

DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis

Veröffentlichter Artikel

1	Klinisches Bild	1
1.1	Klinische Situationen	2
1.2	Leitsymptome	2
1.3	Epidemiologie	2
1.4	Prognose	3
2	Diagnostik	3
2.1	Diagnosekriterien	3
2.2	Diagnostische Schritte	3
2.3	Differentialdiagnosen	4
3	Erreger	4
4	Therapie	4
4.1	Dosierungsempfehlungen antiinfektiver Therapien	5
4.2	Empirische Therapie	6
4.3	Erregerspezifische Therapie	6
5	Prophylaxe und Prävention	7
6	Weiterführende Literatur und Hilfestellungen	7
7	Anmerkungen der Redaktion	7
8	Quellen	7
8.1	Einzelnachweise	8

Abstract:

Wie bei anderen Katheterinfekten auch, wird ein Großteil durch Gram-positive Kokken verursacht, dabei spielen hauptsächlich *S. epidermidis*, aber auch *S. aureus* eine Rolle. *Enterobacterales* (überwiegend *Enterobacter spp.* und *Citrobacter spp.*) dürfen nicht außer Acht gelassen werden. Die Herausforderung der Behandlung ist, dass zumeist nur eine Ventrikulitis mit geringer meningealer Beteiligung vorliegt, so dass die Blut-Hirn-Schranke im Gegensatz zur Meningitis nicht durchlässig für Antiinfektiva wird. Dieser Aspekt muss bei der Auswahl und Dosis der Antiinfektiva berücksichtigt werden, um adäquate Wirkstoffkonzentrationen am Zielort zu erreichen.

Klinisches Bild

Die initialen Symptome sind unspezifisch und bestehen typischerweise aus Kopfschmerzen, Übelkeit, Lethargie bzw. Vigilanzminderung, Fieber, Meningismus und Photo- und Phonophobie. Je nach Katheterlage kommen neben einem möglichen Erythem und Verhärtung über dem Kathetersystem weitere Symptome hinzu:

Ventrikuloperitonealer (VP) Shunt

- Peritonitis
- Abdominalen Druckempfindlichkeit

Ventrikulopleuraler Shunt

- Pleuritis

Ventrikuloatrialer (VA) Shunt

- Bakteriämie
- Glomerulonephritis

Die Inzidenz von Shuntinfekten wird zwischen 5 und 41% angegeben, wobei die intraoperative Infektionsrate unter 4% beträgt.

Die Infektinzidenz von externen Liquorableitungen wird mit ca. 11 / 1000 Kathetertage angegeben, dabei liegt die Inzidenz bei Kathetern, die bis zu 7 Tagen liegen, bei ca. 20 / 1000d, bei einer Liegedauer zwischen 7 und 10 Tagen bei ca. 13 / 1000d und ab 10 Tagen Liegedauer bei 8 / 1000d^[1].

Klinische Situationen

DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis/Klinisches Bild/Klinische Situationen

Leitsymptome

Die initialen Symptome sind unspezifisch und bestehen typischerweise aus Kopfschmerzen, Übelkeit, Lethargie bzw. Vigilanzminderung, Fieber, Meningismus und Photo- und Phonophobie. Je nach Katheterlage kommen neben einem möglichen Erythem und Verhärtung über dem Kathetersystem weitere Symptome hinzu:

Ventrikuloperitonealer (VP) Shunt

- Peritonitis
- Abdominalen Druckempfindlichkeit

Ventrikulopleuraler Shunt

- Pleuritis

Ventrikuloatrialer (VA) Shunt

- Bakteriämie
- Glomerulonephritis

Epidemiologie

Die Inzidenz von Shuntinfekten wird zwischen 5 und 41% angegeben, wobei die intraoperative Infektionsrate unter 4% beträgt.

Die Infektinzidenz von externen Liquorableitungen wird mit ca. 11 / 1000 Kathetertage angegeben, dabei liegt die Inzidenz bei Kathetern, die bis zu 7 Tagen liegen, bei ca. 20 / 1000d, bei einer Liegedauer zwischen 7 und 10 Tagen bei ca. 13 / 1000d und ab 10 Tagen Liegedauer bei 8 / 1000d^[2].

