

Gäller för: Verksamhet Infektion

Giltig från: 2025-08-12

Innehållsansvar: Daniel Bremell, (danbr2), Sektionschef

Giltig till: 2027-08-12

Godkänd av: Anna Grahn, (annpe88), Verksamhetschef

# Klinisk studie Partial oral antibiotic treatment for bacterial brain abscess. An open-label randomised non-inferiority trial

## Denna rutin gäller för

Infektion.

## Bakgrund

Hjärnabscess är en allvarlig infektion med betydande morbiditet och mortalitet. Behandlingen består av kirurgi om abscessen är stor (>2 cm), följt av antibiotika. Internationellt har intravenös behandling rekommenderats under hela behandlingstiden. I Sverige har den avslutande delen av behandlingen oftast givits med peroral antibiotika. Prospektiva studier som jämför utfallet mellan intravenös och peroral behandling saknas.

## Syfte

Att undersöka om tidig övergång till peroral behandling efter minst två veckors intravenös antibiotikabehandling är likvärdig (non-inferior) med intravenös behandling för bakteriell hjärnabscess.

## Studiebeskrivning

Studiedesign	Prövarinitierad, öppen, interventionell, internationell, multicenter, randomiserad, kontrollerad, non-inferiority-studie.
Studiedeltagare	Alla patienter $\geq 18$ år som behandlas för bakteriell hjärnabscess utom de med uttalad immunosuppression, påverkad gastrointestinal absorption, gravida patienter, främmande-

	material-relaterade abscesser och abscesser orsakade av Nocardia, Tuberkulos eller Pseudomonas
Intervention	Randomisering till antingen 6 veckors IV antibiotikabehandling eller 2 veckor IV behandling följt av 4 veckor orala antibiotika. Förlängd behandling efter 6 veckor är tillåten i båda armarna beroende på klinisk bedömning.
Primärt studiemål	Att klarlägga om oral antibiotikabehandling är likvärdig (“non-inferior”, marginal 10%) med intravenös antibiotikabehandling för bakteriell hjärnabscess.
Sekundära studiemål	Att klarlägga andelen patienter med gynnsamt utfall och mortalitet under ett års uppföljning, genomförd tilldelad behandling (oral eller iv), säkerhet och livskvalitet värderat utifrån sekundära effektmått.

Primärt effektmål	Sammanlagt effektmått 6 månader efter randomisering bestående av: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mortalitet (“all cause”)</li> <li>2. Intraventrikulär ruptur av abscess</li> <li>3. Re-aspiration eller excision av abscess</li> <li>4. Relaps eller återfall</li> </ol>
Sekundära effektmål	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Glasgow Outcome Scale score och mortalitet vid behandlingsslut 3-, 6-, 12 månader efter randomisering</li> <li>2. Fullgjort tilldelad behandling (oral vs. IV)</li> <li>3. Infartsrelaterade komplikationer (infektion, trombos, blödning eller behov av ny infart)</li> <li>4. Vårdtid och längd av antibiotikabehandling</li> <li>5. Svåra biverkningar (“severe adverse events”)</li> <li>6. Livskvalitet och kognitiva funktioner</li> </ol>

## Arbetsbeskrivning

Patienter aktuella för studien kan identifieras av läkare vid Infektion, Neurokirurgi, AnOpIVA eller via Medicinsk mikrobiologi. Inhämtande av samtycke och inkludering i studien kommer göras av lokal prövare Daniel Bremell. Patienter kan randomiseras efter minst 14 dagars intravenös behandling.

## Inklusionskriterier

1.  $\geq 18$  år
2. Klinisk bild och radiologi (CT eller MR) förenlig med hjärnabscess
3. Beslut av ansvarig läkare att behandla patienten för bakteriell hjärnabscess
4. Klarar av att ta upp orala läkemedel (inklusive genom sond)
5. Har behandlats med empirisk eller riktad IV behandling mot bakteriell hjärnabscess i minst 14 dagar före randomisering.
6. Ingen ytterligare aspiration eller kirurgi planerad
7. Minst ytterligare 14 dagars behandling efter randomisering förväntas
8. Ingen försämring av neurologiska symtom eller tillkomst av nya neurologiska symtom (utom kramper) inom 5 dagar före randomisering.

