

Inhaltsverzeichnis

1. DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis	2
2. DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis/Abstract	11
3. DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis/Anmerkung der Redaktion	12
4. DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis/Diagnostik	14
5. DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis/Diagnostik/Diagnosekriterien	15
6. DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis/Diagnostik/Diagnostische Schritte	16
7. DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis/Diagnostik/Differentialdiagnosen	17
8. DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis/Erreger	18
9. DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis/Klinisches Bild	19
10. DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis/Klinisches Bild/Epidemiologie	20
11. DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis/Klinisches Bild/Leitsymptome	21
12. DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis/Prophylaxe und Prävention	22
13. DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis/Quellen	23
14. DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis/Therapie	24
15. DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis/Therapie/Erregerspezifische Therapie	26
16. DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis/Therapie/Kalkulierte Therapie	28
17. DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis/Vorbemerkung	29
18. DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis/Weiterführende Literatur und Hilfestellungen	30

DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis

Veröffentlichter Artikel

1	Klinisches Bild	2
1.1	Klinische Situationen	3
1.2	Leitsymptome	3
1.3	Epidemiologie	3
1.4	Prognose	4
2	Diagnostik	4
2.1	Diagnosekriterien	4
2.2	Diagnostische Schritte	4
2.3	Differentialdiagnosen	5
3	Erreger	5
4	Therapie	5
4.1	Dosierungsempfehlungen antiinfektiver Therapien	6
4.2	Empirische Therapie	7
4.3	Erregerspezifische Therapie	7
5	Prophylaxe und Prävention	8
6	Weiterführende Literatur und Hilfestellungen	8
7	Anmerkungen der Redaktion	8
8	Quellen	8
8.1	Einzelnachweise	9

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

DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis /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.

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

Anmerkung der Redaktion

Entscheidend bei der Behandlung einer Ventrikulitis ist, die antiinfektive Therapie an den Infektionsort, den Liquor cerebrospinalis, zu bringen. Aufgrund der meistens nur geringen meningealen Mitbeteiligung sind die Tight Junctions der Blut-Hirn-Schranke anders als bei einer Meningitis nicht eröffnet, so dass die antibiotische Penetration eingeschränkt ist. Für die Standardtherapie Meropenem/Vancomycin liegen zahlreiche Daten vor, dass die Penetration in den Liquor variabel ist und vielfach keine antibiotisch wirksamen Spiegel aufgebaut werden können^[1]. Umgangen werden kann die Blut-Hirn-Schranke durch eine direkte intrathekale Applikation der Antiinfektiva. Dieses Vorgehen wird stellenweise nur bei unzureichendem Ansprechen auf eine intravenöse Therapie empfohlen^[2] während andere Autor:innen es als wichtige Therapieoption ansehen^[3].

Es konnte gezeigt werden, dass die zusätzliche intrathekale (i.t.) Applikation von Gentamicin die relapse rate bei gram-negativer Ventrikulitis senkt^[4]. In einer Metanalyse, die die intrathekale (i.t.) Gabe von Antibiotika in Bezug auf die Mortalität untersuchte, konnte nur für Carbapenem-resistente Erreger eine Mortalitätsreduktion gezeigt werden^[5]. Liquorspiegel bei ausschließlicher intravenöser (i.v.) Applikation wurden nicht untersucht und es ist denkbar, dass ein Konzept, bei dem der Liquorspiegel die Zielgröße der Antibiotikadosis darstellt, einer zusätzlichen intrathekalen (i.t.) Applikation gleichwertig ist. Dieses sollte jedoch Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein.

Aus der Sicht des Autors sollte die kalkulierte Antibiose von Meropenem und Vancomycin um eine weitere Substanz oder intrathekalen (i.t.) Applikation ergänzt werden, um eine bakterizide Wirkung im Liquor sicherzustellen. Dieses kann z.B. Fosfomycin intravenös (i.v.) (Vorteil: Breites Wirkspektrum, Nachteil: Resistenzen bei KNS), Vancomycin intrathekal (i.t.) (Vorteil: Gute gram-positive Wirksamkeit, Nachteil: Keine gram-negative Wirksamkeit), Gentamicin intrathekal (i.t.) (Vorteil: breites Wirkspektrum, Nachteil: High-Level-Resistenzen bei KNS) oder Linezolid intravenös (i.v.) (Vorteil: Sehr gute Penetration, Nachteile: Nur gram-positive Wirksamkeit, nur bakteriostatisch) sein. Bei einer ergänzenden intrathekalen (i.t.) Applikation sollte berücksichtigt werden, dass jede Manipulation am Kathetersystem einen Keimeintrag bedingen kann^[6].

