierwszym okresie choroby, powinno odbywać się w oddziale intensywnej terapii chorób zakaźnych (1, 3).

Rokowanie jest zawsze poważne i zależy od czynnika etiologicznego, wieku chorego, chorób współist-

and medical infrastructure (2, 4). In meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae*, mortality reaches 30%, in *Listeria monocytogenes* infections 15%, <10% in *Haemophilus influenzae* and *Neisseria meningitidis* etiologies. In the world, the main etiological factors of purulent meningitis in adults are *Streptococcus pneumoniae*, less often *Neisseria meningitidis*, less often group B streptococci, *Listeria monocytogenes* and *H. influenzae*. In Asia, one of the most common zoonotic pathogens is *Streptococcus suis*. Gram-negative bacteria and staphylococci are the most common etiological factors in nosocomial infections. The mortality rate for untreated meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* or *Haemophilus influenzae* is close to 100% (2, 5). In 2016, there were 316,000 deaths worldwide. deaths and nearly 22,000 complications due to documented bacterial meningitis (6).

Acute bacterial meningitis is a life-threatening condition. Empiric antibiotic therapy should be initiated immediately, preferably within 1 hour of the patient's admission to the hospital, no later than 90-120 minutes. Any delay in starting antibiotic therapy worsens the prognosis (2, 5, 7, 8, 11). Empirical antibiotic therapy should be started immediately after blood and/or cerebrospinal fluid are collected for bacteriological examination (2, 5, 9). Antibiotics should be administered intravenously. It is unacceptable to administer antibiotics orally or intramuscularly (2, 5, 9, 10). An absolute contraindication to perform a lumbar puncture is cerebral edema, a brain tumor, especially in the posterior cranial fossa. Relative contraindications are skin and soft tissue infections in the area of the planned puncture, developmental defects of the spine/spinal cord, coagulation disorders (INR >1.5, APTT >2x above the upper limit of normal, thrombocyte count <50,000/1ul) and suspicion of subarachnoid hemorrhage. If it is necessary to perform a CT scan of the head before a lumbar puncture, the first dose of antibiotic should be administered before radiological diagnostics. Before starting antibiotic therapy, it is advisable to collect blood for culture, especially when invasive meningococcal or pneumococcal disease is suspected (8).

The main reason preventing targeted antibiotic therapy, i.e. the selection of a drug based on the result of an antibiogram for an isolated microorganism, is a negative CSF culture. Of key importance in the microbiological diagnosis of CSF is rapid delivery to the laboratory at a temperature of approx. 37°C and collection of the fluid on appropriate, heated growth media directly at the patient's bedside (12). The factor delaying the initiation of targeted therapy is the time of waiting for the result, on average it ranges from 24 to 72 hours, which includes the period of isolation

niejących oraz szybkości wdrożenia właściwego leczenia oraz infrastruktury medycznej (2, 4). W ZOMR wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* śmiertelność sięga 30%, w zakażeniach *Listeria monocytogenes* 15%, <10% przy etiologii *Haemophilus influenzae* i *Neisseria meningitidis*. Na świecie, głównymi czynnikami etiologicznym ropnych ZOMR u dorosłych pozostaje *Streptococcus pneumoniae*, rzadziej *Neisseria meningitidis*, rzadziej paciorkowce grupy B, *Listeria monocytogenes* i *H. influenzae*. W Azji jednym z najczęstszych patogenów odzwierzęcych jest *Streptococcus suis*. W zakażeniach szpitalnych najczęściej czynnikami etiologicznymi są bakterie Gram-ujemne i gronkowce. Współczynnik śmiertelności w przypadku nieleczzonego zapalenia opon wywołanego przez *Streptococcus pneumoniae* czy *Haemophilus influenzae* jest bliski 100% (2, 5). W 2016 r., na świecie, zanotowano 316 tys. zgonów i blisko 22 tys. powikłań z powodu udokumentowanych bakteryjnych zapaleń opon (6).

Ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych jest stanem zagrożenia życia. Antybiotykoterapię empiryczną należy wdrożyć natychmiast, najlepiej w ciągu 1 godziny od przyjęcia pacjenta do szpitala, nie później niż 90-120 min. Każde opóźnienie rozpoczęcia antybiotykoterapii pogarsza rokowanie (2, 5, 7, 8, 11). Empiryczną antybiotykoterapię należy rozpocząć niezwłocznie po pobraniu krwi i/lub płynu mózgowo-rdzeniowego do badań bakteriologicznych (2, 5, 9). Antybiotyki należy podawać drogą dożylną. Niedopuszczalne jest podawanie antybiotyków drogą doustną lub domięśniowo (2, 5, 9, 10). Bezwzględny przeciwwskazaniem do wykonania nakłucia lędźwiowego jest obrzęk mózgu, guz mózgu, zwłaszcza w tylnym dole czaszki. Względny przeciwwskazaniem są zakażenia skóry i tkanek miękkich w okolicy planowanego nakłucia, wady rozwojowe kręgosłupa/rdzenia kręgowego, zaburzenia krzepnięcia (INR>1,5, APTT >2x powyżej górnej granicy normy, liczba płytek <50 000/1ul) i podejrzenie krwotoku podpajęczynówkowego. W przypadku, gdy konieczne jest wykonanie tomografii komputerowej głowy przed nakłuciem lędźwiowym, pierwsza dawka antybiotyku powinna być podana przed diagnostyką radiologiczną. Przed rozpoczęciem terapii antybiotykowej, wskazane jest pobranie krwi na posiew, zwłaszcza przy podejrzeniu inwazyjnej choroby meningokokowej lub pneumokokowej (8).

Główną przyczyną uniemożliwiającą antybiotykoterapię celowaną, czyli dobór leku na podstawie wyniku antibiogramu dla wyizolowanego drobnoustroju, jest ujemny wynik posiewu PMR. Kluczowe znaczenie w diagnostyce mikrobiologicznej PMR ma szybkie dostarczenie do laboratorium w temperaturze ok. 37°C oraz pobranie płynu na odpowiednie, ogrzane podło-

and identification of the etiological factor and the determination of drug susceptibility (10-12).

Empirical antibiotic therapy should be verified after determining the etiological factor from CSF or blood and selected depending on the results of the antibiogram (2, 10, 11). Once CSF Gram staining results are available, the antibiotic regimen should be adjusted to include the most likely pathogens. If the CSF image in general examination indicates purulent meningitis and the Gram stain is negative, empiric antibiotic therapy should be continued (2, 11, 12). It is unacceptable to interrupt antibiotic therapy in patients suspected of purulent meningitis based on the clinical picture and laboratory test results, despite having negative CSF and/or blood cultures (2, 11, 12).

The dose of antibiotics/chemotherapeutics should be adjusted according to renal function – the current result of creatinine clearance. Antimicrobial doses given in the text apply to patients with normal renal function. The correct selection of an antibiotic/chemotherapeutic agent is crucial for the patient's survival and requires knowledge of the properties of drugs in terms of penetration through the blood-cerebrospinal fluid barrier. The antimicrobial efficacy depends mainly on the concentration of the antibiotic achieved in the CSF. Drugs with low molecular weight, low protein binding, easily soluble in fats and low ionization at physiological pH penetrate the CSF better. The greater the severity of inflammation, the better the penetration into the subarachnoid space. High protein concentration and high bacterial density in CSF reduce the effectiveness of treatment. Intravenous administration of bactericidal beta-lactam antibiotics is recommended that achieve CSF concentrations well above the minimum inhibitory concentration (MIC). Antibiotics should be administered in maximum doses, and the dosage should not be reduced during treatment, despite the improvement of the clinical condition (13, 14).

Intrathecal or intraventricular administration is reserved for selected clinical situations, e.g. a patient after neurosurgery, with a decompressing valve, infections caused by multi-resistant *Staphylococcus aureus* strains, gram-negative non-fermenting bacilli. Vancomycin, aminoglycosides or colistin are most commonly used. Antibiotics should be administered intravenously and intrathecally simultaneously. The daily dose for an adult in intraventricular treatment is amikacin – 30 mg, gentamicin – 4-8 mg, vancomycin – 10-20 mg, colistin – 10 mg (125,000 units) (9, 15-18).

In the empiric therapy of purulent meningitis, beta-lactam antibiotics are mainly used; penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems and combinations with beta-lactamase inhibitors. Despite incomplete penetration through the blood-

za wzrostowe bezpośrednio przy łóżku chorego (12). Czynnikiem opóźniającym włączenie terapii celowanej jest czas oczekiwania na wynik, średnio zawiera się w przedziale 24-72 godzin, na który składa się okres izolacji i identyfikacji czynnika etiologicznego oraz określenie lekowrażliwości. (10-12).

Antybiotykoterapia empiryczna powinna być weryfikowana po ustaleniu czynnika etiologicznego z PMR lub krwi oraz dobrana w zależności od wyników antibiogramu (2, 10, 11). Po uzyskaniu wyników barwienia PMR metodą Grama należy dostosować schemat antybiotykoterapii tak, aby obejmował najbardziej prawdopodobne patogeny. Jeśli obraz PMR w badaniu ogólnym wskazuje na ropne ZOMR, a wynik barwienia metodą Grama jest ujemny, należy kontynuować antybiotykoterapię empiryczną (2, 11, 12). Niedopuszczalne jest przerywanie antybiotykoterapii u pacjentów, u których postawiono podejrzenie ropnego ZOMR na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych, pomimo otrzymania ujemnych wyników posiewu PMR i/lub krwi (2, 11, 12).

Dawkę antybiotyków/chemioterapeutyków należy dostosować do czynności nerek – aktualnego wyniku klirensu kreatyniny. Podane w tekście dawki leków przeciwdrobnoustrojowych dotyczą pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Prawidłowy dobór antybiotyku/chemioterapeutyku ma decydujące znaczenie dla przeżycia chorego i wymaga znajomości właściwości leków w aspekcie przenikania przez barierę krew-płyn mózgowo-rdzeniowy. Skuteczność przeciwdrobnoustrojowa zależy głównie od osiągniętego stężenia antybiotyku w PMR. Lepiej przenikają do PMR leki o małej masie cząsteczkowej, niskim stopniu wiązania z białkami, łatwo rozpuszczalne w tłuszczach i niskim zjonizowaniu w fizjologicznym pH. Im większe nasilenie zapalenia, tym lepsza penetracja do przestrzeni podpajęczynówkowej. Wysokie stężenie białka i duża gęstość bakterii w PMR osłabiają skuteczność leczenia. Zaleca się podawanie dożylnie antybiotyków beta-laktamowych, o działaniu bakteriobójczym, które osiągają w PMR stężenia znacznie przewyższające minimalne stężenie hamujące (MIC). Antybiotyki należy podawać w maksymalnych dawkach, i nie zmniejszać dawkowania w trakcie leczenia, mimo poprawy stanu klinicznego (13, 14).

Podanie dokanałowe lub dokomorowe jest zastrzeżone do wybranych sytuacji klinicznych, np. pacjent po zabiegu neurochirurgicznych, z zastawką odbarczającą, zakażenia wywołane przez wielooporne szczepy *Staphylococcus aureus*, pałeczki Gram-ujemne niefermentujące. Najczęściej stosuje się wankomycynę, aminoglikozydy lub kolistynę. Antybiotyki należy podawać jednocześnie drogą dożylną i dokanałowo. Dawka dobowo dla osoby dorosłej w leczeniu dokomorowym wynosi dla: amikacyny – 30 mg; gentamycyny – 4-8

cerebrospinal fluid barrier, they achieve much higher concentrations in relation to the MIC for most pathogens causing meningitis. Penetration of beta-lactams increases in inflammation (13, 14).

Natural penicillins – benzylpenicillin (penicillin G) – therapeutic concentration in CSF is obtained with a daily dose of 24 million units and higher, and dosing 4-6 times a day. Currently, penicillin is not recommended as a first-line antibiotic in empiric therapy due to the increasing resistance, especially among pneumococci (2, 13, 14). Indications for the use of penicillin G are infections caused by meningococci, pneumococci, group B streptococci and *Listeria monocytogenes*, with confirmed sensitivity to this antibiotic. Ampicillin in CSF reaches about 15% of the serum concentration, the main indication are infections caused by *Listeria monocytogenes*, a greater biocidal effect is obtained in combination therapy with aminoglycosides (2, 13, 14).