## Exklusionskriterier

1. Överkänslighet mot antibiotikum avsett att användas i studien och avsaknad av lämpliga alternativ.
2. Förväntat dålig compliance.
3. Graviditet. För kvinnor i fertil ålder krävs användande av spiral, p-piller, abstinens eller monogami med steril partner. Kondom eller pessar är inte acceptabla preventivmedel för denna studie.
4. Amning
5. Samtidig behandling för påvisad eller misstänkt CNS-infektion orsakad av mycobakterier, Nocardia, Pseudomonas, svamp, Toxoplasma eller andra CNS-parasiter.
6. Främmande-material-relaterad infektion.
7. Allvarlig immunosuppression ( $\geq 20$  mg prednisolon  $\geq 14$  dagar, okontrollerad AIDS, hematologisk malignitet).
8. Samtidig eller orelaterad infektion som kräver IV antibiotika  $> 7$  dagar efter randomisering.
9. Tidigare inkluderad i denna studie.
10. Inte kapabel att lämna informerat samtycke.

Planerad inläggning av VP-shunt eller kirurgi för att behandla duraskador är inte exklusionskriterier. Patienterna kommer att grupperas enligt:

- a) Bekräftad bakteriell hjärnabscess genom mikrobiologisk diagnostik av aspirerat eller exciderat abscessmaterial.

- b) Neurokirurgisk aspirering av pus eller excision av abscess men negativ mikrobiologisk diagnostik.
- c) Radiologi förenlig med hjärnabscess och positiv blododling eller påvisande av relevant patogen från en normalt steril lokal.
- d) Radiologi förenlig med hjärnabscess men inga neurokirurgiska diagnostiska procedurer genomförda och inga relevanta mikrobiologiska fynd.

## Intervention

Inkluderade patienter kommer att randomiseras till endera (a eller b):

- a) Interventionsgrupp. Behandling i fyra veckor med något av följande alternativ:
  - i. PO Amoxicillin 1g x 3 + PO metronidazol 400mg x 3
  - ii. PO moxifloxacin 400mg x 1 + PO metronidazol 400mg x 3
  - iii. PO linezolid 600mg x 2 + PO metronidazol 400mg x 3
  - iv. PO klindamycin 300mg x 3
- b) Kontrollgrupp. Behandling med fyra veckor med något av följande alternativ:
  - i. Ceftriaxon 4g x1 ELLER cefotaxim 3g x 3 + IV/PO metronidazol 400mg x 3
  - ii. Meropenem 2g x 3
  - iii. IV moxifloxacin 400mg x 1 + IV/PO metronidazol 400mg x 3
  - iv. IV klindamycin 600mg x 3

## Uppföljning under och efter behandling

Se bifogat



## ORAL SCHEDULE OF ASSESSMENT

	Enrollment	Randomisation/ Allocation Day 0								End of treatment <sup>1</sup>		Follow- up (Months)		
Day	-14 to day 0	0	7	14	21	28	35	42		X		3	6	12 <sup>3</sup>
Weeks			1	2	3	4	5	6		Week X <sup>2</sup>			Primary endpoint!	
Acceptable deviation from day			±1	±1	±1	±1	±1	±1				±14	±14	±14
<b>Eligibility and Baseline data</b>														
Eligibility screening (see check list)	X	(X)												
Informed consent	X <sup>4</sup>													
Baseline demographics (eCRF) <sup>5</sup>		X												
Baseline medical and social history		X												
Baseline medications		X												
Urine pregnancy test or other documentation of pregnancy status		X												
<b>Randomisation/Allocation<sup>6</sup></b>														

<sup>1</sup> End of treatment: when antibiotic treatment for brain abscess is completed.

