

多重耐药鲍曼不动杆菌颅内感染治疗一例

陈玥¹, 李佳安², 朱曼³, 刘磊^{4*}

1. 中日友好医院 药理学部, 北京 100029; 2. 天津医科大学 临床药理学系, 天津 300070; 3. 解放军总医院医疗保障中心 药理学部, 北京 100853; 4. 解放军总医院第一医学中心 神经外科, 北京 100853

【摘要】 本文通过对1例行巨大听神经瘤切除术后多重耐药鲍曼不动杆菌(MDRAB)颅内感染患者的抗感染治疗过程进行回顾性分析, 讨论了该类患者的药物治疗方案和药学监护要点。患者经内镜下清理颅内菌斑及沉积物, 植入双侧Ommaya囊, 高剂量美罗培南联合替加环素静脉给药, 合并替加环素脑室内注射治疗后好转, 治疗过程中未出现不能耐受的不良反应, 治疗效果良好。因此, 感染灶控制结合替加环素脑室内注射可以有效治疗多重耐药鲍曼不动杆菌中枢神经系统感染, 本方案有望为临床治疗增加更多的选择。

【关键词】 替加环素; 脑室内给药; 鲍曼不动杆菌; Ommaya囊; 颅内感染

【中图分类号】 R978; R969.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2022)04-0089-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.04.018

Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* intracranial infection: a case report

CHEN Yue¹, LI Jia-an², ZHU Man³, LIU Lei^{4*}

1. Department of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 2. Department of Clinical Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 3. Department of Pharmacy, Medical Supplies Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 4. Department of Neurosurgery, 1st Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

【Abstract】 Through a retrospective analysis of the anti-infective treatment process of a patient with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* intracranial infection after resection of a giant acoustic neuroma, discussed the drug treatment regimen and pharmaceutical care points for this type of infection. The patient underwent endoscopic cleaning of intracranial plaque and deposits, implanted bilateral Ommaya reservoir, intravenous administration of high-dose meropenem and tigecycline, combined with intraventricular injection of tigecycline. There were no intolerable adverse drug reactions, and the patient was cured. Therefore, resource control combined with intraventricular injection of tigecycline can effectively treat multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infections, and this method is expected to add more options for clinical treatment of difficult-to-treat intracranial infection.

【Key words】 Tigecycline; intraventricular injection; *Acinetobacter baumannii*; Ommaya reservoir; intracranial infection

鲍曼不动杆菌是医院获得性脑膜炎或脑室炎常见病原体,也是神经外科术后感染中最常见的病原体之一^[1]。在复旦大学附属华山医院抗生素研究所(China Antimicrobial Surveillance Network, CHINET) 2018年统计的数据中,脑脊液标本分离菌种第1位为表皮葡萄球菌(21.57%),第2位为鲍曼不动杆菌(12.48%)^[2]。由于表皮葡萄球菌可能为污染菌,

而鲍曼不动杆菌多为致病菌,也有部分研究认为鲍曼不动杆菌为神经外科术后脑脊液分离的首位病原体^[3]。且脑脊液分离的鲍曼不动杆菌耐药率高,据CHINET 2018年数据统计,其对亚胺培南、头孢他啶、头孢哌酮钠/舒巴坦钠耐药率分别为58.1%、58%和60.9%^[2],临床治疗非常困难,严重影响患者预后和生存质量,并且增加患者的经济负担。血脑屏障导致

*通信作者: 刘磊, 博士研究生, 副主任医师, 研究方向: 神经外科。E-mail: liulei@301.cn

常用抗菌药物很难在颅内达到有效的治疗浓度,进一步增加了治疗的难度^[4]。本研究报道了1例巨大听神经瘤切除术后多重耐药鲍曼不动杆菌(*multidrug-resistant Acinetobacter baumannii*, MDRAB)颅内感染患者的抗感染治疗过程,以期为临床治疗提供参考。

1 病例简介

1.1 基本资料

患者,女,44岁,身高167 cm,体质量55 kg。以“左桥小脑角占位”收入解放军总医院第一医学中心神经外科,于2019年11月29日在气管插管全麻下行左侧枕下乙状窦后入路巨大听神经瘤切除术,次日行左侧小脑、桥脑内血肿清除术。患者术后发热,CT提示肺部感染,脑脊液检查提示颅内感染,立即给予腰穿引流查脑脊液,并给予腰大池置管引流及经验性药物治疗方案,疗效不佳,患者高热、意识状态变差。12月11日脑脊液培养结果回报为多重耐药鲍曼不动杆菌,更改为针对病原菌的靶向抗感染药物治疗方案。12月13日,患者仍然意识不清并高热,入手术室内镜下清理颅内菌斑及沉积物,行三脑室及透明隔造瘘并双侧脑室置入Ommaya囊。此时患者肺部感染也有加重,痰培养多次均为产超广谱 β -内酰胺酶(*extended spectrum beta-lactamases*, ESBL)的肺炎克雷伯菌。经临床药学会诊并调整方案后,患者情况逐渐好转。