Aus diesen Gründen wird aktuell in der Institution des Autors neben Meropenem und Vancomycin eine ergänzende Therapie mit Fosfomycin intravenös (i.v.) durchgeführt, die in Abhängigkeit des Erregers, den erreichten Meropenem und Vancomycin Liquorspiegeln und des Resistogramms ggf. auf Gentamicin intrathekal (i.t.) oder Vancomycin intrathekal (i.t.) umgestellt wird. Des Weiteren erfolgt routinemäßig ein therapeutisches Drugmonitoring aus Serum und Liquor, um subtherapeutische Antiinfektivkonzentrationen frühzeitig erkennen zu können. Dieses Konzept fußt jedoch überwiegend auf theoretischen Überlegungen und ist bisher nicht prospektiv randomisiert evaluiert worden. Anzumerken ist, dass aufgrund des kraniokaudal gerichteten Liquorflusses keine lumbale intrathekale (i.t.) Applikation erfolgen sollte, da hierdurch keine adäquaten Spiegel im Ventrikelsystem aufzubauen sind.

1. ↑ 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
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. ↑ Ambulant erworbene bakterielle (eitrige) Meningoenzephalitis im Erwachsenenalter, AWMF-Registernummer: 030/089 [<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-089.html>]
4. ↑ Tangden T, Enblad P, Ullberg M, Sjölin 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
5. ↑ 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
6. ↑ Beer R, Lackner P, Pfausler B, Schmutzhard E: Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. *J Neurol* 2008; 255(11):1617-1624

DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis /Diagnostik

DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis /Diagnostik/Diagnosekriterien

Die Diagnose einer nosokomialen Ventrikulitis bzw. Meningitis ist schwierig ^[1]. Es gibt verschiedene Definitionen, die eine moderate Übereinstimmung aufweisen^[2]. 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^[1]. 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

↑ ^{1,01,1} 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

↑ 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

DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis /Diagnostik/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

DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis /Diagnostik/Differentialdiagnosen

- Hirnabszess
- Sub-/epidurale Empyeme

DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis /Erreger

(nach ^[1])

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

Legende: Häufigkeit verschiedener Erreger der nosokomialen Ventrikulitis

1. ↑ Beer R, Lackner P, Pfausler B, Schmutzhard E: Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. J Neurol 2008; 255(11):1617-1624

DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis /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].

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

DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis /Klinisches Bild/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^[1].

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

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

DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis /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 ^[1]. 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^[1]. Nicht mehr benötigte externe Liquorableitungen sollten frühzeitig entfernt werden^[1]. Des Weiteren erhöht eine häufige Liquorentnahme über das Kathetersystem die Infektionsrate, so dass die Probeabnahme auf das erforderliche Maß reduziert werden sollte^[2].

1. ↑ ^{1,01,11,2} 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
2. ↑ Beer R, Lackner P, Pfausler B, Schmutzhard E: Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. J Neurol 2008; 255(11):1617-1624

DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis /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, Konig 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

DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis /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 Antibiogramm erfolgen. Die Therapiedauer beträgt i.d.R. 10-14 Tage.

Dosierungsempfehlungen antiinfektiver Therapien

Intravenöse Applikation ^{[1][2]}

Antibiotikum	Tagesdosis (Beispiel)	Bemerkun g	Anpassun g
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 ^{[1][3]}

Antibiotiku m	Tagesdosis (1xtgl.)	Bemerkun g
Gentamicin	4-10mg	

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

- ↑ ^{1,01,1} 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
- ↑ Ambulant erworbene bakterielle (eitrige) Meningoenzephalitis im Erwachsenenalter, AWMF-Registernummer: 030/089 [<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-089.html>]
- ↑ Nau R, Blei C, Eiffert H: Intrathecal Antibacterial and Antifungal Therapies. Clin Microbiol Rev 2020; 33(3)

DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis /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 ^[1]. Diese Erkenntnisse konnten noch nicht in die aktuellen Leitlinien aufgenommen werden.

1. ↑ 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

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

Kalkulierte Therapie^{[1][2]}

Vancomycin PLUS Meropenem

Alternative zum Meropenem: Ceftazidim oder Cefepim (in Anlehnung an das lokale in-vitro-Resistenzmuster). Cephalosporine penetrieren nicht-entzündlich veränderte Meningen relativ schlecht, daher empfehlen die Autor:innen bei empirischer Anwendung dieser Substanzen: Anwendung einer höheren Loading dose und ein TDM. (im Falle eines operativen Zugangs durch Schleimhäute PLUS Metronidazol)

Alternative Vancomycin: Linezolid (cave: bakteriostatisch)

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. ↑ Ambulant erworbene bakterielle (eitrige) Meningoenzephalitis im Erwachsenenalter, AWMF-Registernummer: 030/089 [<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-089.html>]

DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis /Vorbemerkung

Die nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis ist Device-assoziiert oder tritt postoperativ auf. Typischerweise sind Liquorkathetersysteme, wie externe Liquordrainagen (externe Ventrikeldrainagen und Lumbaldrainagen) oder implantierte Systeme (z.B. ventrikuloperitoneale Shunts oder Ommaya /Rickham-Reservoirsysteme), betroffen.

DGI:ZNS-Infektionen/Nosokomiale Ventrikulitis und Meningitis /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^{[1][2][3]}.

1. ↑ 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
2. ↑ 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
3. ↑ Nau R, Sorgel F, Prange HW: Pharmacokinetic optimisation of the treatment of bacterial central nervous system infections. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35(3):223-246