<sup>2</sup> Antimicrobial treatment can be extended beyond 6 weeks by the treating physician. Weekly monitoring continues during the treatment.

<sup>3</sup> Can be replaced by telephone consultation.

<sup>4</sup> Upload in REDCap.

<sup>5</sup> Work sheet: print directly from REDCap or use copy in ISF index 2

<sup>6</sup> After 14 days or longer since definitive neurosurgical treatment og IV antibiotic therapy for brain abscess

OBS! Utskriven version kan vara ogiltig. Verifiera innehållet.

Blood test <sup>7</sup>		-1 to day 0											
Cranial imaging		-3 to day 0											
<b>STUDY PROCEDURES</b>													
Vital signs (eCRF) <sup>5,8</sup>	X	X											

	Enrollment	Randomisation/ Allocation Day 0								End of treatment <sup>1</sup>		Follow- up (Months)		
Day	-14 to day 0	0	7	14	21	28	35	42		X		3	6	12 <sup>3</sup>
Weeks			1	2	3	4	5	6		Week X <sup>2</sup>			Primary endpoint!	
Acceptable deviation from day			±1	±1	±1	±1	±1	±1				±14	±14	±14
<b>STUDY PROCEDURES</b>														
Clinical examination (eCRF) <sup>5</sup>	X <sup>9</sup>	X <sup>10</sup>	X <sup>11</sup>	X <sup>11</sup>	X <sup>11</sup>	X <sup>11</sup>	X <sup>11</sup>	X <sup>11</sup>		X <sup>11</sup>		X	X	(X)
Cranial imaging		X		X		X		X		X		X	X	
Morisky scores (ORAL arm) <sup>5</sup>			X	X	X	X	X	X		X				
E-GOS <sup>5</sup>										X		X	X	X
SF-36 <sup>5</sup> + EQ-5D-5L <sup>5</sup> +		X								X		X	X	X
MoCA <sup>5</sup>		X								X		X	X	(X)
<b>STUDY INTERVENTIONS</b>														

<sup>7</sup> C-reactive protein, B-leucocytes, B-thrombocytes, B-haemoglobin, P-creatinine, P-sodium, P-potassium, INR, bilirubin and P-alanin transaminase.

<sup>8</sup> Blood pressure, pulse, GCS, temperature

<sup>9</sup> Neurological examination incl history of fever, seizures, and syncopes.

<sup>10</sup> Neurological examination.

<sup>11</sup> Neurological status to determine new or worsening of neurological deficit.

OBS! Utskriven version kan vara ogiltig. Verifiera innehållet.

Study Drug Administration <sup>12</sup>		X <sup>13</sup>	X <sup>13</sup>	(X) <sup>13</sup>	(X) <sup>13</sup>	(X) <sup>13</sup>	(X) <sup>13</sup>	(X) <sup>13</sup>						
Blood tests <sup>7</sup>			X	X	X	X	X	X		X		X	X	
Screening for immunodeficiency (if consented) <sup>14</sup>		X											X	

<sup>12</sup> Remember to use your “Medicine log” and “Log of additional labelling of IMP”.

<sup>13</sup> As prescribed by treating physician.

<sup>14</sup> See SOP “Screening for Immunodeficiency” and upload in REDCap.

OBS! Utskriven version kan vara ogiltig. Verifiera innehållet.

All patients admitted at participating centres with brain abscess will be assessed for eligibility by the local study investigator or study nurse. Remember to keep a detailed log of screened patients (Index 6.2 in ISF). Sponsor will ask for a copy of the log every six months to assess reasons for excluding.

# Information om handlingen

**Handlingstyp:** Rutin

**Gäller för:** Verksamhet Infektion

**Innehållsansvar:** Daniel Bremell, (danbr2), Sektionschef

**Godkänd av:** Anna Grahn, (annpe88), Verksamhetschef

**Dokument-ID:** SU9784-44644612-49

**Version:** 4.0

**Giltig från:** 2025-08-12

**Giltig till:** 2027-08-12