

"Infezioni DVE-correlate. Esperienza della 2a U.O. Anestesia e Rianimazione"

INDICE

Parte generale - LA DERIVAZIONE VENTRICOLARE ESTERNA

- 1-Indicazioni
- 2-Procedura
- 3-Complicanze
- 4-Infezioni
 - diagnosi
 - etiologia
 - prevenzione
 - terapia

Studio clinico – LA NOSTRA ESPERIENZA

LA DERIVAZIONE VENTRICOLARE ESTERNA

La derivazione ventricolare esterna (DVE) è un presidio diagnostico e terapeutico indispensabile nelle unità di terapia intensiva neurochirurgiche e in rianimazione, necessario alla valutazione della pressione intracranica e al drenaggio del liquor.

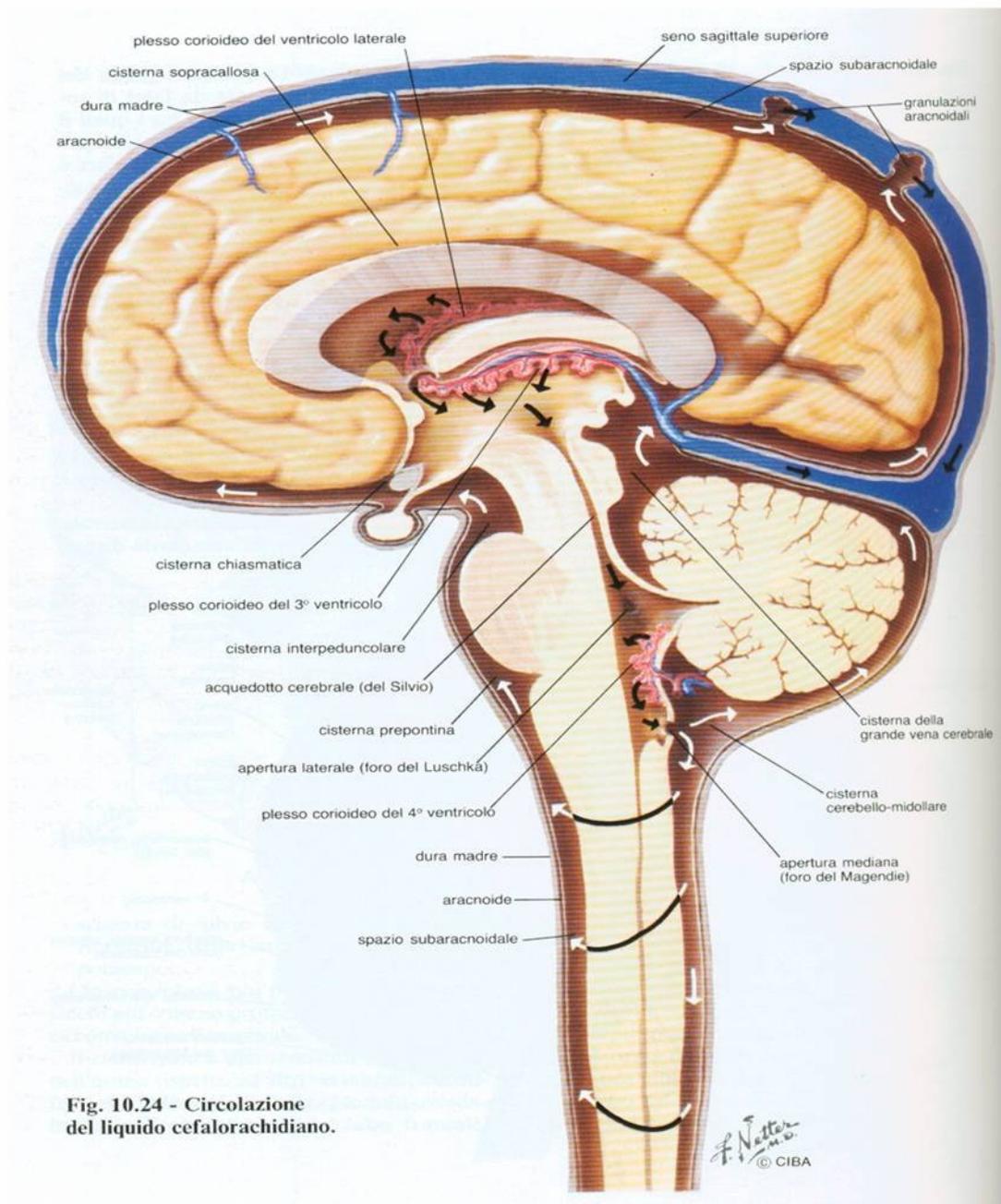
Il presidio può anche essere utilizzato per la somministrazione intratecale di una varietà di farmaci.