Cloxacillin – is used in infections caused by bacteria of the genus *Staphylococcus* sensitive to methicillin. Cloxacillin penetrates the CSF only in the inflammatory state (2, 13, 14).

Third-generation cephalosporins – due to the broad spectrum of activity against both Gram-positive and Gram-negative bacteria causing purulent meningitis, they are first-line antibiotics in empiric therapy. Ceftriaxone or cefotaxime is most commonly recommended (2, 9, 13). Cefotaxime is the antibiotic of choice in children because it is characterized by a lower degree of protein binding and a lower risk of hyperbilirubinemia than ceftriaxone (7, 14). Lack of clinical improvement after initiation of ceftriaxone or cefotaxime may indicate infection with Gram-negative bacilli, showing the mechanism of resistance type β -lactamase with an extended spectrum of activity (ES β L), β -lactamase type AmpC (AMPC), (metallo- β -lactamase (MBL), KPC-type carbapenemase (KPC) or infection by bacteria naturally resistant to these antibiotics: *L. monocytogenes*, *Staphylococcus spp.* or *Enterococcus spp.* and pneumococci resistant to penicillin and ceftriaxone (13, 18). Among the third generation cephalosporins, ceftriaxone has the highest activity against *Haemophilus influenzae* and *Neisseria meningitidis*.

In the case of microbiologically confirmed etiology of *Pseudomonas aeruginosa*, the antibiotic of choice is ceftazidime (13, 14). Cefepime is a fourth generation cephalosporin and is characterized by a spectrum of action similar to that of third generation cephalosporins and a higher activity against *Enterobacter spp.* and *Pseudomonas aeruginosa* (13).

Aztreonam, a monobactam antibiotic, is indicated for the targeted therapy of meningitis caused by *H. influenzae* or *P. aeruginosa*. It is characterized by

mg; wankomycyny – 10-20 mg; kolistyny – 10 mg (125 000 j.) (9, 15-18).

W terapii empirycznej ropnych ZOMR stosuje się przede wszystkim antybiotyki beta-laktamowe: penicyliny, cefalosporyny, monobaktamy, karbapenemy oraz skojarzone z inhibitorami beta-laktamaz. Pomimo niepełnego przenikania przez barierę krew-płyn mózgowo-rdzeniowy, osiągają one znacznie wyższe stężenia w stosunku do MIC dla większości patogenów wywołujących ZOMR. Zdolność penetracji beta-laktamów wzrasta w stanie zapalnym (13, 14).

Penicyliny naturalne – benzylpenicylina (penicylina G) – stężenie terapeutyczne w PMR uzyskuje się przy dawce dobowej 24 mln j. i wyższej oraz dawkowaniu 4-6 razy dziennie. Obecnie penicylina nie jest zalecana jako antybiotyk pierwszego rzutu w terapii empirycznej, ze względu na narastanie oporności, zwłaszcza wśród pneumokoków (2, 13, 14). Wskazaniem do zastosowania penicyliny G, są zakażenia wywołane przez meningokoki, pneumokoki, paciorkowce z grupy B oraz *Listeria monocytogenes*, o potwierdzonej wrażliwości na ten antybiotyk. Ampicylina w PMR osiąga ok. 15% stężenia w surowicy, głównym wskazaniem są zakażenia wywołane przez *Listeria monocytogenes*, większy efekt biobójczy uzyskuje się w terapii skojarzonej z aminoglikozydami (2, 13, 14).

Kloksacylina – stosowana jest w zakażeniach wywołanych przez bakterie rodzaju *Staphylococcus* wrażliwych na metycylinę. Kloksacylina do PMR przenika tylko w stanie zapalnym (2, 13, 14).

Cefalosporyny III generacji – ze względu na szerokie spektrum działania zarówno wobec bakterii Gram-dodatnich, jak i Gram-ujemnych wywołujących ropne ZOMR, są antybiotykami pierwszego rzutu w terapii empirycznej. Najczęściej zalecany jest ceftriakson lub cefotaksym (2, 9, 13). Cefotaksym jest antybiotykiem z wyboru dzieci, ponieważ charakteryzuje się niższym stopniem wiązania z białkami i mniejszym ryzykiem hiperbilirubinemii niż ceftriakson (7, 14). Brak poprawy klinicznej po włączeniu ceftriaksonu lub cefotaksymu może świadczyć o zakażeniu pałeczkami Gram-ujemnymi, wykazującymi mechanizm oporności typu β -laktamaza o rozszerzonym spektrum działania (ES β L), β -laktamaza typu AmpC (AMPC), metalo- β -laktamaza (MBL), karbapenemaza typu KPC (KPC) lub zakażeniu przez bakterie naturalnie odporne na te antybiotyki: *L. monocytogenes*, *Staphylococcus spp.* lub *Enterococcus spp.* oraz pneumokoki odporne na penicylinę i ceftriakson (13, 18). Wśród cefalosporyn III generacji, ceftriakson charakteryzuje się najwyższą aktywnością wobec bakterii *Haemophilus influenzae* oraz *Neisseria meningitidis*.

W przypadku potwierdzonej mikrobiologicznie etiologii *Pseudomonas aeruginosa*, antybiotykiem z wyboru jest ceftazydym (13, 14). Cefepim jest cefa-

good penetration through the blood-brain barrier and reaches 3-52% of blood concentration in CSF (13, 14). Carbapenems are a group of beta-lactam antibiotics with the broadest antimicrobial spectrum. From this group of antibiotics, only meropenem is recommended because imipenem has a convulsive effect (13, 14). Meropenem is characterized by good penetration through the blood-brain barrier, in the inflammatory state, the concentration of the antibiotic in the CSF is 42-52% of the concentration in the serum. Meropenem has a strong bactericidal effect against most pathogens causing purulent meningitis (13, 14).

From the group of glycopeptide antibiotics, only vancomycin is used in the treatment of meningitis because teicoplanin does not cross the blood-brain barrier (14). After intravenous administration in divided doses, vancomycin penetrates the central nervous system poorly. The concentration of vancomycin in the cerebrospinal fluid is 5-14% of the serum concentration, in the inflammatory state it reaches the value of 14-28%. Continuously infused vancomycin reaches even higher concentrations in the cerebrospinal fluid. Vancomycin should be reserved for targeted therapy. The justification for recommending vancomycin in the empirical treatment of meningitis is the suspicion of staphylococcal infection and the high percentage of MRSA or pneumococcal strains resistant to penicillin and cephalosporins in the community. Vancomycin should be administered in combination with beta-lactam antibiotics (13, 14).

Second generation fluoroquinolones are not recommended in the empiric therapy of bacterial meningitis due to poor penetration into the central nervous system and increasing resistance. In the treatment of meningitis, moxifloxacin is recommended, a new third-generation fluoroquinolone, which reaches 50% serum concentration in the cerebrospinal fluid and shows high activity against gram-positive cocci, including penicillin-resistant *S. pneumoniae* (2, 13). In Poland, moxifloxacin is available only in oral form. Aminoglycosides poorly penetrate the central nervous system, even in an inflamed state.

In severe infections caused by Gram-negative bacilli, including *Pseudomonas aeruginosa*, drugs are administered intraventricularly or intrathecally. Antibiotics from this group should be used only in targeted therapy, only in combination with beta-lactam antibiotics or glycopeptides (13, 14, 17).

For the treatment of meningitis caused by *L. monocytogenes*, combination therapy with ampicillin and gentamicin is recommended. Rifampicin in inflammation reaches 50% of the serum concentration in the cerebrospinal fluid. The indications for rifampicin in combination with vancomycin include

losoporną IV generacji i charakteryzuje się podobnym spektrum działania jak cefalosporyny III generacji oraz większą aktywnością przeciwko *Enterobacter spp.* i *Pseudomonas aeruginosa* (13).

Aztreonam – antybiotyk monobaktamowy jest zalecany w terapii celowanej zapaleń opon wywołanych przez *H.influenzae* lub *P.aeruginosa*. Charakteryzuje się dobrym przenikaniem przez barierę krew-mózg i osiąga w PMR od 3-52% stężenia w krwi (13, 14).

Karbapenemy stanowią grupę antybiotyków beta-laktamowych o najszerszym spektrum przeciwdrobnoustrojowym, z tej grupy antybiotyków zalecany jest tylko meropenem, ponieważ imipenem ma działanie drgawkotwórcze (13, 14). Meropenem charakteryzuje się dobrym przenikaniem przez barierę krew-mózg, w stanie zapalnym stężenie antybiotyku w PMR wynosi 42-52% stężenia w surowicy. Meropenem wykazuje silne działanie bakteriobójcze w stosunku do większości patogenów wywołujących ropne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (13, 14).

Z grupy antybiotyków glikopeptydowych, zastosowanie w leczeniu ZOMR ma jedynie wankomycyna, ponieważ teikoplanina nie przenika przez barierę krew-mózg (14). Wankomycyna po podaniu dożylnym w dawkach podzielonych, słabo penetruje do ośrodkowego układu nerwowego. Stężenie wankomycyny w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosi 5-14% stężenia w surowicy, w stanie zapalnym osiąga wartość 14-28%. Wankomycyna podawana we wlewie ciągłym osiąga jeszcze wyższe stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym. Wankomycyna powinna być zarezerwowana do terapii celowanej. Uzasadnieniem do zalecenia wankomycyny w terapii empirycznej ZOMR jest podejrzenie zakażenia gronkowcowego i duży odsetek w środowisku szczepów MRSA lub pneumokoków opornych na penicylinę i cefalosporyny. Wankomycynę należy podawać w skojarzeniu z antybiotykami beta-laktamowymi (13, 14).

Fluorochinolony II generacji ze względu na słabe przenikanie do ośrodkowego układu nerwowego i narastania oporności nie są zalecane w terapii empirycznej bakteryjnych ZOMR. W terapii ZOMR zalecana jest moksyflokscyna, nowy fluorochinolon III generacji, która osiąga w płynie mózgowo-rdzeniowym 50% stężenia w surowicy i wykazuje wysoką aktywnością wobec ziarenkowców Gram dodatnich, w tym *S. pneumoniae* opornych na penicylinę (2, 13). W Polsce moksyflokscyna jest dostępna tylko w postaci doustnej. Aminoglikozydy słabo przenikają do ośrodkowego układu nerwowego, nawet w stanie zapalnym.

W ciężkich zakażeniach wywołanych pałeczki Gram ujemne, w tym *Pseudomonas aeruginosa*, leki są podawane dokomorowo lub dokanałowo. Antybiotyki z tej grupy powinny być stosowane tylko w tera-

meningitis caused by penicillin-resistant pneumococci or MRSA methicillin-resistant staphylococci.

In the case of *S. pneumoniae* etiology, rifampicin administered together with vancomycin has a synergistic effect (2, 13, 14). The combined preparation of sulfamethoxazole and trimethoprim – co-trimoxazole – is characterized by very good tissue distribution, in CSF it reaches about 40-50% of the serum concentration. Co-trimoxazole is active against *S. aureus*, including some strains of MRSA, *S. epidermidis*, penicillin-sensitive pneumococci and *Streptococcus viridans*. The preparation is included in second-line regimens of targeted therapy of infections caused by MRSA, *L. monocytogenes*, *E. coli* and other *Enterobacteriales* strains (13, 14). Metronidazole, the main representative of the nitroimidazole group, perfectly penetrates into all tissues and organs. In meningitis, metronidazole reaches serum concentrations in the cerebrospinal fluid.

The antimicrobial spectrum, apart from the protozoa *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis* and *Giardia lamblia*, includes anaerobic Gram-negative bacilli of the genus *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella*, *Bilophila*, anaerobic cocci: *Peptostreptococcus*, *Peptococcus* and *Clostridioides* including *C. difficile*. Metronidazole, in combination with other antibiotics, is used in the treatment of brain abscesses due to its activity against anaerobic bacteria (1, 4, 13, 14).

The oxazolidinones represented by linezolid are particularly active against Gram-positive cocci, including MRSA-resistant strains, multi-resistant *S. pneumoniae*, vancomycin-resistant enterococci and vancomycin-resistant staphylococci. Linezolid penetrates well into organs and tissues, reaching nearly 60% of the serum concentration in CSF. The indication for its use is meningitis caused by strains of staphylococci with reduced susceptibility or vancomycin-resistant (VISA/VRSA) or by vancomycin-resistant enterococci (VRE). It is also used in the treatment of postoperative brain abscesses, subdural abscesses and epidural abscesses of the spinal cord (1, 2, 4, 13).