患者既往有肝炎病史;1994年行乳腺淋巴瘤手术,1995年行自体骨髓移植后进行全身放化疗共20余次,2016年复发胃肠道淋巴瘤,行放化疗治疗。

1.2 治疗经过

2019年12月1日起患者颅内感染的经验治疗给予美罗培南1 g 每8 h 1次联合万古霉素1 g 每12 h 1次。12月8日测定万古霉素血药浓度,结果为13.12 mg/L,达药物治疗浓度,但患者仍持续高热。12月9日停用万古霉素,改为利奈唑胺600 mg 每12 h 1次,并增加美罗培南剂量至2 g 每8 h 1次。12月11日脑脊液培养回报多重耐药鲍曼不动杆菌[美罗培南耐药,其最低抑菌浓度(*minimum inhibitory concentration*, MIC) ≥ 16 mg/L;头孢哌酮钠/舒巴坦钠中介度;米诺环素敏感;替加环素敏感;多黏菌素未测

定;其他药物均耐药],药师建议治疗方案更改为头孢哌酮钠/舒巴坦钠3 g 每8 h 1次联合舒巴坦1 g 每6 h 1次和米诺环素100 mg 每12 h 1次,负荷剂量为200 mg。12月13日行Ommaya囊植入术后,药师查阅文献并根据本医院可供应的药品目录,考虑患者中枢神经系统合并肺部感染,及血小板、肝功能情况[制定给药方案时指标在正常范围内,但血小板前期最低 $43 \times 10^9/L$,丙氨酸氨基转移酶(*alanine aminotransferase*, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(*aspartate aminotransferase*, AST)曾高过正常上限2倍],建议更改治疗方案为高剂量美罗培南2 g 每8 h 1次,静脉泵入4 h,联合替加环素100 mg 每12 h 1次,负荷剂量200 mg,静脉给药,并结合替加环素5 mg 每12 h 1次脑室内给药,脑室内给药方案为从每次静脉配置的替加环素0.9%生理盐水中抽取5 mL,左右Ommaya囊各2.5 mL,给药后夹闭引流1 h。患者病情好转后,于2020年1月8日停用替加环素和美罗培南,继续应用头孢哌酮钠/舒巴坦钠3 g 每8 h 1次,巩固治疗。

2 讨论

2.1 患者抗感染方案的制定

美国感染病学会(*Infectious Disease Society of America*, IDSA)和国内指南均指出,对于中枢神经系统鲍曼不动杆菌感染,可选择美罗培南静脉泵入,对于碳青霉烯类耐药菌株考虑使用头孢哌酮钠/舒巴坦钠、舒巴坦钠联合米诺环素,必要时可联合鞘内给药,如使用多黏菌素^[5-6]。本例患者的治疗,需要考虑的因素较多:患者既往先后使用了万古霉素、利奈唑胺联合美罗培南,且美罗培南初始剂量过低,治疗效果不佳。在脑脊液病原菌明确为鲍曼不动杆菌后,药师建议使用高剂量舒巴坦钠联合米诺环素方案,考虑患者同时有肺部感染,病原菌为产ESBL的肺炎克雷伯菌(头孢哌酮钠/舒巴坦钠敏感),故采用了头孢哌酮钠/舒巴坦钠联合舒巴坦及米诺环素方案。根据肺部影像学情况,患者的肺部感染为坠积性肺炎,评估其严重程度并不足以引起当前的临床情况,造成患者高热和昏迷的主要原因仍然是中枢神经系统感染。更改用药方案3 d后治疗效果不明显,且患者出现了肝功能损伤、血小板降低等不良反应。在积极行外科手