1- INDICAZIONI

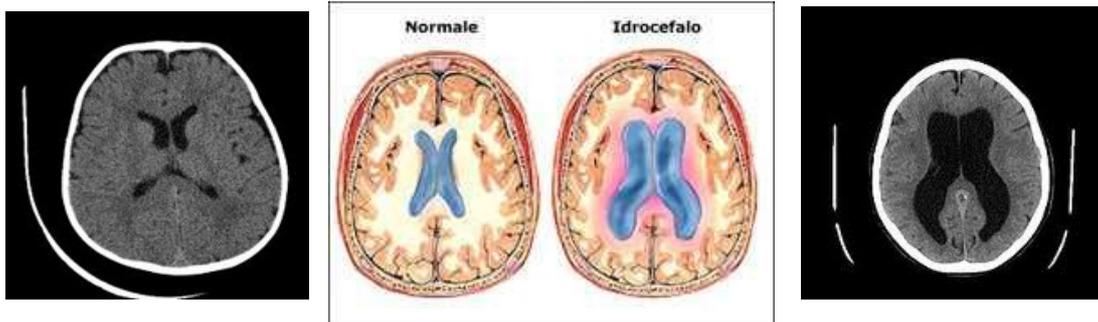
L'indicazioni al posizionamento della derivazione ventricolare esterna è la prevenzione e il trattamento di idrocefalo ostruttivo, comune complicanza di emorragie subaracnoidee da rottura di aneurismi cerebrali e malformazioni arterovenose, neoplasie della fossa cranica posteriore, neoplasie ventricolari, traumi cranici e idrocefalo primitivo. [2]

Indicazioni al posizionamento di DVE	Idrocefalo ostruttivo	<ul style="list-style-type: none">- ESA- emorragia intracerebrale- neoplasia FCP- neoplasia ventricolari- trauma cranico
	Idrocefalo primitivo	

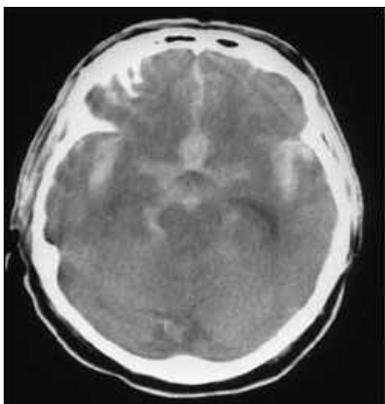
Il posizionamento della derivazione ventricolare esterna, permettendo il deflusso liquorale e riducendo la pressione intracranica determina una riduzione della morbilità e della mortalità di questi pazienti.



Il sistema liquorale e la sua circolazione



Ventricoli laterali in condizioni normali e in caso di idrocefalo



Emorragia subaracnoidea
da rottura di aneurisma cerebrale



Emorragia
intraparenchimale



Neoplasia della fossa cranica posteriore
(neurinoma VIII)