Prognose

DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis/Klinisches Bild/Prognose

Diagnostik

Diagnosekriterien

Die Diagnose einer nosokomialen Ventrikulitis bzw. Meningitis ist schwierig ^[3]. Es gibt verschiedene Definitionen, die eine moderate Übereinstimmung aufweisen^[4]. Nachstehend ist die Definition des amerikanischen CDC (Center for Disease Control and Prevention) aufgeführt, die auch in der Leitlinie der IDSA (Infectious Diseases Society of America) verwendet wird^[3]. Die Diagnose wird gesichert durch eines der folgenden Kriterien

- Kultureller Nachweis von Erregern aus dem Liquor

ODER

- Zwei der folgenden Kriterien:
 - Fieber > 38,0°C oder Kopfschmerzen
 - Meningismus
 - Hirnnervensymptome
- Und eins der folgenden Kriterien:
 - Erhöhte Leukozytenzahl, erhöhter Proteingehalt und/oder erniedrigter Glucosegehalt im Liquor
 - Mikroskopischer Nachweis von Erregern im Liquor
 - Nachweis von Erregern im Blut
 - Positiver IgM-Antikörpertiter oder vierfacher IgG-Titeranstieg für Erreger in wiederholt entnommenen Serumproben

Diagnostische Schritte

Basisdiagnostik:

- Liquorkultur + Grampräparat
- Liquorstatus (Glucose, Laktat, Zellzahl, Granulozyten, Eiweiß)
- Katheterspitze zur mikrobiologischen Diagnostik (nur wenn ein V.a. einen Infekt besteht, nicht routinemäßig)

- Blutkulturen (insb. bei VA-Shunts)
- Bei ventrikuloperitonealen Shunts: Abdomen-Sonographie oder CT

Zusatzdiagnostik:

- MRT mit Gadolinium, FLAIR, T1- und DWI-Sequenzen
- Procalcitonin im Liquor
- Liquor multiplex-PCR (Panel: *H. influenzae*, *S. agalacticae*, *E. coli*, Meningokokken, *S. pneumoniae*, *L. monocytogenes*). Diese Erreger sind häufig bei ambulant aber nicht nosokomial erworbenen Infektionen.
- Beta-D-Glucan und Galaktomannan im Liquor bei V.a. eine Pilzinfektion
- Bebrütung der Liquorkulturen für mindestens 10d, um langsamwachsende Erreger, wie z.B. *Cutibacterium acnes*, nachweisen zu können

Differentialdiagnosen

- Hirnabszess
- Sub-/epidurale Empyeme

Erreger

(nach ^[5])

<i>S. epidermidis</i>	70%
<i>S. aureus</i>	10%
Gram-negative Stäbchen	15%
Anerobier	selten
<i>Candida spp.</i>	sehr selten

Legende: Häufigkeit verschiedener Erreger der nosokomialen Ventrikulitis

Therapie

Die Fokussanierung steht im Vordergrund, infizierte Kathetersysteme sollten entfernt werden. Begleitend erfolgt eine antibiotische Therapie, die zunächst hauptsächlich auf gram-positive Kokken zielt, begleitend sind Enterobacterales und *Pseudomonas spp.* zu erfassen. Es sollte bei Erregernachweis eine Deeskalation nach Antibiotogramm erfolgen. Die Therapiedauer beträgt i.d.R. 10-14 Tage.

Dosierungsempfehlungen antiinfektiver Therapien

Intravenöse Applikation ^{[6][7]}

Antibiotikum	Tagesdosis (Beispiel)	Bemerkung	Anpassung
Aztreonam	6-8g (3-4x 2g)		
Cefepim	6g (3x 2g)	CI, PI	
Cefotaxim	12g (6x 2g)		
Ceftazidim	6g (3x 2g)	CI, PI, TDM	
Ceftriaxon	4g (2x 2g)		
Ciprofloxacin	1200mg (3x 400mg)		
Flucloxacillin	12g (6x 2g)	TDM	
Fluconazol	800mg (1x tgl.)		
Fosfomycin	24g (3x 8g)		
Linezolid	1200mg (2x 600mg)	CI, TDM	
Liposomales Amphotericin B	2-5 mg/kg (1x tgl.)		
Meropenem	6g (3x 2g)	CI, PI, TDM	
Posaconazol	800mg (2x 400mg)	TDM	
Rifampicin	600-1200mg (1-2x tgl.)		
Vancomycin	30-60 mg/kg (2-4x tgl.)	CI, TDM	
Voriconazol	8 mg/kg (2x tgl.)	TDM	