New antimicrobial drugs are available as salvage therapies for multidrug-resistant infections of the central nervous system. Ceftaroline belongs to the group of fifth generation cephalosporins with a broad spectrum of action. The antimicrobial spectrum includes methicillin-resistant strains of *S. aureus* and penicillin-insensitive strains of *S. pneumoniae*. It has no biocidal activity against strains of *Enterobacteriales* producing broad-spectrum β -lactamases of the TEM, SHV or CTX-M families, serine carbapenemases (such as KPC), group B metallo- β -lactamases or group C cephalosporinases. Community-acquired

pii celowanej, wyłącznie w połączeniu z antybiotykami beta-laktamowymi lub glikopeptydami (13, 14, 17).

W leczeniu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wywołanego przez *L. monocytogenes* zaleca się skojarzone leczenie ampicyliną i gentamycyną. Rifampicyna w stanie zapalnym, osiąga w płynie mózgowo-rdzeniowym 50% stężenia w surowicy. Wskazania do podawania ryfampicyny w skojarzeniu z wankomycyną obejmują zapalenia opon wywołane przez oporne na penicylinę pneumokoki lub gronkowce metacylinyoporne MRSA.

W przypadku etiologii *S. pneumoniae*, rifampicyna podawana łącznie z wankomycyną, wykazuje działanie synergistyczne (2, 13, 14). Skojarzony preparat sulfametoksazolu z trimetoprimem – kotrimoksazol – charakteryzuje się bardzo dobrą dystrybucją tkanekową, w PMR osiąga ok. 40-50% stężenia w surowicy. Kotrimoksazol jest aktywny wobec *S. aureus*, w tym niektórych szczepów MRSA, *S. epidermidis*, penicylinowrażliwych pneumokoków oraz *Streptococcus viridans*. Preparat znajduje się w schematach drugiego rzutu terapii celowanej zakażeń wywołanych przez szczepy MRSA, *L. monocytogenes*, *E. coli* i innych *Enterobacteriales* (13, 14). Metronidazol, główny przedstawiciel grupy nitroimidazoli, doskonale przenika do wszystkich tkanek i narządów. W stanie zapalnym opon, metronidazol osiąga w płynie mózgowo-rdzeniowym stężenie równe surowiczemu.

Spektrum przeciwdrobnoustrojowe, obok pierwotniaków *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis* i *Giardia lamblia*, obejmuje beztlenowe pałeczki Gram ujemne z rodzaju *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella*, *Bilophila*, ziarenkowce beztlenowe: *Peptostreptococcus*, *Peptococcus* i laseczki z rodzaju *Clostridioides*, w tym *C. difficile*. Metronidazol, w skojarzeniu z innymi antybiotykami jest stosowany w leczeniu ropni mózgu, ze względu na aktywność wobec bakterii beztlenowych (1, 4, 13, 14). Oksazolidynony, których przedstawicielem jest linezolid, są szczególnie aktywne wobec ziarenkowców Gram dodatnich, w tym także wobec szczepów opornych MRSA, wieloopornych szczepów *S. pneumoniae*, enterokoków opornych na wankomycynę oraz gronkowców opornych na wankomycynę. Linezolid dobrze przenika do narządów i tkanek, w PMR osiąga blisko 60% stężenia w surowicy. Wskazaniem do jego zastosowania jest ZOMR wywołane przez szczepy gronkowców o obniżonej wrażliwości lub opornych na wankomycynę (VISA/VRSA) lub przez enterokoki oporne na wankomycynę (VRE). Stosowany jest także w leczeniu pooperacyjnych ropni mózgu, ropniaków podtwardówkowych oraz ropni nadtwardówkowych rdzenia kręgowego (1, 2, 4, 13).

Dostępne są nowe leki przeciwdrobnoustrojowe stosowane jako terapie ratunkowe w wielolekoopor-

pneumonia and complicated skin and subcutaneous tissue infections are the main indications. Ceftaroline has been successfully used off-label in meningitis caused by multi-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* (13, 19-21).

Fosfomicin is a broad-spectrum bactericidal agent covering *Staphylococcus* and *Enterococcus* species including *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* and enteric Gram-negative bacilli along with *Escherichia coli* ESBL(+), some strains of *Klebsiella pneumoniae* ESBL(+)/KPC(+) and NDM. Fosfomicin perfectly penetrates the central nervous system, where its concentration in CSF reaches 20-50% of serum concentration. Intravenous fosfomicin is used as rescue therapy in multidrug-resistant infections. In patients with meningitis, the concentration in the cerebrospinal fluid reaches approximately 20-50% of the corresponding plasma concentrations. In purulent meningitis, fosfomicin may be used as an alternative in case of failure of first-line therapy. Cases of fosfomicin use in pneumococcal meningitis have been described in the literature (22, 23).

Tigecycline is a representative of the glycylicline antibiotics with a broad antibacterial spectrum. The antibiotic penetrates well into tissues and organs, with the exception of the central nervous system, bones and synovial bags. Due to poor penetration into the cerebrospinal fluid, where it reaches only about 10% serum concentration, this antibiotic is used only in the rescue therapy of meningitis caused by multi-resistant strains of *Acinetobacter baumannii* or *Klebsiella pneumoniae*, when there are no other therapeutic options. Tigecycline should be used in maximum allowable doses as a component of combination therapy (18, 24).

Ceftazidime/avibactam is a combination of a third generation cephalosporin and a new non-beta-lactam beta-lactamase inhibitor. Avibactam acts by forming a hydrolysis-resistant complex with beta-lactamase that inhibits both class A and C beta-lactamases and some Ambler class D enzymes, including broad-spectrum beta-lactamases (ESBL), carbapenemases KPC and OXA-48 serines and AmpC enzymes. Avibactam does not inhibit class B enzymes (metallo- β -lactamases) and many class D enzymes. Under physiological conditions, ceftazidime/avibactam poorly penetrates the central nervous system. In inflammation, it reaches a concentration of 4 to 20 mg/l and more. Penetration of avibactam across the blood-brain barrier has not been studied in clinical studies. In experimental studies in rabbits with meningitis, CSF concentrations of ceftazidime were 43% and 38% of the area under the curve, respectively (25). In clinical settings, ceftazidime/avibactam has been used in meningitis

nych zakażeniach ośrodkowego układu nerwowego. Ceftarolina należy do grupy cefalosporyn V generacji o szerokim spektrum działania. Spektrum przeciwbakteryjne obejmuje odporne na metycylinę szczepy *S. aureus* i niewrażliwe na penicylinę szczepy *S. pneumoniae*. Nie wykazuje aktywności biobójczej wobec szczepów *Enterobacteriales* wytwarzające β -laktamazy o szerokim spektrum substratowym z rodziny TEM, SHV lub CTX-M, karbapenemazy serynowe (takie, jak KPC), metalo- β -laktamazy z grupy B lub cefalosporynazy z grupy C. Głównymi wskazaniami są: pozaszpitalne zapalenie płuc oraz powikłane zakażenia skóry i tkanki podskórnej. Ceftarolina była stosowana z sukcesem, poza wskazaniami (off-label), w zapaleniach opon wywołanych przez wielooporne szczepy *Streptococcus pneumoniae* (13, 19-21).

Fosfomicyna jest lekiem bakteriobójczym o szerokim spektrum działania, obejmuje rodzaj *Staphylococcus* i *Enterococcus*, w tym *Enterococcus faecalis* i *Enterococcus faecium* oraz jelitowe pałeczki Gram ujemne wraz z *Escherichia coli* ESBL(+), niektóre szczepy *Klebsiella pneumoniae* ESBL(+)/KPC(+) i NDM. Fosfomicyna doskonale penetruje do ośrodkowego układu nerwowego, gdzie jej stężenie w PMR osiąga 20-50% stężenia w surowicy. Postać dożylna fosfomicyny jest stosowana jako terapia ratunkowa w zakażeniach wielolekoopornych pacjentów z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych. Stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym osiąga ok. 20-50% wartości odpowiednich stężeń w osoczu. W ropnym ZOMR fosfomicyna może być stosowana alternatywnie w przypadku niepowodzenia terapii pierwszego rzutu. W literaturze opisano przypadki zastosowania fosfomicyny w pneumokokowych ZOMR (22, 23).

Tygecyklina jest przedstawicielem antybiotyków glicylocyklinowym o szerokim spektrum przeciwbakteryjnych. Antybiotyk dobrze przenika do tkanek i narządów, za wyjątkiem ośrodkowego układu nerwowego, kości i torebek maziowych. Ze względu na słabą penetrację do płynu mózgowo-rdzeniowego, gdzie osiąga jedynie ok. 10% stężenia w surowicy, antybiotyk ten znajduje zastosowanie tylko w terapii ratunkowej zapaleń opon wywołanych przez wielooporne szczepy *Acinetobacter baumannii* lub *Klebsiella pneumoniae*, gdy brak jest innych opcji terapeutycznych. Tygecyklina powinna być stosowana w maksymalnych dopuszczalnych dawkach jako składowa leczenia skojarzonego (18, 24).

Ceftazydym z awibaktamem jest skojarzeniem cefalosporyny III generacji z nowym nie beta-laktamowym inhibitorem beta-laktamaz. Działanie awibaktamu polega na tworzeniu z beta-laktamazą, kompleksu opornego na hydrolizę, hamującego działanie β -laktamaz zarówno klas A jak i C, oraz niektórych enzymów klasy D wg klasyfikacji Amblera, w tym β -laktamaz

caused by KPC or OXA strains of *Pseudomonas aeruginosa* or *Klebsiella pneumoniae* (26, 27).

In the treatment of purulent meningitis, due to unfavorable pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, macrolide antibiotics, lincosamides, tetracyclines, tigecycline, ketolides, colistin, teicoplanin, first and second generation cephalosporins are not recommended (13, 14). Colistin does not penetrate into the central nervous system and therefore is used intraventricularly or intrathecally in infections caused by multidrug-resistant strains of MDR non-fermenting bacilli (15, 16, 18, 28).

The recommended dosing of antimicrobial drugs for bacterial meningitis is presented in Table I. Table II contains therapeutic options for possible resistance mechanisms of pathogens causing purulent meningitis.

The diagnostic sensitivity of the classic triad of symptoms in adults, i.e. fever, neck stiffness and headache, is only satisfactory and does not allow the diagnosis or exclusion of meningitis. If meningitis is suspected, examination of the cerebrospinal fluid is decisive. The sterile CSF collected should be immediately delivered to the laboratory at a temperature close to normal body temperature, because cytolysis begins after several dozen minutes and, consequently, the test result will not be reliable. CSF in purulent meningitis is cloudy, sometimes with the consistency of thick pus, which flows poorly from the puncture needle. The opening pressure usually reaches values in the range of 200-500 mm of water column. Pleocytosis usually exceeds 1,000 cells/ μ l (range 100-10,000) and is sometimes uncountable, with a clear predominance of neutrophils (>80%). Lymphocytes predominate in 10% of neonatal Gram-negative infections and 30% of *L. monocytogenes* infections. Low pleocytosis or cellless fluid is an indicator of poor prognosis. The protein concentration typically exceeds 2 g/l, and sometimes reaches a value of several to several dozen g/l, which indicates a severe damage to the blood-brain barrier. Glucose levels, however, are reduced, sometimes to undetectable values. Fluid glucose ratio cerebrospinal fluid to blood concentration is usually <0.4. Under physiological conditions, the glucose concentration in the fluid exceeds 2/3 of the current glycemic value (1, 2, 4, 5, 9).