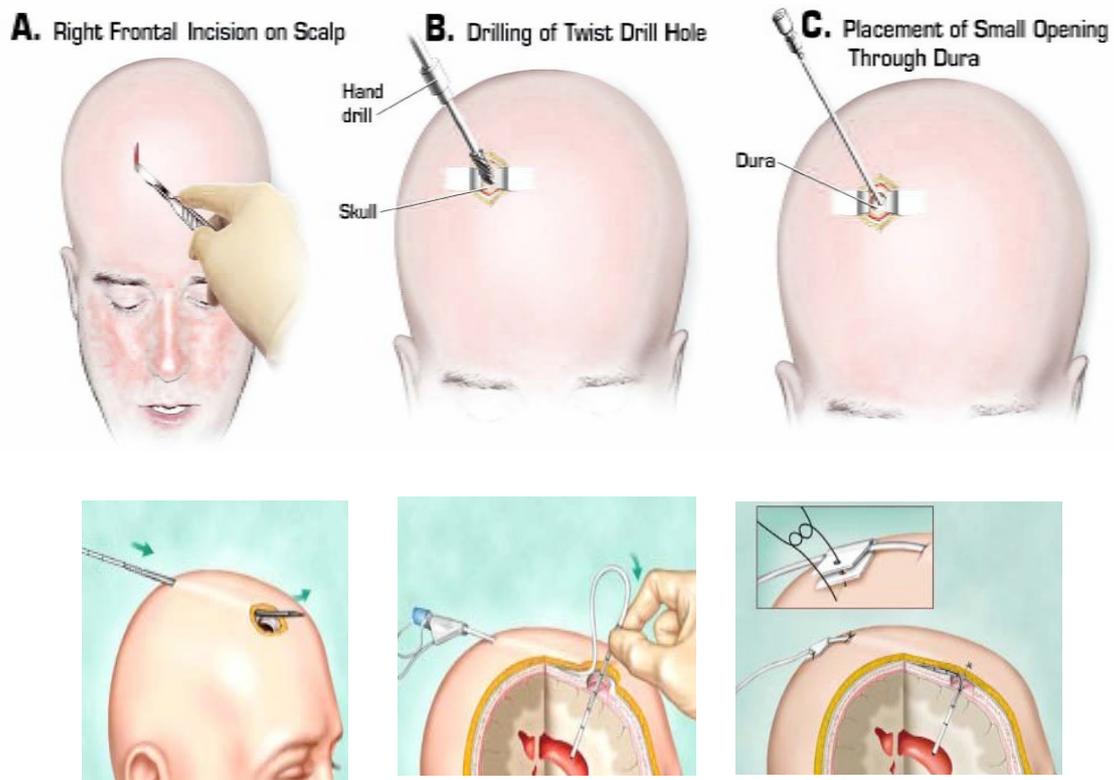
2-PROCEDURA

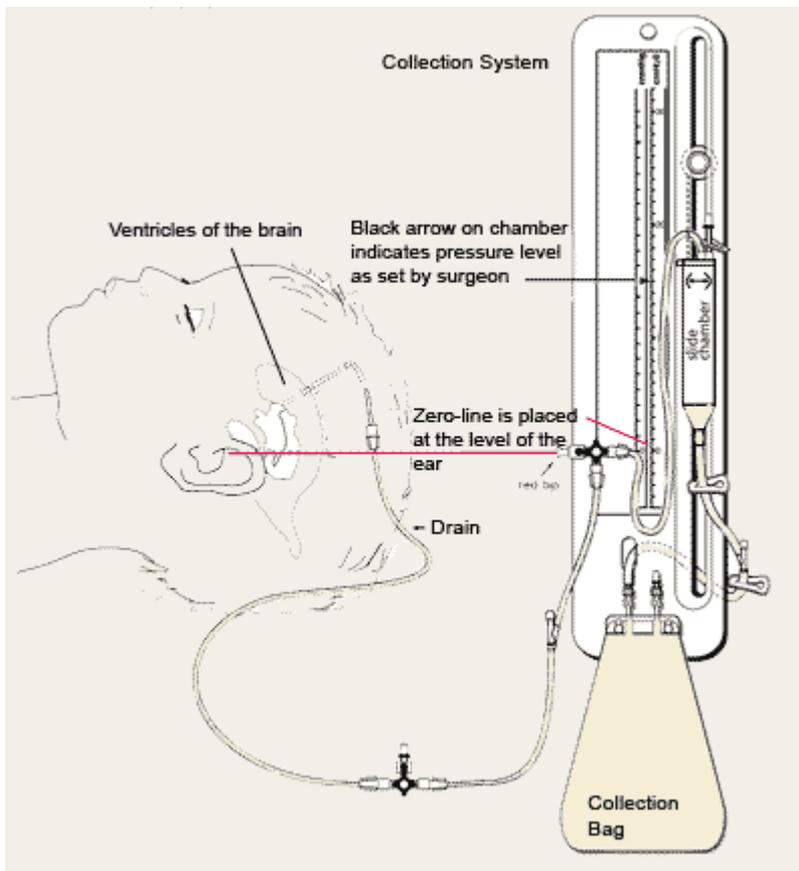
La prima puntura ventricolare viene eseguita da Walter Dandy nel 1918, da allora sono state descritte numerose tecniche chirurgiche e metodi di posizionamento di dispositivi esterni per ventricolostomia.

Il posizionamento del dispositivo non si basa su tecniche di neuroimaging ma segue marker anatomici tipici.

Procedura standardizzata di inserimento del catetere di derivazione ventricolare esterna: paziente in posizione supina con la testa elevata circa 20°, preparato con rasatura e disinfezione locale. La sede anatomica è quella descritta come punto di Kocher, a 11-12 cm dal nasion e 2 cm dalla coronale a destra o a sinistra a seconda del ventricolo scelto, preferibilmente il destro. Viene eseguita una incisione cutanea seguita da trapanatura dell'osso frontale con esposizione della dura. Viene eseguita una piccola apertura della dura madre per procedere con l'inserimento del catetere fino al corno frontale del ventricolo laterale per circa 55-60 mm.

Il catetere viene tunnellizzato per circa 4-6 cm, suturato alla cute e medicato. Viene quindi raccordato con un sistema di deflusso a circuito chiuso.[7]





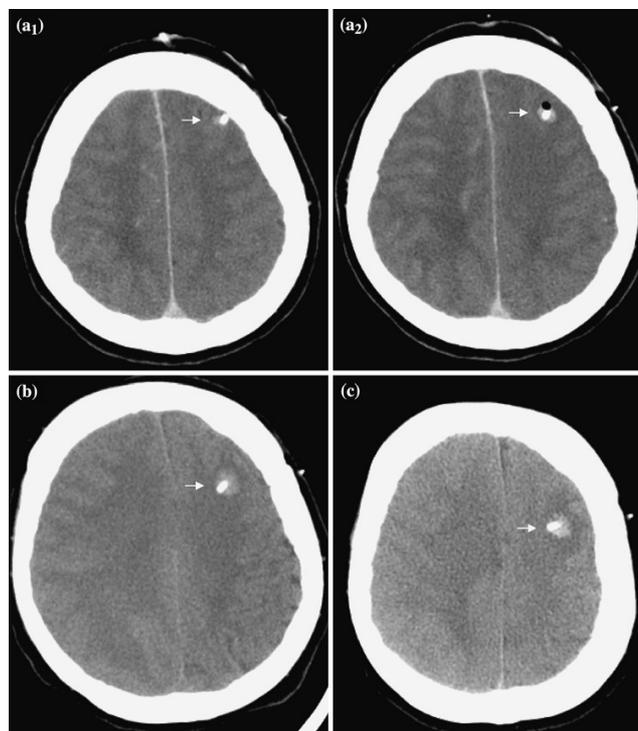
Il sistema DVE è costituito da:

- catetere intracranico di silicone
- deflussore esterno
- rubinetto a tre vie per monitoraggio PIC
- rubinetto per prelievo/iniezioni
- camera di gocciolamento graduata
- asta di fissaggio graduata (mmHg/cmH₂O)
- sacca di raccolta graduata

3- COMPLICANZE

Le complicanze che fanno seguito al posizionamento di una derivazione ventricolare esterna sono:

- sanguinamento (fattori di rischio aggiuntivi sono coagulopatie e ripetuti tentativi)
- infezioni
- malfunzionamento



Immagini TC di sanguinamento dopo posizionamento di DVE

Le infezioni sono la più frequente complicanza che può verificarsi in un paziente portatore di DVE.[7]

4- INFEZIONI

Il tasso di infezioni nosocomiali è correlata alla complessità del paziente e alla presenza di dispositivi invasivi. [8]

L'incidenza delle infezioni DVE-correlate riportata in letteratura varia tra 2% a oltre il 20% con una predominanza di batteri gram positivi, soprattutto stafilococchi [2-4,8-10,20], anche se studi recenti riportano un incremento delle infezioni da gram-negativi [21,24]. Le maggiori complicanze del drenaggio esterno liquorale sono date dalla contaminazione del presidio e conseguente infezione retrograda risultante in ventricolomeningite, encefalite, ascesso cerebrale, empiema subdurale e sepsi sistemica. Lo sviluppo di ventricolite DVE-correlata è gravata da un tasso di mortalità di circa il 18%, ma nettamente superiore in caso di infezione sostenuta da batteri gram-negativi[21].

Infezione della cute e tessuti molli
Ventricolite - Meningite
Ascesso cerebrale
Empiema subdurale
Osteomielite
Sepsi sistemica secondaria
Endocardite

<i>Complicanze infettive dei drenaggi ventricolari esterni in letteratura.</i>	Autore	N° pazienti	% infezioni
	Rebuck (2000)	215	7,4
	Roitberg (2001)	103	1
	Lyke (2001)	157	7
	Pfisterer (2003)	130	16,2
	Anderson (2004)	63	1,5
	Park (2004)	595	8,6
	Korinek (2005)	306	8,5
	Bota (2005)	638	9,1
	Sloffer (2005)	100	4
	Dasic (2006)	95	22,1
	Lo (2007)	199	10,6
	Kabarla (2008)	346	13
	Hoefnagel (2008)	228	23,2
	Ngo (2009)	66	9,4
	Saladino (2009)	138	3,3
	Ehtisham (2009)	29	0
Scheithauer (2009)	1333	8,6	

Fattori che aumentano incidenza di infezioni:

- ESA
- trauma con frattura cranica
- craniotomia
- tecnica di inserimento
- manipolazione del sistema
- permanenza > 5 giorni
- luogo di posizionamento
- altre infezioni sistemiche

Fattori che riducono incidenza di infezioni:

- tecnica inserimento (asepsi, tunnellizzazione)
- cura punto di inserzione
- monitoraggio con sistema chiuso
- minima manipolazione

Diagnosi

La diagnosi di infezione liquorale DVE-correlata deve essere distinta dalla semplice contaminazione. La colonizzazione del catetere è definita da multiple colture liquorali positive accompagnate da determinate caratteristiche del liquor come riassunto di seguito.

Caratteristiche diagnostiche di infezione DVE-correlata

Parametri di laboratorio:
<ul style="list-style-type: none">- ipoglicorrachia (glicorrachia/glicemia < 0,5)- iperproteinorrachia- pleiocitosi liquorale (>5 cellule/dl)- 1 o più colture liquorali positive
Segni clinici:
<ul style="list-style-type: none">- febbre >38°C- meningismo- riduzione del livello di coscienza/interessamento nervi cranici

La tempistica della diagnosi è fondamentale per l'outcome dei pazienti delle neuroranimazioni. Tuttavia è utile ricordare come in questi pazienti i sintomi succitati possano essere presenti al di là del processo infettivo ad esempio in caso di emorragie intracraniche o trauma cranico. Inoltre questi pazienti spesso presentano una sindrome da risposta infiammatoria sistemica con rialzo dei livelli di globuli bianchi e PCR.

E' stato dimostrato come la procalcitonina sia di ausilio alla diagnosi di ventricolite batterica.[9]

Etiologia

Tra gli agenti etiologici più frequentemente identificati, la letteratura riporta soprattutto cocchi gram positivi come *Stafilococcus epidermidis* e *Stafilococcus aureus* che riguardano circa i due terzi delle ventricolomeningiti da DVE.

I più comuni gram negativi isolati sono *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas aeruginosa*, in alcuni casi *Acinetobacter baumannii*. Le infezioni fungine sono riportate in letteratura come rare. [10]

Agenti etiologici delle ventricolomeningiti DVE-correlate [8,9,16]

<i>Stafilococcus epidermidis</i>	50-70%
<i>Stafilococcus aureus</i>	10-25%
Altri:	<20%
- gram negativi	15%
- anaerobi	rari
- miceti	molto rari