Intrathekale Applikation ^{[6][8]}

Antibiotikum	Tagesdosis (1xtgl.)	Bemerkung
Gentamicin	4-10mg	
Tobramycin	5-10mg	
Amikacin	30mg	
Colistin	10mg	
Daptomycin	5-10mg	
Vancomycin	10-20mg	
Tigecyclin	1-10mg	
Caspofungin	5-10mg	

Empirische Therapie

DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis/Therapie/Empirische Therapie

Erregerspezifische Therapie

Erreger	Standardtherapie	Alternativtherapie
Enterobacterales (z.B. <i>Klebsiella</i> spp., <i>E. coli</i>)	Cefotaxim/Ceftriaxon	Cefepim, Meropenem, Ciprofloxacin
Enterobacterales mit induzierbaren AmpC-Betalactamasen (z.B. <i>Enterobacter cloacae</i>) oder ESBL-Bildner	Meropenem	Ciprofloxacin
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidim, Meropenem, Cefepim, ggf. jeweils in Kombination mit Fosfomycin/Colistin (nur bei nachgewiesener Multiresistenz, i.v.+i.t.)	Aztreonam oder Ciprofloxacin
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Meropenem	Colistin (i.v.+i.t.)
<i>Staphylococcus</i> spp. (Methicillinempfindlich)	Flucloxacillin ggf. PLUS Fosfomycin, Rifampicin oder Linezolid	Vancomycin
<i>Staphylococcus</i> spp. (Methicillinresistent)	Vancomycin ggf. PLUS Fosfomycin, Rifampicin oder Linezolid	Linezolid
<i>Candida</i> spp.	Liposomales Amphotericin B ggf. PLUS Flucytosin	Voriconazol, bei <i>C. albicans</i> : Fluconazol
<i>Aspergillus</i> spp.	Voriconazol	Liposomales Amphotericin B, Posaconazol

Bei Carbapenem-resistenten Gram-negativen Erregern sollte eine ergänzende intrathekale Therapie erfolgen. Für dieses Therapieregime konnte eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit gezeigt werden^[9]. Diese Erkenntnisse konnten noch nicht in die aktuellen Leitlinien aufgenommen werden.

Prophylaxe und Prävention

Es sollte im Rahmen der Kathetereinlage eine perioperative antibiotische Prophylaxe erfolgen. Eine postoperative Fortführung einer prophylaktischen antibiotischen Therapie scheint keinen Benefit zu haben und sollte unterbleiben^[10]. Die Verwendung von antimikrobiell beschichteten Kathetersystemen könnte vorteilhaft sein, wobei die Datenlage hierzu ambivalent ist.

Obwohl bei externen Liquorableitungen die Infektionsrate mit zunehmender Liegedauer ansteigt, geht ein elektiver Wechsel des Kathetersystems nicht mit einer geringeren Infektionsrate einher^[10]. Nicht mehr benötigte externe Liquorableitungen sollten frühzeitig entfernt werden^[10]. Des Weiteren erhöht eine häufige Liquorentnahme über das Kathetersystem die Infektionsrate, so dass die Probeabnahme auf das erforderliche Maß reduziert werden sollte^[11].

Weiterführende Literatur und Hilfestellungen

Eine Übersicht über die typische Penetration von Antiinfektiva über die Blut-Hirn-Schranke (mit/ohne meningeale Infektion) sowie pathophysiologische Grundlagen haben Nau et al. publiziert^{[12][13][14]}.

Anmerkungen der Redaktion

DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis/Anmerkungen der Redaktion

Quellen

1. Ambulant erworbene bakterielle (eitrige) Meningoenzephalitis im Erwachsenenalter, AWMF-Registernummer: 030/089 [<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-089.html>]
2. Beer R, Lackner P, Pfausler B, Schmutzhard E: Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. J Neurol 2008; 255(11):1617-1624
3. Karvouniaris M, Brotis AG, Tsiamalou P, Fountas KN: The Role of Intraventricular Antibiotics in the Treatment of Nosocomial Ventriculitis/Meningitis from Gram-Negative Pathogens: A Systematic Review and Meta-Analysis. World Neurosurg 2018; 120:e637-e650
4. Mader MM, Czorlich P, König C, Fuhrmann V, Kluge S, Westphal M, Grensemann J: Intrathecal penetration of meropenem and vancomycin administered by continuous infusion in patients suffering from ventriculitis-a retrospective analysis. Acta Neurochir (Wien) 2018; 160(11):2099-2105
5. Nau R, Seele J, Djukic M, Eiffert H: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in central nervous system infections. Curr Opin Infect Dis 2018; 31(1):57-68