A simple and quick diagnostic method that allows to distinguish Gram-negative from Gram-positive bacteria and determine their morphology (cocci or bacilli) is the assessment of a direct preparation from the cerebrospinal fluid, stained with Gram or methylene blue. Performing this test before the administration of the first dose of antibiotic, when the concentration of bacteria in the fluid is high, allows for an approximate diagnosis of the etiology with a sensitivity of 60-90% and a specificity exceeding 98% (2, 4, 5, 7, 10, 12). The

o szerokim spektrum substratowym (ES β L), karbapenemaz serynowych KPC i OXA-48 oraz enzymów AmpC. Awibaktam nie hamuje enzymów klasy B (metal- β -laktamaz) i wielu enzymów klasy D. *S. aureus* (zarówno szczepy wrażliwe jak i odporne na metycylinę), *Enterococcus spp.*, *S. maltophilia*, *Acinetobacter spp.* są niewrażliwe na połączenie ceftazydymu z awibaktamem. Ceftazydym/awibaktam w warunkach fizjologicznych słabo penetruje do ośrodkowego układu nerwowego. W stanie zapalnym osiąga stężenie od 4 do 20 mg/l i więcej. Przenikanie awibaktamu przez barierę krew-mózg nie było przedmiotem badań klinicznych. W badaniach eksperymentalnych u królików z zapaleniem opon mózgowych, stężenie ceftazydymu w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiły odpowiednio 43% i 38% pola powierzchni pod krzywą (25). W warunkach klinicznych ceftazydym/awibaktam był stosowany w ZOMR wywołanym przez szczepy KPC lub OXA *Pseudomonas aeruginosa* lub *Klebsiella pneumoniae* (26, 27).

W terapii ropnych ZOMR, ze względu na niekorzystne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, nie są zalecane antybiotyki makrolidowe, linkozamidy, tetracykliny, tygecyklina, ketolidy, kolistyna, teikoplanina, cefalosporyny I i II generacji (13, 14). Kolistyna nie penetruje do ośrodkowego układu nerwowego i dlatego stosowana jest dokomorowo lub dokanałowo, w zakażeniach wywołanych przez wielolekooporne szczepy pałeczek niefermentujących MDR (15, 16, 18, 28). Zalecane dawkowanie leków przeciwdrobnoustrojowych w bakteryjnych ZOMR przedstawiono w Tabeli I. Tabela II zawiera opcje terapeutyczne dla możliwych mechanizmów oporności patogenów wywołujących ropne ZOMR.

Czułość diagnostyczna klasycznej triady objawów u dorosłych, to jest gorączki, sztywności karku i bólu głowy, jest tylko zadawalająca i nie pozwala na rozpoznanie ani wykluczenie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. W przypadku podejrzenia zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych rozstrzygające znaczenie ma badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. Pobrano jałowo PMR należy natychmiast dostarczyć do laboratorium w temperaturze zbliżonej do prawidłowej ciepłoty ciała, ponieważ po kilkudziesięciu minutach rozpoczyna się cytoliza i w konsekwencji wynik badania nie będzie wiarygodny. PMR w ropnym zapaleniu opon jest mętny, czasem o konsystencji gęstej ropy, słabo wypływającej z igły punkcyjnej. Ciśnienie otwarcia najczęściej osiąga wartości w przedziale 200-500 mm słupa wody. Pleocytoza zwykle przekracza wartość 1000 kom./ μ l (zakres 100-10 000), a czasem jest niepoliczalna, z wyraźną przewagą granulocytów obojętnochnych (>80%). W 10% zakażeń u noworodków wywołanych przez bakterie Gram-ujemne i 30% zakażeń *L. monocytogenes* przeważają limfocyty. Niska

Table I. The recommended dosage of antibiotics/chemotherapy in the treatment of purulent meningitis (4, 7, 9).

Tabela I. Zalecane dawkowanie antybiotyków/chemioterapeutyków w terapii ropnych ZOMR (4, 7, 9).

Drug	Route of administration	Dose (in adults) / 24 hours	Dose (in children) / 24 hours
Ampicillin	intravenous	2 g every 4 hours	50 mg/kg bw every 4 hours
Amikacin	intravenous	5 mg/kg bw every 8 hours	5 mg/kg bw every 8 hours
Amikacin	intrathecal	30 mg every 24 hours	-
Aztreonam	intravenous	2 g every 6-8 hours	50 mg/kg bw every 8 hours
Ceftriaxone	intravenous	2 g every 12 hours	100 mg/kg bw every 24 hours
Cefotaxime	intravenous	2 g every 4-6 hours	50 mg/kg bw every 6 hours
Cetazidime	intravenous	2 g every 8 hours	50 mg/kg bw every 8 hours
Cefepime	intravenous	2 g every 8 hours	50 mg/kg bw every 8 hours
Fosofomycin	intravenous	6 g every 6-8 hours	-
Gentamicin	intravenous	1.7 mg/kg bw every 8 hours	1.7 mg/kg bw every 8 hours
Gentamicin	intrathecal	4-8 mg every 24 hours	-
Cloxacillin	intravenous	2 g every 4 hours	50 mg/kg bw every 6 hours
Colistin	intravenous	Starting dose 9 mln IU, next dose 3 mln IU every 8 hours	-
Colistin	intrathecal	10 mg (125 000 IU.) every 24 hours	-
Co-trimoxazole	intravenous	5 mg/kg bw (with respect to trimethoprim) every 8 hours	4 x 5mg/kg bw (with respect to trimethoprim)
Linezolid	intravenous	600 mg every 12 hours	5 mg/kg bw every 12 hours
Meropenem	intravenous	2 g every 8 hours	40 mg/kg bw every 8 hours
Metronidazole	intravenous	500 mg every 8 hours	10 mg/kg bw every 8 hours
Moxifloxacin	intravenous	400 mg every 24 hours	-
Penicillin G	intravenous	4 mln IU every 4 hours	75000 IU/kg bw every 6 hours
Rifampicin	oral	600 mg every 24 hours	10-20 mg/kg bw every 24 hours
Vancomycin	intravenous	15-20 mg/kg bw every 12 hours	15 mg/kg bw every 8 hours
Vancomycin	intrathecal	10 -20 mg every 24 hours	-

Table II. Proposed treatment regimens purulent meningitis, depending on the resistance pattern isolated etiological factors (4, 7, 9).

Tabela II. Proponowane schematy leczenia ropnego ZOMR w zależności od wzorca oporności izolowanych czynników etiologicznych (4, 7, 9).

Microorganism	Recommended therapy	Alternative therapies
<i>S. pneumoniae</i>		
susceptible to penicillin [MIC ≤ 0,06 µg/ml]	penicillin G	ceftriaxone; cefotaxime
decreased susceptibility to penicillin [MIC > 0,06 – 0,12 µg/ml]	ceftriaxone or cefotaxime	meropenem; cefepime
resistant to cephalosporins [MIC > 1µg/ml]	ceftriaxone or ceftoaxime + vancomycin	vancomycin + rifampicin; fosofomycin
resistant to cephalosporins [MIC > 2 µg/ml]	vancomycin + rifampicin	vancomycina + moxifloxacin; fosfomycin
<i>N. meningitidis</i>		
susceptible to penicillin [MIC < 0,1 µg/ml]	penicillin G or ampicillin	cceftriaxone or cefotaxime
decreased susceptibility to penicillin [MIC 0,1 – 1 µg/ml]	ceftriaxone or cefotaxime	meropenem; moxifloxacin

<i>H. influenzae</i>		
β -lactamase negative	ampicillin	ceftriaxone; cefotaxime; cefepime; aztreonam
β -lactamase positive	ceftriaxone or cefotaxime	cefepime; aztreonam; fluoroquinolones
<i>S. aureus</i>		
susceptible to methicillin (MSSA)	cloxacillin	vancomycin
Coagulase-negative staphylococci (MSCNS)	vancomycin + rifampicin	linezolid
methicillin-resistant (MRSA/MRCNS)	vancomycin	linezolid; co-trimoxazole or rifampicin in combined therapy
decreased susceptibility or vancomycin-resistant (VISA / VRSA)	linezolid	co-trimoxazole or rifampicin in combined therapy
<i>Enterococcus spp</i>		
susceptible to ampicillin	ampicillin + gentamicin	vancomycin + gentamicin
resistant to ampicillin	vancomycin + gentamicin	
vancomycin-resistant (VRE)	linezolid	
Gram-negative cocobacilli ES β L	meropenem	ciprofloxacin; moxifloxacin; aminoglycosides
Gram-negative cocobacilli AMPC	meropenem	cefepime; fluoroquinolones; aminoglycosides
Gram-negative cocobacilli MBL	colistin	aztreonam; fluoroquinolones; aminoglycosides
Gram-negative cocobacilli KPC	colistin	ceftazidime + avibactam

gold diagnostic standard remains the culture of the cerebrospinal fluid allowing for isolation of bacteria and determination of its sensitivity to antibiotics in 90-90% of patients with community-acquired meningitis (10, 12).

Rapid diagnostic methods include latex tests for the detection of soluble *Streptococcus* gr. B, *Neisseria meningitidis* A,C,Y,W135, *Haemophilus influenzae* type b, *N.meningitidis* B; *Escherichia coli* K1 and *Streptococcus pneumoniae* in body fluid, serum, urine. Since latex tests are not conclusive, CSF culture should always be performed at the same time.

The most effective diagnostic method is the PCR test, characterized by 100% sensitivity and over 98% specificity. Molecular biology testing is effective in patients who have previously been treated with antibiotics and whose cultures are negative because it allows the detection of the genetic material of both live and dead bacteria. These data allow for a possible modification of empirical therapy. Serological and molecular CSF tests allow identification of the species (serotype) of the etiological agent, which is the basis for antibiotic therapy targeted at a specific pathogen (1, 4, 5, 7, 9).

In the case of contraindications to lumbar puncture, blood cultures should be performed before initiating empiric antibiotic therapy. Nasopharyngeal swabs are of little importance in the diagnosis of bacterial

pleocytoza lub bezkomórkowy płyn jest wskaźnikiem złego rokowania. Stężenie białka przekracza typowo 2 g/l, a czasem osiąga wartość kilkanaście do kilkadziesiąt g/l, co świadczy o ciężkim uszkodzeniu bariery krew-mózg. Stężenie glukozy jest natomiast obniżone, niekiedy do wartości nieoznaczalnych. Stosunek stężenia glukozy w płynie mózgowo-rdzeniowym do stężenia we krwi zwykle jest $\leq 0,4$. W warunkach fizjologicznych stężenie glukozy w płynie przekracza 2/3 wartości aktualnej glikemii (1, 2, 4, 5, 9).

Prostą i szybką metodą diagnostyczną pozwalającą na rozróżnienie bakterii Gram ujemnych od Gram dodatnich i określenie ich morfologii (ziarenkowce czy pałeczki) jest ocena preparatu bezpośredniego z płynu mózgowo-rdzeniowego wybarwionego metodą Grama lub błękitem metylenowym. Wykonanie tego badania przed podaniem pierwszej dawki antybiotyku, gdy stężenie bakterii w płynie jest duże, pozwala na przybliżone rozpoznanie etiologii przy 60-90% czułości i swoistości przekraczającej 98% (2, 4, 5, 7, 10, 12). Złotym standardem diagnostycznym pozostaje posiew płynu mózgowo-rdzeniowego pozwalający na izolację bakterii i określenie jej wrażliwości na antybiotyki u 90-90% pacjentów z pozaszpitalnym zapaleniem opon (10, 12).

Do szybkich metod diagnostycznych należą testy lateksowe pozwalające na wykrywanie rozpuszczalnych antygenów *Streptococcus* gr. B, *Neisseria menin-*

meningitis due to their low sensitivity and specificity, with the exception of meningococcal infections (7, 9). Regardless of clinical symptoms, in the case of high neutrophilic pleocytosis, low glucose concentration and high protein concentration in the cerebrospinal fluid bacterial meningitis should always be suspected. Because treatment delay always worsens the prognosis, empiric antibiotic therapy should be initiated as soon as possible, without waiting for the results of laboratory and neuroimaging tests (3, 4, 7, 9).

The differential diagnosis of CSF should include non-infectious causes of CSF abnormalities, such as accidental bleeding, chemical meningitis, craniocerebral trauma, subarachnoid haemorrhage and intracerebral haemorrhage, vasculitis, repeated generalized seizures or status epilepticus, meningeal metastasis (gliomas, leukemias, lymphomas, breast cancers and pancreatic cancers), neurosurgery, sarcoidosis, visceral lupus, Behcet syndrome or Vogt-Koyanagi-Harada syndrome (pituitary apoplexy, choroidal changes and meningitis). Purulent meningitis should also be differentiated from tuberculous, fungal, protozoan inflammation and severe course of viral inflammation (3-5, 7, 9).