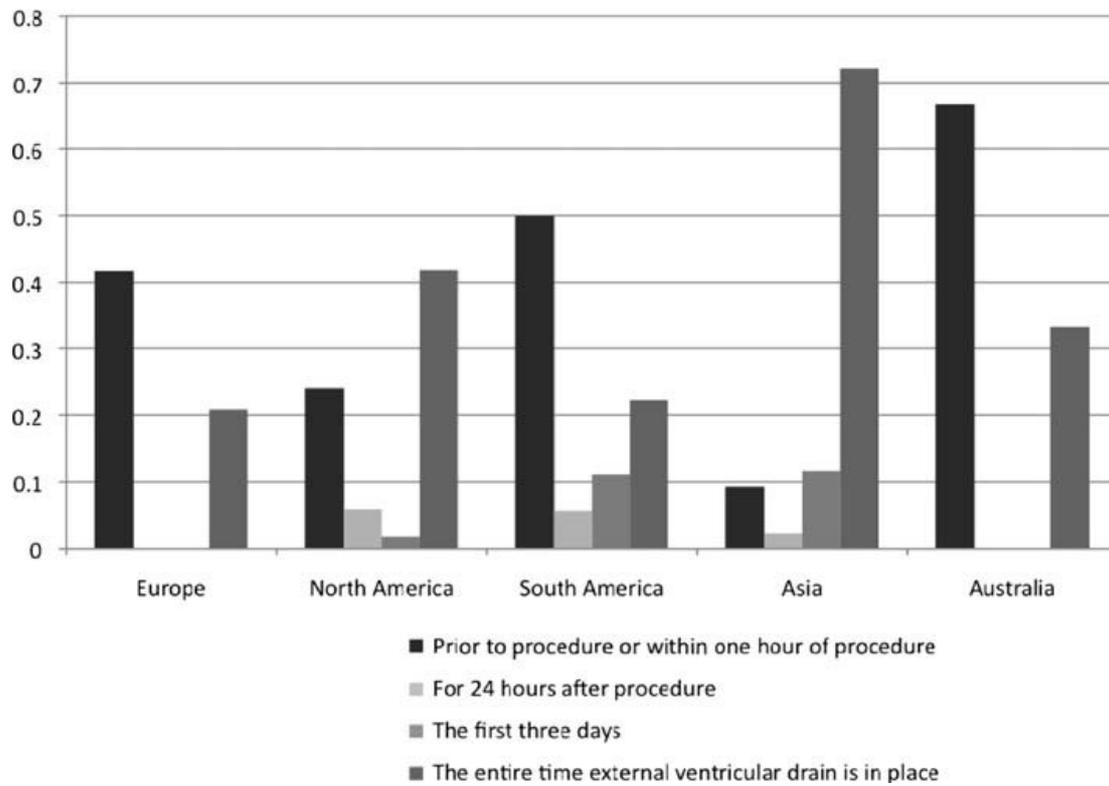
Prevenzione

Il razionale della profilassi antibiotica nella prevenzione delle infezioni del SNC deriva dall'alta morbilità e dall'aumento della degenza nei pazienti che sviluppano ventricolite. [4] Tuttavia l'efficacia della profilassi nel ridurre le infezioni nosocomiali DVE-correlate è secondo molti studi sovrastimata, predisponendo invece i pazienti a infezioni da patogeni multiresistenti gravate da un alto tasso di mortalità.[9-11]

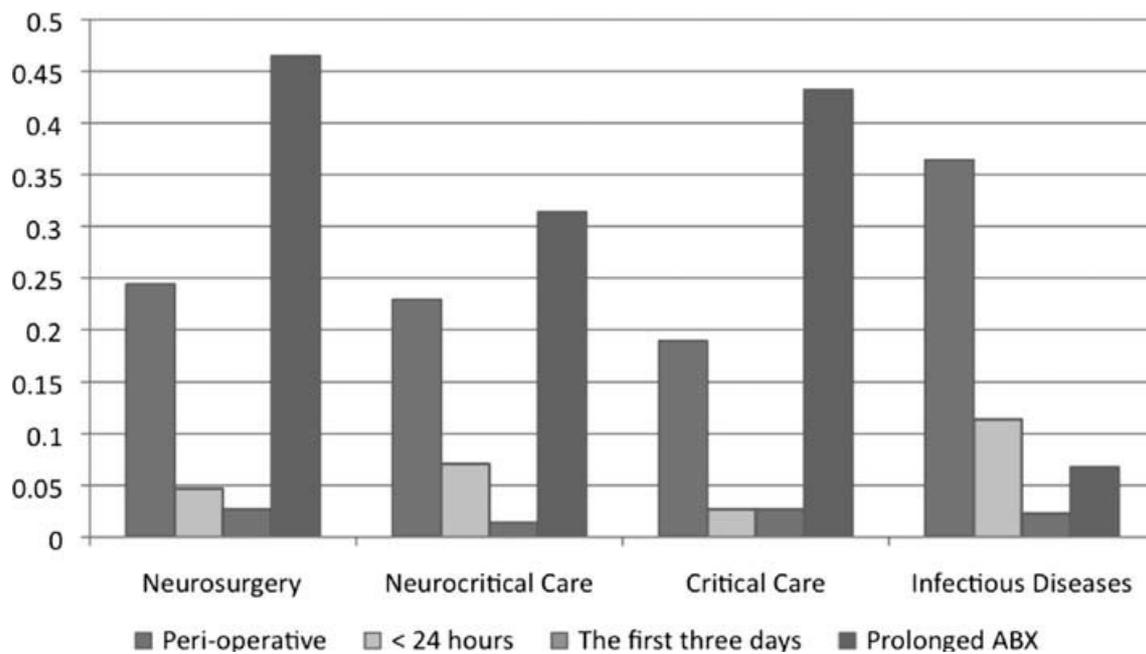
Un recente studio nordamericano [4] che ha raccolto dati provenienti da tutti i continenti tramite i database dei membri della Neurocritical Care Society, ha mostrato come l'utilizzo dell'antibiotico-profilassi dopo posizionamento di DVE sia conflittuale e contraddittorio, tanto da rendere difficile razionalizzarne l'utilizzo nella pratica clinica.