6. Nau R, Blei C, Eiffert H: Intrathecal Antibacterial and Antifungal Therapies. Clin Microbiol Rev 2020; 33(3)
7. Nau R, Sorgel F, Eiffert H: Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. Clin Microbiol Rev 2010; 23(4):858-883
8. Nau R, Sorgel F, Prange HW: Pharmacokinetic optimisation of the treatment of bacterial central nervous system infections. Clin Pharmacokinet 1998; 35(3):223-246
9. Reyes MM, Munigala S, Church EL, Kulik TB, Keyrouz SG, Zipfel GJ, Warren DK: Comparing External Ventricular Drains-Related Ventriculitis Surveillance Definitions. Infect Control Hosp Epidemiol 2017; 38(5):574-579
10. Tangden T, Enblad P, Ullberg M, Sjolín J: Neurosurgical gram-negative bacillary ventriculitis and meningitis: a retrospective study evaluating the efficacy of intraventricular gentamicin therapy in 31 consecutive cases. Clin Infect Dis 2011; 52(11):1310-1316
11. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Michael Scheld W, van de Beek D, Bleck TP, Garton HJ, Zunt JR: 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. Clin Infect Dis 2017; 64: e34-e65

Einzelnachweise

1. ↑ Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Michael Scheld W, van de Beek D, Bleck TP, Garton HJ, Zunt JR. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. Clin Infect Dis 2017; 64: e34-e65
2. ↑ Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Michael Scheld W, van de Beek D, Bleck TP, Garton HJ, Zunt JR. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. Clin Infect Dis 2017; 64: e34-e65
3. ↑ ^{3,03,1} Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Michael Scheld W, van de Beek D, Bleck TP, Garton HJ, Zunt JR: 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. Clin Infect Dis 2017; 64: e34-e65
4. ↑ Reyes MM, Munigala S, Church EL, Kulik TB, Keyrouz SG, Zipfel GJ, Warren DK: Comparing External Ventricular Drains-Related Ventriculitis Surveillance Definitions. Infect Control Hosp Epidemiol 2017; 38(5):574-579
5. ↑ Beer R, Lackner P, Pfausler B, Schmutzhard E: Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. J Neurol 2008; 255(11):1617-1624
6. ↑ ^{6,06,1} Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Michael Scheld W, van de Beek D, Bleck TP, Garton HJ, Zunt JR: 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. Clin Infect Dis 2017; 64: e34-e65
7. ↑ Ambulant erworbene bakterielle (eitrige) Meningoenzephalitis im Erwachsenenalter, AWMF-Registernummer: 030/089 [<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-089.html>]
8. ↑ Nau R, Blei C, Eiffert H: Intrathecal Antibacterial and Antifungal Therapies. Clin Microbiol Rev 2020; 33(3)
9. ↑ Karvouniaris M, Brotis AG, Tsiamalou P, Fountas KN: The Role of Intraventricular Antibiotics in the Treatment of Nosocomial Ventriculitis/Meningitis from Gram-Negative Pathogens: A Systematic Review and Meta-Analysis. World Neurosurg 2018; 120:e637-e650
10. ↑ ^{10,010,110,2} Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Michael Scheld W, van de Beek D, Bleck TP, Garton HJ, Zunt JR: 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. Clin Infect Dis 2017; 64: e34-e65

11. ↑ Beer R, Lackner P, Pfausler B, Schmutzhard E: Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. *J Neurol* 2008; 255(11):1617-1624
12. ↑ Nau R, Seele J, Djukic M, Eiffert H: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in central nervous system infections. *Curr Opin Infect Dis* 2018; 31(1):57-68
13. ↑ Nau R, Sorgel F, Eiffert H: Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23(4):858-883
14. ↑ Nau R, Sorgel F, Prange HW: Pharmacokinetic optimisation of the treatment of bacterial central nervous system infections. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35(3):223-246