In bacterial infections of the central nervous system, the survival of the patient depends on a quick diagnosis, urgent administration of effective antibiotics, preferably within the first hour after diagnosis (11). When choosing antibiotic therapy, the patient's age, epidemiological data from the environment, comorbidities, especially cancer, alcoholism, immunodeficiency, diabetes, cranial trauma and neurosurgical operations, including ventricular drainage, should be taken into account. It is necessary to distinguish community-acquired from nosocomial infection (3-5, 9). The selection of antibiotics is influenced by the increasing occurrence of multidrug-resistant bacteria, not only among hospital strains, but also among environmental strains. Infections caused by penicillin-resistant *S. pneumoniae* and third-generation cephalosporins, penicillin-resistant *N. meningitidis* and multidrug-resistant Gram-negative bacilli are becoming more frequent (5, 9, 18).

The clinical picture of acute bacterial meningitis, regardless of etiology, is similar. Careful analysis of the history, circumstances of illness, and signs and symptoms allow for careful prediction of etiology. Pneumococcal etiology should be suspected in children under 2 years of age, in adults over 65 years of age, regardless of age in all patients with immunodeficiency, undetermined incubation period and sudden onset or slow progression of symptoms, in the case of coexisting pneumonia or purulent focus of the middle ear and paranasal sinuses.

gitidis A,C,Y, W135, *Haemophilus influenzae* typu b, *N. meningitidis* B; *Escherichia coli* K1 i *Sterptococcus pneumoniae* w płynie mózgowo-rdzeniowym, w surowicy, moczu. Ponieważ testy lateksowe nie są badaniem rozstrzygającym, zawsze należy jednocześnie wykonać posiew PMR.

Najskuteczniejszą metodą diagnostyczną jest badanie PCR charakteryzujące się 100% czułością i ponad 98% swoistością. Badanie metodami biologii molekularnej jest skuteczne u pacjentów leczonych wcześniej antybiotykami, u których posiewy wypadają ujemnie, ponieważ umożliwia wykrycie materiału genetycznego bakterii żywych, jak i martwych. Dane te pozwalają na ewentualną modyfikację terapii empirycznej. Badania serologiczne i molekularne PMR pozwalają na identyfikację gatunku (serotypu) czynnika etiologicznego, co jest podstawą antybiotykoterapii ukierunkowanej na określony patogen (1, 4, 5, 7, 9).

W przypadku przeciwwskazań do punkcji lędźwiowej przed wdrożeniem antybiotykoterapii empirycznej należy wykonać posiewy krwi. Badania wymazów z jamy nosowo-gardłowej nie ma większego znaczenia w diagnostyce bakteryjnych zapaleń opon ze względu na niską czułość i swoistość, za wyjątkiem zakażeń meningokokowych (7, 9).

Niezależnie od objawów klinicznych, w przypadku stwierdzenia wysokiej pleocytozy neutrofilowej, niskiego stężenia glukozy i wysokiego stężenia białka w płynie mózgowo-rdzeniowym zawsze należy podejrzewać bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, ponieważ opóźnienie leczenia zawsze pogarsza rokowanie. Antybiotykoterapia empiryczna powinna być wdrożona jak najszybciej, bez oczekiwania na wyniki badań laboratoryjnych i neuroobrazowych (3, 4, 7, 9).

W diagnostyce różnicowej PMR należy uwzględnić niezakaźne przyczyny nieprawidłowości w jego obrazie, takie jak przypadkowe skrwawienie, chemiczne zapalenie opon, uraz czaszkowo-mózgowy, krwawienie podpajęczynówkowe i krwotok śródmózgowy, zapalenie naczyń, powtarzające się napady drgawek uogólnionych lub stan padaczkowy, rozsiew nowotworowy do opon (glejaki, białaczki, chłoniaki, raki piersi i rak trzustki), zabieg neurochirurgiczny, sarkoidoza, toczeń trzewny, zespół Behceta lub zespół Vogta-Koyanagiego-Harady (udar przysadki, zmiany w naczyniówce i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych). Ropne zapalenie opon należy różnicować także z zapaleniem o etiologii gruźliczej, grzybiczej, pierwotniakowej i ciężkim przebiegiem zapalenia wirusowego (3-5, 7, 9).

W zakażeniach bakteryjnych ośrodkowego układu nerwowego o życiu chorego decyduje szybkie postawienie rozpoznania, pilne podanie skutecznych antybiotyków, najlepiej w pierwszej godzinie od rozpo-

Sudden illness before the age of 5 or during adolescence, more often in winter or spring, the short incubation period and rapid course of the disease, the characteristic skin rash and mucosal and conjunctival lesions are most indicative of infection with *Neisseria meningitidis*. *Haemophilus influenzae* infection is indicated by the onset of the disease before the age of 5 and the lack of appropriate vaccinations (2, 4, 5, 7).

The number of antibiotics in the set should be limited to the necessary minimum, because their excess promotes the selection pressure and the development of bacterial resistance, and increases the risk of drug-induced adverse reactions (4, 9, 13).

In acute bacterial meningitis the prognosis is serious and the patient's life depends on the speed of implementation of empirical antibiotic therapy and supportive treatment (11). Basic regimens of empiric therapy in the absence of information about immunodeficiency include intravenous administration of ceftriaxone at a dose of 2 g every 12 hours or cefotaxime: 2 g every 4-6 hours in combination with vancomycin at a dose of 15-20 mg/kg body weight (bw) every 12 hours (maximum 2 g per day).

In patients over 55 years of age the risk of infection with *L. monocytogenes* increases, therefore ampicillin in a dose of 2 g every 4 hours should be added to the above set of antibiotics. In patients with community-acquired meningitis, >55 years of age, or who are immunocompromised, meropenem 2 g every 8 hours is the treatment of choice. iv in combination with vancomycin (dose 15-20 mg/kg bw every 12 hours; maximum 2 g daily). In nosocomial meningitis meropenem or ceftazidime or cefepime in combination with vancomycin is recommended. The occurrence of a cutaneous hypersensitivity reaction to penicillin and penicillin derivatives is an indication for the administration of ceftriaxone or cefotaxime in combination with vancomycin.

If *Listeria monocytogenes* infection is suspected, meropenem and vancomycin should be initiated. The appearance of skin hypersensitivity reactions to penicillin and cephalosporins is an indication for combination therapy with meropenem and vancomycin. Severe hypersensitivity reactions, such as anaphylactic shock, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), Stevens-Johnson syndrome, are indications for treatment with vancomycin in combination with moxifloxacin – 400 mg every 24 hours. If there is a risk of infection with *Listeria monocytogenes*, it is necessary to administer vancomycin in combination with moxifloxacin and co-trimoxazole at a dose of 5 mg/kg bw expressed as trimethoprim every 8 hours iv (2, 4, 7, 9). Examples of empiric therapy regimens are presented in Table III.

znania (11). Przy wyborze antybiotykoterapii należy uwzględnić wiek pacjenta, dane epidemiologiczne ze środowiska, choroby współistniejące, zwłaszcza nowotworowe, alkoholizm, stany upośledzenia odporności, cukrzycę, przebyte urazy czaszkowe i operacje neurochirurgiczne, w tym drenaż komorowy. Konieczne jest rozróżnienie zakażenia pozaszpitalnego od szpitalnego (3-5, 9). Wpływ na dobór antybiotyków ma coraz częstsze występowanie bakterii wielolekoopornych, nie tylko wśród szczepów szpitalnych, ale także wśród szczepów środowiskowych. Coraz częściej występują zakażenia wywołane przez szczepy *S. pneumoniae* odporne na penicylinę i cefalosporyny III generacji, szczepy *N. meningitidis* odporne na penicylinę i wielolekooporne pałeczki Gram-ujemne (5, 9, 18).

Obraz kliniczny ostrych bakteryjnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych, niezależnie od etiologii, jest podobny. Dokładna analiza danych z wywiadu, okoliczności zachorowania i objawów przedmiotowych pozwalają na ostrożne przewidywanie etiologii. Etiologię pneumokokową należy podejrzewać u dzieci przed ukończeniem 2 r. ż., a u dorosłych po 65 r. ż., niezależnie od wieku u wszystkich chorych z niedoborem odporności, nieustalonym okresem wylegania i nagłym początkiem lub powolnym narastaniem objawów, w przypadku współistnienia zapalenia płuc lub ogniska ropnego w uchu środkowym i zatokach obocznych nosa.

Nagle zachorowanie, przed ukończeniem 5 r. ż. lub w okresie dorastania, częściej w okresie zimy lub wiosny, krótki okres wylegania i gwałtowny przebieg choroby, charakterystyczna wysypka na skórze i zmiany na błonach śluzowych i na spojówkach najbardziej wskazują na zakażenie *Neisseria meningitidis*. Na zakażenie *Haemophilus influenzae* wskazuje zachorowanie przed ukończeniem 5 lat i brak odpowiednich szczepień (2, 4, 5, 7).

Liczba antybiotyków w zestawie powinna być ograniczona do niezbędnego minimum, ponieważ ich nadmiar sprzyja presji selekcyjnej i rozwojowi oporności bakterii oraz zwiększa ryzyko polekowych reakcji niepożądanych (4, 9, 13).

W ostrych bakteryjnych zapaleniach opon mózgowo-rdzeniowych rokowanie jest poważne i o życiu chorego decyduje szybkość wdrożenia antybiotykoterapii empirycznej i leczenia wspomagającego (11). Podstawowe schematy terapii empirycznej w przypadku braku informacji o zaburzeniach odporności obejmuje podanie dożylnie ceftriaksonu w dawce 2 g co 12 godz. lub cefotaksymu: 2 g co 4-6 godz. w skojarzeniu z wankomycyna w dawce 15-20 mg/kg masy ciała (mc) co 12 godz. (maksymalnie 2 g na dobę). U pacjentów po przekroczeniu 55 r. ż. wzrasta ryzyko zakażenia *L. monocytogenes*, dlatego do powyższego

The following premises should be considered in the targeted therapy of purulent meningitis: *Streptococcus pneumoniae* is the most common etiological agent in adults, especially in the elderly. Due to the increasing resistance of pneumococci to penicillin, currently

zestawu antybiotyków należy dołączyć ampicylinę w dawce 2 g co 4 godz. U pacjentów z pozaszpitalnym zapaleniem opon, >55 lat życia lub z upośledzeniem odporności z wyboru stosuje się meropenem w dawce 2 g co 8 godz. i w połączeniu z wankomycyna (daw-

Table III. Empiric antibiotic regimens purulent meningitis, depending on the estimated risk factors and other variables that affect the choice of treatment (4, 7 9)

Tabela III. Schematy antybiotykoterapii empirycznej ropnego ZOMR w zależności od szacowanych czynników ryzyka lub innych zmiennych wpływających na dobór leczenia (4, 7, 9).

Risk factors	Etiological agent	Empiric therapy
Patient's age		
<1 month of life	<i>S. agalactiae; E.coli; L. monocytogenes;</i> Gram-negative enteric cocobacilli	ampicillin + cefotaxime or ampicillin + aminoglycosode
1-23 month	<i>S. pnneumoniae, N. meningitidis; S. agalactiae; H. influenzae E. coli</i>	ceftriaxone or cefotaxime + vancomycin
2- 50 years old	<i>S. pneumoniae, N. meningitidis</i>	ceftriaxone or cefotaxime + vancomycin
> 50 years old	<i>S. pneumoniae; N. meningitidis;</i> <i>L. monocytogenes, Gram-negative enteric cocobacilli</i>	ceftriaxone or cefotaxime + vancomycin + ampicillin
Immunodeficiencies; cancer; alcoholism	<i>L. monocytogenes;</i> Gram-negative enteric cocobacilli;	ceftriaxone or cefotaxime + vancomycin + ampicillin
Basilar skull fracture	<i>S. pneumoniae, H. influenzae, group A beta-hemolytic streptococci</i>	ceftriaxone or cefotaxime + vancomycin
Penetrating trauma of head	<i>S. aureus, coagulase-negative staphylococci (especially S.epidermidis), aerobic gram-negative bacilli (including P. aeruginosa)</i>	ceftriaxone or cefotaxime + vancomycin or meropenem + vancomycin
Postneurosurgery	<i>S. aureus; coagulase-negative staphylococci (especially S.epidermidis), aerobic gram-negative bacilli (including P. aeruginosa)</i>	cefepime or ceftazidime + vancomycin or meropenem + vancomycin
Infection of the ventriculoperitoneal (atrial) valve	<i>S. aureus; coagulase-negative staphylococci, aerobic gram-negative bacilli</i>	cefepime or ceftazidime + vancomycin or meropenem + vancomycin
Nosocomial infections	multidrug-resistant Gram-negative bacilli; methicillin-resistant staphylococci	meropenem + vancomycin
Allergy to penicillin	<i>S. pneumoniae; N. meningitidis; H. influenzae</i> <i>L. monocytogenes</i>	meropenem + vancomycin or moxifloxacin co-trimoxazole or meropenem
Gram-method staining results		
Gram-negative cocci (diplococci)	<i>N. meningitidis</i>	cefepime or ceftazidime
Gram-positive cocci (diplococci)	<i>S. pneumoniae</i>	meropenem + vancomycin
Gram-positive bacilli	<i>L. monocytogenes</i>	amipicillin + aminoglycoside
Gram-negative bacilli	<i>H. influenzae; Gram-negative enteric cocobacilli; Gram-negative non-fermenting cocobacilli</i>	cefepime + aminoglycoside

this antibiotic should not be used in empirical therapy (29, 30). In a patient with normal renal function, the antibiotic of first choice is vancomycin 15-20 mg/kg every 12 hours, up to a maximum of 2 g daily in combination with ceftriaxone 2 g every 12 hours or cefotaxime 2 g every 4-6 hours (2, 4, 9). In countries where the prevalence of ceftriaxone-resistant *S. pneumoniae* is less than 1%, ceftriaxone monotherapy may be used as empiric therapy. However, most recommendations recommend combination therapy. If the isolated strain is sensitive to penicillin, i.e. minimum inhibitory concentration [MIC] $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$, monotherapy with crystalline penicillin (4 million IU every 4 hours) or ampicillin (2g every 4 hours). It is also possible to maintain ceftriaxone or cefotaxime therapy instead of switching to penicillin or ampicillin, given the excellent efficacy and convenient dosing of third-generation cephalosporins.