Il grafico seguente mostra la varietà con cui viene somministrata la profilassi antibiotica, evidenziando come il Nord America e l'Asia utilizzino più frequentemente una profilassi prolungata per tutta la durata del posizionamento del DVE, mentre Europa, Australia e Sud America utilizzino più frequentemente una somministrazione perioperatoria, ossia precedente la procedura od entro 1h dalla stessa.

Antibiotico-profilassi nei diversi continenti. [4]



Somministrazione della profilassi antibiotica nelle diverse specialità [4]



Il grafico precedente mostra le diverse branche che hanno contatto con il presidio e la varietà con cui viene amministrata la somministrazione della profilassi antibiotica. Da notare come la maggior parte degli specialisti in malattie infettive raccomandi una breve antibiotico profilassi, probabilmente per la maggior sensibilità al problema della induzione della multiresistenza.

Negli ultimi anni l'attenzione si è focalizzata sul tema della prevenzione, analizzando anche l'utilizzo di DVE medicati, impregnati cioè di antibiotico (rifampicina e clindamicina). Numerosi studi hanno evidenziato l'effettiva riduzione dell'incidenza di infezioni associate all'utilizzo di questi cateteri ma rimangono dei dubbi circa la loro capacità di selezionare batteri multiresistenti. [5,6,16,22]

Una nuova opzione, anch'essa in corso di studio, è rappresentata da cateteri impregnati con particelle di argento.[9]

Per quanto riguarda la sostituzione routinaria del DVE, sono disponibili dati che non dimostrano una riduzione significativa dell'incidenza di infezioni correlate al presidio, non è pertanto raccomandata. [13,16,19]

Anche l'esecuzione routinaria di colture liquorali non è indicata in quanto possibile via di contaminazione.[17-19]

Durata del drenaggio e infezioni

Controversie riguardano anche il possibile legame tra durata del DVE e incidenza di infezione.

Alcuni studi dimostrano la relazione tra la durata della cateterizzazione con il tasso di infezioni [10,19,23,25], in particolare per cateterizzazione oltre i 5 giorni [19] e oltre i 10 giorni [23,25].

La conclusione di molti studi è che quindi il DVE può essere lasciato in sede per un lungo periodo di tempo, ammesso che il posizionamento e il successivo nursing sia eseguito con meticolosa cura igienica e che manipolazioni, disconnessioni e prelievi inappropriati siano evitati. [8,17]

Terapia

In tutte le infezioni nosocomiali una tardiva terapia antibiotica è stato dimostrato essere dannosa come una terapia antibiotica inadeguata, con un incremento della mortalità e della morbilità dei pazienti. Una inadeguata terapia è anche associata a fenomeni di antibiotico-resistenza.

L'approccio terapeutico alle ventricolomeningite correlate al DVE deve tener conto degli agenti microbiologici implicati, della natura delle patologie sottostanti, dello stato immunologico. Il farmaco scelto deve essere in grado di superare la barriera ematoencefalica anche se il processo infiammatorio generalmente facilita il farmaco ad oltrepassarla. [9]

Sfortunatamente una terapia per le infezioni nosocomiali DVE-correlate non è ancora stata standardizzata.

Data la maggior implicazione di cocchi gram positivi in particolar modo di Stafilococchi, una adeguata terapia iniziale è data da un agente antistafilococcico con una buona penetrazione liquorale come rifampicina o fosfomicina con una cefalosporina. In caso di sospetto o di una alta incidenza di gram positivi multiresistenti (come MRSA e MRSE), è altamente consigliata la sostituzione con il glicopeptide vancomicina. La penetrazione liquorale della vancomicina è però scarsa quando somministrata per via endovenosa, è infatti anche utilizzata per istillazione ventricolare diretta. Nelle ventricoliti e nelle meningiti da gram-positivi sono stati utilizzati con successo anche altri antibiotici come fosfomicina, linezolid e daptomicina.[9]

Poichè i pazienti critici sono spesso soggetti ad alto rischio di infezioni da gram-negativi, come *Pseudomonas* e *Acinetobacter* spp, una terapia empirica iniziale dovrebbe includere una cefalosporina con attività antipseudomonas o un carbapenemico, finchè il risultato della coltura e relativo antibiogramma non consentano di ottimizzare la terapia.

Tra i carbapenemi il meropenem è l'agente di scelta nelle infezioni del SNC, dato che la combinazione di imipenem e cilastatina è stata associata a neurotossicità.

In caso di ventricolite fulminante da gram-negativi possono essere utilizzati aminoglicosidi (es. amikacina) per via intratecale.[12]

Per il trattamento delle infezioni fungine del SNC è controverso l'utilizzo delle echinocandine (es. caspofungina) mentre sono una opzione per le infezioni suscettibili il voriconazolo e la amfotericina B (utilizzabile per via endovenosa o intratecale).[12]

Il passaggio ad una terapia mirata deve avvenire non appena disponibili i dati microbiologici colturali, in caso di infezione persistente nonostante una terapia adeguata è utile la rimozione del DVE.