术控制感染灶的基础上,综合考虑药物的治疗效果和不良反应,药师建议使用高剂量美罗培南静脉泵入,联合替加环素,此方案可兼顾多重耐药鲍曼不动杆菌和产ESBL的肺炎克雷伯菌。但该方案静脉给药不能保证中枢神经系统内替加环素的药物浓度,而对于美罗培南MIC ≥ 16 mg/L的耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌,美罗培南不能达到良好的治疗效果,指南推荐多黏菌素,静脉结合鞘内/脑室内给药^[5-6]。由于解放军总医院第一医学中心当时并无多黏菌素可供临床使用,在查阅文献、获得患者家属知情同意的基础上,药师建议临床采用了替加环素脑室内给药的方案。关于替加环素鞘内、脑室内注射的文献多为个案报道^[7-9],尚无大规模的临床研究,替加环素为米诺环素的衍生物,该药在脑膜没有炎症的情况下脑脊液浓度低,但在脑膜炎情况下可能有一定的透过率^[10]。作为一个脂溶性较强、分布较广的药物,推测该药可能与米诺环素有类似的性质,具有一定的血脑屏障通透能力,但由于血药浓度过低,导致没有足够的药物剂量能够进入中枢神经系统。通过脑室内给药,可以使药物直接进入中枢神经系统,发挥其组织分布广的特性,在脑膜和脑组织中达到足够的浓度^[11]。文献报道的替加环素脑室内/鞘内给药剂量各异,从2.5~10.0 mg每日1次或2次均有报道^[12],由于本例患者双侧植入Ommaya囊,为给药带来一定的便利,故药师建议从较小剂量但相对高频次给予,以便于观察疗效和不良反应。患者经此方案治疗25 d后疗效较好,各项炎症指标和临床症状缓解、影像学恢复,病原学培养转阴,意识状态清楚,故考虑降阶梯治疗方案,患者前期肺部感染已治疗好转,但考虑其为长期卧床的医院获得性肺炎高危患者,结合既往药敏结果,仍给予头孢哌酮钠/舒巴坦钠7 d巩固治疗。

2.2 患者抗感染方案的药学监护

本例患者既往肝炎、淋巴瘤病史,在前期使用利奈唑胺、头孢哌酮钠/舒巴坦钠治疗过程中出现明显的肝功能异常(ALT、AST均 > 300 U/L)、血小板降低(最低降至 $< 50 \times 10^9$ /L),除感染、原发病之外,无法排除可能有药物造成的不良反应,如利奈唑胺引起血小板降低、头孢哌酮钠/舒巴坦钠引起肝功能异常等,均为较常见的药物不良反应,故在制定抗感染方案时,需综合考虑疗效和不良反应^[13]。由于该患者脑脊液

培养鲍曼不动杆菌(美罗培南MIC ≥ 16 mg/L,替加环素敏感,多黏菌素未测,其余均耐药)、痰培养产ESBL肺炎克雷伯菌(酶抑制剂复合制剂和美罗培南敏感),故替加环素为患者可选择的治疗药物之一,然而标准剂量的替加环素可能导致治疗失败,高剂量的药物患者可能不易耐受^[14]。由于患者病情危重,在获得家属知情同意后,采用高剂量替加环素(每12 h 100 mg),静脉联合脑室内给药,并联合美罗培南静脉泵入的方案。由于此方案抗菌药物剂量较高,预测可能会出现肝功能损伤、胃肠道反应、抗菌药物相关性腹泻等常见不良反应,故同时给予保肝药、益生菌、适宜的肠内营养制剂等方案,并密切监测患者肝功能、血液系统和胃肠道功能变化情况。由于采用了超说明书的脑室内给药方案,也对患者的中枢神经系统不良反应进行了密切监测,特别是可能出现的精神异常、意识状态改变、癫痫等情况。患者在治疗过程中对药物耐受性较好,并未出现不能缓解的严重不良反应,脑室内给药也未出现中枢神经系统不良反应。

2.3 多重耐药鲍曼不动杆菌的非药物治疗

对于颅内感染的治疗,脑室外引流和彻底的外科清创是比药物更加重要的治疗手段,感染灶的控制是治疗的根源^[5-6]。本例患者可以治疗成功,与及时的脑室清创和Ommaya囊植入有直接关系。Ommaya囊能长期或永久性地留置,其管较粗短,相比腰大池引流管不易堵塞,且更不易脱落,有利于反复穿刺囊或经囊穿刺持续外引流,直至达到完全治疗目的,极少出现逆行感染^[15]。文献报道中替加环素局部给药有脑室内和鞘内2种方案,但考虑鞘内给药存在颅内压较高、渗透压梯度、药物浓度弥散不均匀等问题,仍建议通过脑室内给药方案,而Ommaya囊能够很好的实现这种给药方式,值得进一步推广。

综上,本研究报道了1例通过Ommaya囊脑室内给药治疗多重耐药鲍曼不动杆菌的药物治疗经过。经过积极且有效的外科清创处理后,通过高剂量替加环素静脉结合脑室内给药,联合使用高剂量美罗培南静脉泵入的方案,成功治疗了美罗培南MIC ≥ 16 mg/L的多重耐药鲍曼不动杆菌中枢神经系统感染。鲍曼不动杆菌颅内感染为神经外科最棘手的术后并发症之一,各医疗机构可获取的药物有所不同,期望本方案能为临床增加更多的治疗选择。同时,也需更多的