If the isolate is resistant to penicillin, i.e. MIC $\geq 0.12 \mu\text{g/ml}$ but sensitive to third generation cephalosporins (MIC $< 1.0 \mu\text{g/ml}$), cefotaxime or ceftriaxone should be used. In the case of isolate resistance to both penicillin and third-generation cephalosporin, treatment with vancomycin in combination with third-generation cephalosporin should be continued throughout the therapy (2, 4, 9).

Alternative therapy should only be considered for penicillin and cephalosporin or vancomycin hypersensitivity reactions. In case of hypersensitivity reactions to penicillins, third generation cephalosporins or vancomycin, alternative therapy with moxifloxacin should be initiated. In the case of an isolated hypersensitivity reaction to cephalosporins, treatment with moxifloxacin and vancomycin is recommended, and in the case of hypersensitivity to vancomycin, a combination therapy of moxifloxacin with ceftriaxone or cefotaxime should be used (only when the MIC for the above cephalosporins is $> 1 \mu\text{g/ml}$) (2, 9).

In order to reduce the risk of neurological complications associated with inflammation, especially hearing damage, it is recommended to implement 2-4 days of dexamethasone therapy. In patients treated with dexamethasone, the addition of rifampicin is suggested. If strains of pneumococci with intermediate susceptibility or resistance to third-generation cephalosporins are detected, it is advisable to add rifampicin to the basic regimen. Rifampicin can also be added to the initial regimen and then discontinued if the strains prove to be sensitive to third-generation cephalosporins (2, 8, 31). The duration of antibiotic therapy for pneumococcal meningitis is 10-14 days (2, 9, 11).

In meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, the antibiotic of choice is ceftriaxone or cefotaxime.

ka 15-20 mg/kg mc co 12 godz.; maksymalnie 2 g na dobę). W szpitalnych zapaleniach opon mózgowo-rdzeniowych zaleca się meropenem lub ceftazydim lub cefepim w skojarzeniu z wankomycyną. Wystąpienie skórnej reakcji nadwrażliwości na penicylinę i pochodne penicylin jest wskazaniem do podania ceftriakson lub cefotaksym w skojarzeniu z wankomycyną. W przypadku podejrzenia zakażenia *Listeria monocytogenes* należy wdrożyć meropenem i wankomycynę. Pojawienie się skórnej reakcji nadwrażliwości na penicylinę i cefalosporyny jest wskazaniem do leczenia skojarzonego meropenemem i wankomycyną. Ciężkie reakcje nadwrażliwości, jak wstrząs anafilaktyczny, osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), zespół Stevens-Johnson, jest wskazaniem do leczenia wankomycyną w połączeniu z moksyflokscyną – 400 mg co 24 godz. W przypadku ryzyka zakażenia *Listeria monocytogenes* konieczne jest podanie wankomycyny w skojarzeniu z moksyflokscyną i kotrimoksazolu w dawce 5 mg/kg mc w przeliczeniu na trimetoprim co 8 godz iv (2, 4, 7, 9). Przykładowe schematy terapii empirycznej przedstawiono w Tabeli III.

W terapii celowanej ropnego ZOMR należy uwzględnić następujące przesłanki:

Streptococcus pneumoniae jest najczęstszym czynnikiem etiologicznym u dorosłych, zwłaszcza u osób starszych. Z uwagi na narastającą oporność pneumokoków na penicylinę, aktualnie antybiotyk ten nie powinien być stosowany w terapii empirycznej (29, 30). U pacjenta z prawidłową czynnością nerek, antybiotykiem pierwszego wyboru jest wankomycyna w dawce 15-20 mg/kg mc co 12 godz., maksymalnie 2 g na dobę w połączeniu z ceftriaksonem w dawce 2g co 12 godz. lub cefotaksymem w dawce 2 g co 4-6 godz. (2, 4, 9). W krajach, w których częstość występowania szczepów *S. pneumoniae* opornych na ceftriakson nie przekracza 1%, można w terapii empirycznej zastosować monoterapię ceftriaksonem. Jednak w większości rekomendacji zaleca się leczenie skojarzone. Jeżeli wyizolowany szczep jest wrażliwy na penicylinę, tzn. minimalne stężenie hamujące [MIC] $\leq 0,06 \mu\text{g/ml}$, można wdrożyć monoterapię penicyliną krystaliczną (4 mln j.m. co 4 godz.) lub ampicyliną (2 g co 4 godz.). Możliwe jest również utrzymanie terapii ceftriaksonem lub cefotaksymem zamiast zmiany na penicylinę lub ampicylinę, biorąc po uwagę doskonałą skuteczność oraz wygodne dawkowanie cefalosporyn III generacji. Jeżeli wyizolowany szczep jest oporny na penicylinę, tzn. MIC $\geq 0,12 \mu\text{g/ml}$, ale wrażliwy na cefalosporyny III generacji (MIC $< 1,0 \mu\text{g/ml}$), należy zastosować cefotaksym lub ceftriakson. W przypadku oporności izolatu zarówno na penicylinę, jak i cefalosporyny III generacji, należy kontynuować leczenie wankomycyną w skojarzeniu z cefalosporyną III gene-

The regimen of the first choice of empiric therapy should be a third-generation cephalosporin (ceftriaxone or cefotaxime). If a penicillin-sensitive strain of *N. meningitidis* is isolated, treatment with a cephalosporin can be continued or switched to penicillin. The duration of antibiotic therapy is usually 7 days (2, 4, 9, 32). In the treatment of meningitis caused by *Haemophilus influenzae*, third-generation cephalosporins (ceftriaxone or cefotaxime) are used. *H. influenzae* strains that do not produce β -lactamase are susceptible to ampicillin. The average duration of antibiotic therapy in *Haemophilus influenzae* infections is 7 days (2, 7, 9). *Listeria monocytogenes* infections mainly occur in the elderly, immunocompromised patients and pregnant women. The antibiotic of first choice is ampicillin or crystal penicillin. The addition of gentamicin, which penetrates the central nervous system poorly, has a synergistic effect. In case of hypersensitivity to penicillin or ampicillin, an alternative therapy is co-trimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole) at a dose of 5 mg/kg of trimethoprim every 8 hours (2, 4, 9, 33). The average duration of antibiotic therapy is 21 days, in patients with brain abscesses or rhombencephalitis it is extended to 6 weeks (2, 4, 33).

Aerobic Gram-negative *Enterobacteriales*, such as *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*, are rarely the cause of community-acquired meningitis in adults. However, they are often the etiological factors of nosocomial meningitis, especially after neurosurgical procedures. The prevalence of multidrug-resistant strains is also a worrying phenomenon. Therefore, when choosing empirical therapy, the current map of strains dominant in the hospital should be taken into account. In the case of a low percentage of multidrug-resistant strains (e.g. ESBL; AMPC; KPC; MBL/NDM), third-generation cephalosporins (ceftriaxone or cefotaxime) remain the basis for empiric therapy. If the likelihood that resistant strains are the etiological factor is high, the first-line antibiotic should be meropenem at a dose of 2 g every 8 hours administered for 21 days (2, 4, 9, 18). Central nervous system infections caused by nonfermentative Gram-negative bacilli, such as *Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter baumannii*, are difficult to treat due to natural drug resistance as well as acquired multi-drug resistance. More and more often in the hospital environment, multidrug-resistant strains, sensitive only to colistin, are described. In the empirical treatment of meningitis, possibly caused by *Pseudomonas aeruginosa*, ceftazidime 2 g every 8 hours should be considered or 2 g every 8 hours cefepime or meropenem – 2 g every 8 hours. If the expected etiological factor is *Acinetobacter baumannii*, combination therapy should be initiated: meropenem with colistin in an initial dose

racji przez cały czas terapii (2, 4, 9). Terapia alternatywna powinna być rozważana jedynie w przypadku reakcji nadwrażliwości na penicylinę i cefalosporynę lub wankomycynę. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na penicyliny, cefalosporyny III generacji lub wankomycynę należy wdrożyć terapię alternatywną moksyflokscyną. W przypadku wystąpienia izolowanej reakcji nadwrażliwości na cefalosporyny zalecane jest leczenie moksyflokscyną i wankomycyną, a w przypadku nadwrażliwości na wankomycynę należy zastosować terapię skojarzoną moksyflokscyną z ceftriaksonem lub cefotaksymem (tylko, gdy MIC dla powyższych cefalosporyn jest $>1\mu\text{g/ml}$) (2, 9). W celu zmniejszenia ryzyka powikłań neurologicznych związanych z odczynem zapalnym, zwłaszcza uszkodzeń słuchu, wskazane jest wdrożenie 2-4 dniowej terapii deksametazonem. Leczonej deksametazonem sugeruje się dodanie rifampicyny. W sytuacji wykrycia szczepów pneumokoków o pośredniej wrażliwości lub oporność na cefalosporyny III generacji, wskazane jest dodanie do schematu podstawowego ryfampicyny. Można też dołączyć rifampicynę do początkowego schematu, a następnie odstawić, jeśli szczepy okażą się wrażliwe na cefalosporyny III generacji (2, 8, 31). Czas antybiotykoterapii pneumokokowego ZOMR wynosi z 10-14 dni (2, 9, 11).

W ZOMR wywołanym przez *Neisseria meningitidis* antybiotykiem z wyboru jest ceftriakson lub cefotaksym. Schematem pierwszego wyboru terapii empirycznej powinna być cefalosporyna III generacji (ceftriakson lub cefotaksym). W przypadku wyizolowania szczepu *N. meningitidis* wrażliwego na penicylinę, można kontynuować leczenie cefalosporyną lub zmienić na penicylinę. Czas trwania antybiotykoterapii wynosi z reguły 7 dni (2, 4, 9, 32).

W terapii ZOMR wywołanego przez *Haemophilus influenzae* stosuje się cefalosporyny III generacji (ceftriakson lub cefotaksym). Szczepy *H. influenzae* nie produkujące β -laktamazy są wrażliwe na ampicylinę. Średni czas antybiotykoterapii w zakażeniach *Haemophilus influenzae* wynosi 7 dni (2, 7, 9).