Riassumendo, una ventricolo-meningite DVE-correlata deve essere considerata nel paziente portatore del presidio che sviluppi segni e sintomi di infezione associati a segni di infezione liquorale come pleiocitosi, progressiva riduzione della glicorrachia con una riduzione del rapporto glicorrachia/glicemia.

La gestione prevede decisioni riguardanti la sostituzione del catetere ventricolare, il tipo, la via di somministrazione della terapia antibiotica e la sua durata, in base all'agente sospettato e alle sue caratteristiche di resistenza.[9]

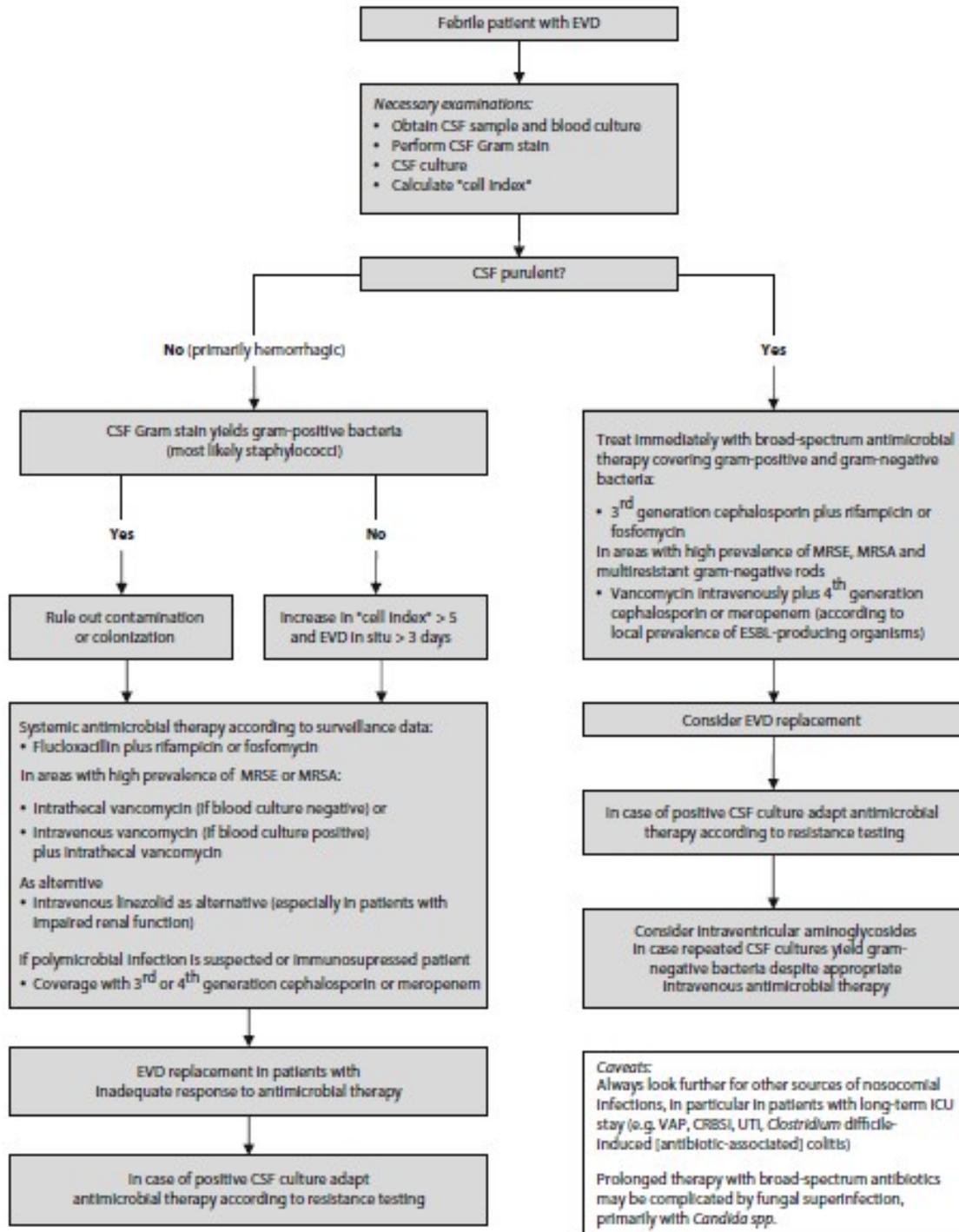
Per quanto riguarda la durata della terapia antibiotica, molti suggeriscono di prostrarla per 10-14 giorni, mentre altri suggeriscono una durata minore (5-7 giorni), e comunque fino all'ottenimento di ripetute colture negative.

Secondo diversi studi la decisione sulla rimozione del DVE è legata al tipo di microrganismo implicato nell'infezione. [9,14,15]

In caso di infezioni da Stafilococchi coagulasi-negativi è spesso sufficiente un trattamento glicopeptidico senza la necessità di sostituzione del DVE, mentre in caso di isolamento di Stafilocco aureus la rimozione rende più rapida la risposta alla terapia e riduce il rischio di ricaduta, come è stato osservato anche per i cateteri intravascolari.