研究进一步证明替加环素脑室内给药对颅内感染的治疗价值。

值得指出的是,如同其他使用替加环素局部给药治疗中枢神经系统的报道一样^[16-17],本研究存在一定的报道偏倚,即仅有治疗成功的案例才有可能发表。目前多重耐药鲍曼不动杆菌中枢神经系统感染的脑室内/鞘内治疗首选药物仍然是多黏菌素(国外推荐多黏菌素E,我国推荐多黏菌素B)^[5-6],使用替加环素,多数为无法获取多黏菌素情况下的权宜之计。由于尚无来自随机对照研究的有效性和安全性数据,因此替加环素只能在没有其他治疗选择的重症患者中用作挽救疗法^[18]。此外,需考虑尚未确定适合颅内给药的替加环素剂量^[19],该药物的广泛使用可能导致出现耐替加环素的菌株等问题。

【参考文献】

- [1] Brouwer MC, Van de Beek D. Management of bacterial central nervous system infections[J]. Handb Clin Neurol, 2017, 140:349-364.
- [2] Hu F, Guo Y, Yang Y, et al. Resistance reported from China Antimicrobial Surveillance Network (CHINET) in 2018 [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019, 38(12):2275-2281.
- [3] Liang W, Yuan-Run Z, Min Y. clinical presentations and outcomes of post-operative central nervous system infection caused by multi-drug-resistant/extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a retrospective study [J]. Surg Infect (Larchmt), 2019, 20(6):460-464.
- [5] Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis[J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(6):e34-e65.
- [6] 中华医学会神经外科学分会,中国神经外科重症管理协作组.中国神经外科重症患者感染诊治专家共识(2017)[J].中华医学杂志, 2017, 97(21):1607-1614.
- [7] Lauretti L, D'alessandris QG, Fantoni M, et al. First reported case of intraventricular tigecycline for meningitis from extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. J Neurosurg, 2017, 127(2):370-373.
- [8] Li W, Li DD, Yin B, et al. Successful treatment of pyogenic ventriculitis caused by extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* with multi-route tigecycline: a case report [J]. World J Clin Cases, 2021, 9(3):651-658.
- [9] Wu Y, Chen K, Zhao J, et al. Intraventricular administration of tigecycline for the treatment of multidrug-resistant bacterial meningitis after craniotomy: a case report [J]. J Chemother, 2018, 30(1):49-52.
- [10] Deng ZW, Wang J, Qiu CF, et al. A case report of intraventricular and intrathecal tigecycline infusions for an extensively drug-resistant intracranial *Acinetobacter baumannii* infection [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(15):e15139.
- [11] Shankar C, Nabarro LEB, Anandan S, et al. Minocycline and Tigecycline: What is their role in the treatment of Carbapenem-Resistant Gram-Negative organisms? [J]. Microb Drug Resist, 2017, 23(4):437-446.
- [12] Abdallah M, Alsaleh H. A Review of Safety and Effectiveness of Intravenous and Intraventricular Tigecycline in Healthcare-Associated *Acinetobacter baumannii* Meningitis and Ventriculitis [J]. Curr Treat Options Infect Dis, 2019, 11:331-343.
- [13] Marchant J. When antibiotics turn toxic [J]. Nature, 2018, 555(7697):431-433.
- [14] 陈玥,郭冬杰,李朋梅.耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌颅内感染1例[J].安徽医药, 2019, 23(8):1617-1620.
- [15] 陈玥,刘磊.Ommaya囊在治疗颅内多重耐药鲍曼不动杆菌感染中的应用[J].中国现代医学杂志, 2018, 28(15):120-123.
- [16] Zhong L, Shi XZ, Su L, et al. Sequential intraventricular injection of tigecycline and polymyxin B in the treatment of intracranial *Acinetobacter baumannii* infection after trauma: a case report and review of the literature [J]. Mil Med Res, 2020, 7(1):23.
- [17] Mizrahi CJ, Benenson S, Moscovici S, et al. Combination Treatment with Intravenous Tigecycline and Intraventricular and Intravenous Colistin in Postoperative Ventriculitis Caused by Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Cureus, 2019, 11(1):e3888.
- [18] Nau R, Blei C, Eiffert H. Intrathecal Antibacterial and Antifungal Therapies [J]. Clin Microbiol Rev, 2020, 33(3):e00190-19.
- [19] 陈玥,李佳安,朱曼,等.替加环素鞘内/脑室内给药治疗多重耐药菌颅内感染的文献分析[J].中国临床药理学杂志, 2021, 30(1):46-50.

收稿日期:2022-01-05

本文编辑:郭美晨