Zakażenia pałeczkami *Listeria monocytogenes* występują głównie u osób starszych, pacjentów z zaburzeniami odporności i kobiet w ciąży. Antybiotykiem pierwszego wyboru jest ampicylina lub penicylina krystaliczna. Dodanie słabo penetrującej do ośrodkowego układu nerwowego gentamycyny, ma działanie synergistyczne. W przypadku nadwrażliwości na penicylinę lub ampicylinę terapią alternatywną jest ko-trimoksazol (trimetoprim-sulfametoksazol) w dawce 5 mg/kg mc trimetoprimu co 8 godz. (2, 4, 9, 33). Średni czas antybiotykoterapii wynosi 21 dni, u pacjentów z ropniakami mózgu lub zapalenia pnia mózgu (rhombencephalitis) jest wydłużony do 6 tygodni (2, 4, 33).

of 9 MU, then 3 MU every 8 hours, usually for 21 days (2, 4, 9, 18). Staphylococci, as a possible etiological agent of meningitis, should be considered in patients with open head and/or craniofacial trauma or after neurosurgery.

In the case of low rates of MRSA strains in the hospital environment and in community-acquired infections, cloxacillin, at a dose of 2 g every 4 hours, should be the antibiotic of first choice. If the staphylococcal strain is methicillin-resistant, treatment with vancomycin should be initiated. Due to the poor penetration of vancomycin through the blood-brain barrier, rifampicin can be added, which penetrates well into the CNS or daptomycin in combination with rifampicin. Intravenously administered linezolid or co-trimoxazole achieve appropriate therapeutic concentrations in the cerebrospinal fluid, in the case of daptomycin, the addition of rifampicin is necessary to increase its effectiveness. The duration of antibiotic therapy for meningitis of staphylococcal etiology is 14 days (2, 4, 9, 34, 35). *Streptococcus agalactiae*, group B streptococci, is a rare etiological agent of meningitis in adults. It often causes illness in premature babies, newborns and infants up to 2 months of age. The antibiotic of first choice is ampicillin or crystal penicillin. Alternatively, ceftriaxone or cefotaxime are recommended. Patients allergic to penicillins and cephalosporins should be given vancomycin. The average duration of antibiotic therapy is 14-21 days (2, 4, 7, 9).

In order to reduce the inflammatory reaction associated with the release of bacterial cell wall components, which intensifies after the administration of bactericidal antibiotics, intravenous administration of 0.15 mg/kg bw every 6 hours is recommended. dexamethasone, 15-20 minutes, preferably before or at the latest simultaneously with the first dose of antibiotic, and maintain this therapy for 2-4 days (2, 7, 9, 31). Dexamethasone should always be given before the antibiotic because if macrophages and microgels are stimulated by bacterial endotoxins released from the decayed bacteria, its effect is questionable. Subsequent administration of dexamethasone, especially in patients already treated with antibiotics, does not reduce mortality, improve outcomes, or prevent permanent neurological complications, especially sensory-neuronal hearing loss. Treatment with dexamethasone has been shown to be most beneficial for patients with pneumococcal meningitis. In the selection of empirical antibiotic therapy, the negative effect of dexamethasone on the penetration of vancomycin through the blood-brain barrier should be taken into account (31, 36). Supportive treatment of acute bacterial meningitis, in addition to urgent administration of dexamethasone, includes maintaining water and

Tlenowe pałeczki Gram-ujemne z rodziny *Enterobacteriales*, jak *Escherichia coli* lub *Klebsiella pneumoniae*, rzadko są przyczyną pozaszpitalnych ZOMR u dorosłych. Natomiast często są czynnikami etiologicznymi szpitalnych zapaleń opon, zwłaszcza po zabiegach neurochirurgicznych. Niepokojącym zjawiskiem jest także rozpowszechnienie szczepów wielolekoopornych. Stąd przy wyborze terapii empirycznej należy uwzględnić aktualną mapę szczepów dominujących w szpitalu. W przypadku niskiego odsetka szczepów wielolekoopornych (np. ESBL; AMPC; KPC; MBL/NDM), podstawą terapia empiryczna pozostają cefalosporyny III generacji (ceftriakson lub cefotaksym). Jeśli prawdopodobieństwo, że czynnikiem etiologicznym są szczepy odporne jest wysokie, antybiotykiem pierwszego rzutu powinien być meropenem w dawce 2 g co 8 godz. podawany przez 21 dni (2, 4, 9, 18). Zakażenia ośrodkowego układu nerwowego wywołane przez pałeczki Gram-ujemne niefermentujące, jak *Pseudomonas aeruginosa* czy *Acinetobacter baumannii* są trudne w leczeniu ze względu na naturalną lekoopornością, jak również nabytą wieloopornością. Coraz częściej w środowisku szpitalnym opisywane są szczepy wielolekooporne, wrażliwe tylko na kolistynę. W terapii empirycznej ZOMR, wywołanego prawdopodobnie przez *Pseudomonas aeruginosa* należy rozważyć podanie ceftazydymu w dawce 2 g co 8 godz. lub 2 g co 8 godz. cefepimu lub meropenemu – 2 g co 8 godz. Jeżeli spodziewanym czynnikiem etiologicznym jest *Acinetobacter baumannii*, należy wdrożyć leczenie skojarzone: meropenem z kolistyną w dawce początkowej 9 mln j., a następnie 3 mln j. co 8 godz, zwykle przez 21 dni (2, 4, 9, 18).

Gronkowce, jako prawdopodobny czynnik etiologiczny zapalenia opon należy brać pod uwagę u pacjentów po otwartym urazie głowy i/lub twarzoczaszki lub po zabiegu neurochirurgicznym. W przypadku niskiego odsetka szczepów MRSA w środowisku szpitalnym oraz w zakażeniach pozaszpitalnych, antybiotykiem pierwszego wyboru powinna być kloksacylina, w dawce 2 g co 4 godz. Jeśli szczep gronkowca jest metycylinyoporny, należy wdrożyć leczenie wankomycyną. Ze względu na słabe przenikanie wankomycyny przez barierę krew-mózg, można dołączyć rifampicynę, które dobrze penetruje do OUN. W przypadku nieskuteczności wankomycyny alternatywa jest linezolid w dawce 600 mg co 12 godz., kotrimoksazol (5 mg/kg mc w przeliczeniu na trimetoprim co 8 godz.) lub daptomycyna w połączeniu z rifampicyną. Podany dożylnie linezolid lub kotrimoksazol osiąga odpowiednie stężenia terapeutyczne w płynie mózgowo-rdzeniowym, w przypadku daptomycyny dla zwiększenia jej skuteczności konieczne jest dodanie rifampicyny.

electrolyte homeostasis, proper oxygenation of blood and glycaemia, combating intracranial hypertension, maintaining body temperature within the physiological range, antithrombotic prophylaxis, feeding the patient through a nasal probe gastric and administration of proton pump inhibitors and symptomatic treatment depending on the revealed complications.

In the treatment of intracranial hypertension and cerebral edema, it is recommended to raise the head above the level of the chest at an angle of 30-45°, use mannitol and/or furosemide, hyperventilation so that the PaCO₂ is 25-30 mmHg when using a ventilator. Severe repetitive seizures should be treated vigorously as they can lead to ischemic damage to the brain, particularly the sensitive temporal, cerebellar and thalamic regions, to permanent brain damage in status epilepticus. Stress ulcer prophylaxis includes the use of proton pump inhibitors. If respiratory failure develops, it is necessary to use oxygen or ventilator therapy. Occasionally, children develop a syndrome of inappropriate vasopressin secretion with hyponatremia, hypoosmolality of body fluids, and normovolaemia more often than adults. The duration of hyponatremia correlates with the frequency of neurological complications. In order to prevent cerebral hypoperfusion, it is also necessary to maintain normal blood pressure. Care recommendations include bed rest during the acute period of the disease, physiotherapy and proper nutrition (2-4, 7, 9).

Some forms of meningitis can be prevented by effective vaccination, and in selected cases, temporary protection can be provided by chemoprophylaxis.

Post-exposure chemoprophylaxis is important to prevent meningococcal and *Haemophilus influenzae* infections. The principles of chemoprophylaxis of *S. pneumoniae* infections have not yet been established. If exposed to meningococcal infection, chemoprophylaxis is indicated in persons who have been in close contact with the patient. The concept of the so-called close contact was not clearly defined. It usually refers to people who have been in close proximity (>8 hours) or have been directly exposed to an infected person's oral secretions for 7 days before the onset of symptoms and up to 24 hours after the start of appropriate antibiotic therapy. Chemoprophylaxis should be initiated as soon as possible (preferably <24 hours) after diagnosis of meningococcal infection. Preferred chemoprophylaxis regimens include: ciprofloxacin – orally once 500 mg (in children: 20 mg/kg bw; max. 500 mg) or rimapicin – orally 600 mg every 12 hours for 2 days (in children: 5-10 mg/kg bw) or ceftriaxone – intramuscularly 250 mg (in children <15 years of age 125 mg). Alternatively, in the case of contraindications to the above regimens, oral

Czas antybiotykoterapii ZOMR o etiologii gronkowcowej wynosi 14 dni (2, 4, 9, 34, 35).

Streptococcus agalactiae, paciorkowiec z grupy B, jest rzadkim czynnikiem etiologicznym zapaleń opon u dorosłych. Często wywołuje zachorowania u wcześniaków, noworodków i niemowląt do 2 miesiąca życia. Antybiotykiem pierwszego wyboru jest ampicylina lub penicylina krystaliczna. Alternatywnie zalecane są ceftriakson lub cefotaksym. U pacjentów z uczuleniem na penicyliny i cefalosporyny należy podać wankomycynę. Średni czas trwania antybiotykoterapii wynosi 14-21 dni (2, 4, 7, 9).

Celem ograniczenia odczynu zapalnego, związane go z uwalnianiem się składników ściany komórkowej bakterii, nasilającego się po podaniu antybiotyków bakteriobójczych, zaleca się podanie dożylnie 0,15 mg/kg mc co 6 godz. deksametazonu, 15-20 min., najlepiej przed lub najpóźniej jednocześnie z pierwszą dawką antybiotyku, i utrzymanie tej terapii przez 2-4 dni (2, 7, 9, 31). Deksametazon zawsze należy podać wcześniej niż antybiotyk, ponieważ jeśli dojdzie do pobudzenia makrofagów i komórek mikrogelju przez endotoksyny bakteryjne uwolnione z rozpadłych bakterii, jego działanie jest wątpliwe. Późniejsze podanie deksametazonu, zwłaszcza u pacjentów już leczonych antybiotykami, nie zmniejsza śmiertelności, nie poprawia wyników leczenia, ani nie zapobiega trwałym powikłaniom neurologicznym, zwłaszcza sensoryczno-neuronalnemu osłabieniu słuchu. Wykazano, że leczenie deksametazonem przynosi najwięcej korzyści pacjentom z pneumokokowym zapaleniem opon. W doborze antybiotykoterapii empirycznej należy uwzględnić negatywny wpływ deksametazonu na przenikania wankomycyny przez barierę krew-mózg (31, 36). Leczenie wspomagające ostrych bakteryjnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych, oprócz pilnego podania deksametazonu, obejmuje utrzymanie homeostazy wodno-elektrolitowej, prawidłowego utlenowania krwi i glikemii, zwalczanie nadciśnienia śródczaszkowego, utrzymywanie temperatury ciała w zakresie fizjologicznych wartości, profilaktykę przeciwzkrzepową, żywienie pacjenta przez sondę nosowo-żołądkową i podawanie inhibitorów pompy protonowej i leczenie objawowe w zależności od ujawniających się powikłań.

W zwalczaniu nadciśnienia śródczaszkowego i obrzęku mózgu zaleca się elewacji głowy powyżej poziomu klatki piersiowej pod kątem 30-45°, stosowanie mannitolu i/lub furosemidu, hiperwentylacji tak, aby PaCO₂ wynosiło 25-30 mm Hg w przypadku stosowania respiratora. Ciężkie, powtarzające się napady drgawkowe powinny być energicznie zwalczane, ponieważ mogą doprowadzić do niedokrwiennego uszkodzenia mózgu, szczególnie wrażliwych okolic skroniowych, mózdzku i wzgórza, w stanie padacz-

azithromycin 500 mg once may be used (in children: 10 mg/kg bw; max. 500 mg).

Ciprofloxacin is not recommended in the presence of fluoroquinolone-resistant meningococcal strains in the population and in pregnant women. A single dose of ciprofloxacin may be given to children <18 years of age, despite restrictions on the use of fluoroquinolones in this age group. Rifampicin is contraindicated in pregnant women (37).