Nelle ventricoliti da gram-negativi è fortemente raccomandata la rimozione/sostituzione del DVE insieme ad una appropriata terapia antibiotica per almeno 1-2 settimane, in quanto queste infezioni sono associate ad un alto rischio di ricaduta. Lo stesso dicasi per le infezioni fungine, nelle quali la terapia mirata deve essere proseguita per almeno 2 settimane dall'ultima coltura positiva. [9]

Algoritmo per la gestione delle infezioni DVE-correlate.[9]



BIBLIOGRAFIA

1. Friedman WA, Vries JK. Percutaneous tunnel ventriculostomy. *J Neurosurg.* 1980;53:662-5.
2. Pfisterer W, Muhlbauer M, Czech T et al. Early diagnosis of external ventricular drainage infection: result of a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiat.* 2003;74:929-932.
3. Dasic D, Hann SJ, Bojanic S et al. External ventricular drain infectio: the effect of a strict protocol on infection rates and review of the literature. *Brit J Neurosurgery.* Oct 2006;20(5):296-300.
4. McCarthy PJ, Patil S, Conrad S et al. International and Specialty Trends in the Use of Prophylactic Antibiotics to Prevent Infectious Complications after Insertion of External Ventricular Drainage Devices. *Neurocritical Care* (2010) 12:220-224
5. Bayston R, Ashraf W, Fisher L. Prevention of infection in neurosurgery: role of “antimicrobial” catheters. *J Hosp Infect.* 2007;65(Suppl 2):39–42
6. Wong GK, Poon WS, Ng SC et al. The impact of ventricular catheter impregnated with antimicrobial agents on infections in patients with ventricular catheter: interim report. *Acta Neurochir Suppl.* 2008;102:53–5.
7. Ehtisham A, Taylor S, Bayless L. Placement of External Ventricular Drains and Intracranial Pressure Monitors by Neurointensivists. *Neurocrit Care* (2009) 10:241–247
8. Scheithauer S, Burgel U, Ryang YM et al. Prospective surveillance of drain associated meningitis/ventriculitis in a neurosurgery and neurological intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1381–1385
9. Beer R, Lackner P, Pfausler B. Et al. Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. *J Neurol* (2008) 255:1617–1624
10. Lozier AP, Sciacca RR, Romagnoli MF et al. Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurgery* (2002) 51:170–181
11. Lu CH, Huang CR, Chang WN et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults: the epidemiology, timing of appropriate antimicrobial therapy, and prognostic factors. *Clin Neurol Neurosurg* (2002) 104:352–358
12. Ziai WC, Lewin JJ. Advances in the management of central nervous system infections in the ICU. *Crit Care Clin* (2006) 22:661–694
13. DJ, Rosenfeld JV, Brecknell JE External ventricular drain infections are

- independent of drain duration: an argument against elective revision. *J Neurosurg* (2007) 106:378–383
14. Beer R, Engelhardt KW, Pfausler B et al. Pharmacokinetics of intravenous linezolid in cerebrospinal fluid and plasma in neuro intensive care patients with staphylococcal ventriculitis associated with external ventricular drains. *Antimicrob Agents Chemother* (2007) 51:379–382
 15. Pfausler B, Spiss H, Beer R et al. Treatment of staphylococcal ventriculitis associated with external cerebrospinal fluid drains: a prospective randomized trial of intravenous compared with intraventricular vancomycin therapy. *J Neurosurg* (2003) 98:1040–1044
 16. Babu MA, Patel R, Marsh WR et al. Strategies to Decrease the Risk of Ventricular Catheter Infections: A Review of the Evidence. *Neurocrit Care* (2012) 16:194–202
 17. Korinek AM, Reina M, Boch AL et al. Prevention of external ventricular drain – related ventriculitis. *Acta Neurochir (Wien)* (2005) 147: 39–46
 18. Hader WJ, Steinbok P. The value of routine cultures of the cerebrospinal fluid in patients with external ventricular drains. *Neurosurgery* (2000) 46: 1149–1153; discussion 1153–1155
 19. Mayhall CG, Archer NH, Lamb VA et al. Ventriculostomy-related infections. A prospective epidemiologic study. *N Engl J Med* (1984) 310: 553–559
 20. Hoefnagel D, Dammers R, Ter Laak-Poort MP et al. Risk factors for infections related to external ventricular drainage. *Acta Neurochir (Wien)* (2008) 150: 209–214
 21. Lyke KE, Obasanjo OO, Williams MA et al. Ventriculitis Complicating Use of Intraventricular Catheters in Adult Neurosurgical Patients. *Clinical Infectious Diseases* 2001;33:2028-2033.
 22. Govender ST et al. Evaluation of an antibiotic-impregnated shunt system for the treatment of hydrocephalus. *J Neurosurg* 2003;99:831-83.
 23. Joon-Hyung Kim, Desai NS, Ricci J et al. Factors Contributing to Ventriculostomy Infection. *World Neurosurgery* (2011) (article in press)
 24. Arabi Y, Memish ZA, Balkhy HH, Francis C, Ferayan A, Al Shimemeri A, Almuneef MA: Ventriculostomy-associated infections: incidence and risk factors. *Am J Infect Control* 33:137-143, 2005.
 25. Holloway KL, Barnes T, Choi S et al: Ventriculostomy infections: the effect of monitoring duration and catheter exchange in 584 patients. *J Neurosurg* 85:419-424, 1996.