Vaccination is an important element in the prevention of invasive diseases caused by *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* or *H. influenzae*. Vaccines against *N. meningitidis* are available: polyvalent against *N. meningitidis* serotypes A, C, W, Y and monovalent against serotype B. Vaccination with both types of vaccine is recommended for maximum protection (38). Vaccination against *H. influenzae* serotype B is included in the compulsory vaccination program for children. On the other hand, routine immunization of adults against *H. influenzae* is not recommended, except for persons after splenectomy (39). Patients over 50 years of age and those at risk for invasive pneumococcal disease, including patients with cerebrospinal fluid leak, immunization with *S. pneumoniae* vaccine - 23-valent polysaccharide (PPSV-23), 13-valent conjugate vaccine (PCV-13) or -valent (PCV-20). The currently recommended regimen is to administer PCV-20 vaccine once or, if PCV-20 is not available, to immunize with PCV-13 vaccine followed by PPSV-23 vaccine one year later (40, 41).

REFERENCES

1. Hasburn R, van de Beek D, Brouwer MC, et al. Acute meningitis w: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, red. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ Elsevier. wyd. 9, 2020: 1183-1219.
2. van de Beek D, Brouwer MC, Koedel U, et al. Community-acquired bacterial meningitis. Lancet 2021;398(10306):1171-1183.
3. Mount HR, Boyle SD. Aseptic and Bacterial Meningitis: Evaluation, Treatment, and Prevention. Am Fam Physician 2017;96(5):314-322.
4. Young N, Thomas M. Meningitis in adults: diagnosis and management. Intern Med J 2018;48(11):1294-1307.
5. van de Beek D, Cabellos C, Dzunpova O, et al. ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. Clin Microbiol Infect 2016; Suppl 3:S37-62.
6. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for

kowym do trwałego uszkodzenia mózgu. Profilaktyka wrzodu stresogenego obejmuje stosowanie inhibitorów pompy protonowej. W przypadku rozwoju niewydolności oddechowej, konieczne jest stosowanie tlenoterapii lub respiratoroterapii. Niekiedy, częściej u dzieci niż u dorosłych rozwija się zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny, przebiegający z hyponatremią, hipoosmolalnością płynów ustrojowych i normowolemią. Czas trwania hyponatremii koreluje z częstością powikłań neurologicznych. Celem zapobieżenia hypoperfuzji mózgu niezbędne jest także utrzymanie ciśnienia tętniczego na prawidłowym poziomie. Zalecenia pielęgnacyjne obejmują pozostanie pacjenta w łóżku w ostrym okresie choroby, zapewnienie fizjoterapii i właściwe żywienie (2-4, 7, 9).

Niektórym postaciom RZOMR można zapobiegać poprzez skuteczne szczepienie, a w wybranych przypadkach można zapewniać tymczasową ochronę za pomocą chemioprophylaktyki. Chemioprophylaktyka po narażeniu ma istotne znaczenie w zapobieganiu zakażeniom meningokokowym i wywołanym przez *Haemophilus influenzae*. Dotychczas nie ustalono zasad chemioprophylaktyki zakażeń *S. pneumoniae*. W przypadku narażenia na zakażenie meningokokowe, chemioprophylaktyka jest wskazana u osób, które miały bliski kontakt z chorym. Pojęcie tzw. bliskiego kontaktu nie zostało jasno zdefiniowane. Zwykle odnosi się do osób, które miały długotrwałe (>8 godzin) przebywały w bliskim sąsiedztwie osoby chorej lub były bezpośrednio narażone na wydzielinę z jamy ustnej chorego przez 7 dni przed wystąpieniem objawów i do 24 godzin po rozpoczęciu właściwej antybiotykoterapii. Chemioprophylaktykę należy zastosować jak najwcześniej (najlepiej <24 godzin) od postawienia rozpoznania zakażenia meningokokowego. Preferowane schematy chemioprophylaktyki obejmują: ciprofloksacynę – doustnie jednorazowo 500 mg (u dzieci: 20 mg/kg mc; max. 500 mg) lub rimapicynę – doustnie 600 mg co 12 godz. przez 2 dni (u dzieci: 5-10 mg/kg mc) lub ceftriakson – domięśniowo 250 mg (u dzieci <15 r.ż. 125 mg). Alternatywnie w przypadku przeciwwskazań do powyższych schematów można zastosować azytromycynę doustnie jednorazowo 500 mg (u dzieci: 10 mg/kg mc; max. 500 mg). Cyprofloksacynę nie jest zalecana w przypadku stwierdzenia w populacji szczepów meningokoków opornych na fluorochinolony oraz u kobiet w ciąży. Jednorazowa dawka cyprofloksacyny może być podana u dzieci <18 r.ż. pomimo ograniczeń do stosowania fluorochinolonów w tej grupie wiekowej. Rifampicyna jest przeciwwskazana u kobiet w ciąży (37).

Ważnym elementem zapobiegania inwazyjnym chorobom wywołanym przez *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* lub *H. influenzae* są szczepienia. Przeciwno bakteriom *N. meningitidis* dostępne są szcze-

- the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019;18:459-480.
7. Posadas E, Fisher J. Pediatric bacterial meningitis: an update on early identification and management. *Pediatr Emerg Med Pract* 2018;15(11):1-20.
 8. 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;64(12):1657-1662.
 9. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis. *Clin Infect Dis* 2017;64(6):e34-65.
 10. Rogers T, Sok K, Erickson T, et al. The comparison of Gram-positive and Gram-negative healthcare-associated ventriculitis and meningitis in adults and children. *Intensive Care Med* 2020;46(1):128-131.
 11. Bodilsen J, Dalager-Pedersen M, Schönheyder HC, et al. Time to antibiotic therapy and outcome in bacterial meningitis: a Danish population-based cohort study. *BMC Infect Dis* 2016;16:392.
 12. Tenforde MW, Mokomane M, Leeme TB, et al. Mortality in adult patients with culture-positive and culture-negative meningitis in the Botswana national meningitis survey: a prevalent cohort study. *Lancet Infect Dis* 2019;19(7):740-749.
 13. Nau R, Djukic M, Spreer A, et al. Bacterial meningitis: an update of new treatment options. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13(11):1401-23.
 14. Heffernan AJ, Roberts JA. Dose optimisation of antibiotics used for meningitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2021;34(6):581-590.
 15. Tsimogianni A, Alexandropoulos P, Chantziara V, et al. Intrathecal or intraventricular administration of colistin, vancomycin and amikacin for central nervous system infections in neurosurgical patients in an intensive care unit. *Int J Antimicrob Agents* 2017;49(3):389-390.
 16. Fotakopoulos G, Makris D, Chatzi M, et al. Outcomes in meningitis/ventriculitis treated with intravenous or intraventricular plus intravenous colistin. *Acta Neurochir (Wien)* 2016;158(3):603-10.
 17. LeBras M, Chow I, Mabasa VH, et al. Systematic Review of Efficacy, Pharmacokinetics, and Administration of Intraventricular Aminoglycosides in Adults. *Neurocrit Care* 2016;25(3):492-507.
 18. Izadpanah M, Khalili H. Antibiotic regimens for treatment of infections due to multidrug-resistant Gram-negative pathogens: An evidence-based literature review. *J Res Pharm Pract* 2015;4(3):105-14.
 19. Zinforo. Charakterystyka produktu leczniczego. [Internet] Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zinforo-epar-product-information_pl.pdf
 20. Pani A, Colombo F, Agnelli F, et al. Off-label use of ceftaroline fosamil: A systematic review. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;54(5):562-571.
 21. Martín-Cerezuela M, Padrós Olmedo MÁ, Piqueres SP, et al. Ceftaroline versus standard therapy for pneumococcal meningitis in critically ill patients. *Med Intensiva (Engl Ed)* 2021;19:S0210-5691(21)00116-9. doi: 10.1016/j.medin.2021.05.011. Online
 22. Tsegka KG, Voulgaris GL, Kyriakidou M, et al. Intravenous fosfomycin for the treatment of patients with central nervous system infections: evaluation of the published evidence. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020;18(7):657-668.
 23. Hashemian SMR, Farhadi Z, Farhadi T. Fosfomycin: the characteristics, activity, and use in critical care. *Ther Clin Risk Manag* 2019;15:525-530.
 24. Sipahi OR, Mermer S, Demirdal T, et al. Tigecycline in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis: Results of the Ege study. *Clin Neurol Neurosurg* 2018;172:31-38.
 25. Zavicefta. Charakterystyka produktu leczniczego. [Internet] Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zavicefta-epar-product-information_pl.pdf
 26. Holyk A, Belden V, Lee JJ, et al. Ceftazidime/avibactam use for carbapenem-resistant *Klebsiella* pneumoniae: poliwalentna przeciw serotypom A, C, W, Y *N. meningitidis* oraz monowaletna przeciw serotypowi B. Aby zapewnić maksymalną ochronę, wskazane jest zaszczepienie obiema typami szczepionek (38). Szczepienia przeciwko *H. influenzae* serotyp B są ujęte w obowiązkowym programie szczepień u dzieci. Natomiast nie zaleca się rutynowego uodporniania dorosłych przeciwko *H. influenzae*, z wyjątkiem osób po splenektomii (39). Pacjentom po przekroczeniu 50 r. ż. oraz z grup ryzyka inwazyjnej choroby pneumokokowej, w tym pacjentom z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego, zaleca się immunizację szczepionką przeciwko *S. pneumoniae* – polisacharydową 23-walentną (PPSV-23), szczepionką skoniugowaną 13-walentną (PCV-13) lub skoniugowaną 20-walentną (PCV-20). Aktualnie zalecanym schematem jest podanie jednorazowo szczepionki PCV-20 lub w przypadku braku dostępności PCV-20 immunizacja szczepionką PCV-13, a następnie podanie szczepionki PPSV-23 rok później (40, 41).

- pneumoniae meningitis: a case report. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(1):254-256.
27. Gofman N, To K, Whitman M, et al. Successful treatment of ventriculitis caused by *Pseudomonas aeruginosa* and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with i.v. ceftazidime-avibactam and intrathecal amikacin. *Am J Health Syst Pharm* 2018;75:953-957.
 28. De Bonis P, Lofrese G, Scoppettuolo G, et al. Intraventricular versus intravenous colistin for the treatment of extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. *Eur J Neurol* 2016;23:68-75.
 29. Oordt-Speets AM, Bolijn R, van Hoorn RC, et al. Global etiology of bacterial meningitis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018;13:e0198772.
 30. Brouwer MC, van de Beek D. Epidemiology of community-acquired bacterial meningitis. *Curr Opin Infect Dis* 2018;31:78-84.
 31. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(9):CD004405.
 32. McGill F, Heydeman 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. *J Infect* 2016;72:405-438.
 33. Charlier C, Perrodeau É, Leclercq A, et al. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017;17:510-519.
 34. Ter Horst L, Brouwer MC, van der Ende A, et al. Community-acquired Bacterial Meningitis in Adults With Cerebrospinal Fluid Leakage. *Clin Infect Dis* 2020;70:2256-2261.
 35. Hernández Ortiz OH, García García HI, Muñoz Ramírez F, et al. Development of a prediction rule for diagnosing postoperative meningitis: a cross-sectional study. *J Neurosurg* 2018;128:262-271.
 36. Gudina EK, Tesfaye M, Adane A, et al. Adjunctive dexamethasone therapy in unconfirmed bacterial meningitis in resource limited settings: is it a risk worth taking? *BMC Neurol* 2016;16:153.
 37. Zalmanovici Trestioreanu A, Fraser A, Gafter-Gvili A, et al. Antibiotics for preventing meningococcal infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD004785. doi: 10.1002/14651858.CD004785.pub5.
 38. Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, et al. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2020;69(No. RR-9):1-41.
 39. Briere EC, Rubin L, Moro PL, et al. Prevention and control of haemophilus influenzae type b disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2014;63:1-14.
 40. Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, et al. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71:109-117. doi: 10.15585/mmwr.mm7104a1.
 41. Vadlamudi NK, Chen A, Marra F. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2019; 69:34-49.

Received: 23.01.2023

Accepted to publication: 21.03.2023

Otrzymano: 23.01.2023 r.

Zaakceptowano do publikacji: 21.03.2023 r.

Address for correspondence:

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Mirosław Jawień

Klinika Chorób Zakaźnych i Tropikalnych

Uniwersytet Jagiellońskich Collegium Medicum

Ul. Jakubowskiego 2 30-688 Kraków

tel. 12 400 20 00 / 12 400 20 11

e-mail: mjawien@su.krakow.pl