

UMC St Radboud

VPD en VAD infecties bij kinderen & volwassenen

Erik van Lindert, Michiel van der Flier, Eva Kolwijck, Jaap ten Oever
Neurochirurgie, Kinderinfectiologie, Medische Microbiologie, Interne
Geneeskunde

Mei 2015

Doelstelling

Een uniforme, eenduidige en op multidisciplinaire consensus berustende protocollaire behandeling van infecties van of bij intern liquorafleidende drains.

Achtergrond

In de postoperatieve fase is de meest voorkomende complicaties bij ventriculoperitoneale (VPD) en ventriculoatriale (VAD) drains een infectie met frequenties in de literatuur van 1-30%, gemiddeld rond de 10%. Eén op de vijf kinderen met een drain zal vroeg of laat een draingerelateerde infectie krijgen.¹⁶ Voor de behandeling van deze draingerelateerde infecties bestaan nauwelijks gerandomiseerde studies, is er geen evidence voor welke behandeling dan ook, maar is er wel altijd een redelijke consensus geweest, dat een geïnfecteerde drain verwijderd dient te worden, overbrugd door een externe ventrikeldrain (EVD) met vervolgens een nieuwe drainplaatsing. Deze behandeling behoeft dientengevolge minstens twee extra operaties, minstens twee weken antibiotische behandeling, een langdurige opname en immobilisatie van de patiënt bij de EVD. De kosten van een draingerelateerde infectie worden geschat in West-Europa op €30.000 tot €40.000.

Bij de multidisciplinaire behandeling van een draingerelateerde infectie delen alle betrokken disciplines dezelfde intentie van een goed behandelresultaat voor de patiënt, maar er bestaat verschil van inzicht hoe dit doel te bereiken. Vanuit infectiologisch en microbiologisch standpunt staat een effectieve antimicrobiële behandeling, met verwijdering van gecontamineerd vreemd lichaam en bewaking van resistentie-ontwikkeling op de voorgrond. De neurochirurg daarentegen legt het accent op de risico's van deze behandeling (diverse operaties met potentiële risico's, het risico van de EVD met electrolytstoornissen, immobilisatie en overdrainage met tot gevolg subdurale hematomen en hygromen) en probeert deze te beperken. Het gevolg is een wederkerende discussie bij elke patiënt over de optimale behandeling van de draingerelateerde infectie, mn. ten aanzien van chirurgische interventie. Het doel van dit protocol is daarom beide doelstellingen (optimale infectiologische behandeling bij minimale belasting) samen te voegen tot een uniform, eenduidig en op consensus gebaseerde behandeling van de draingerelateerde infectie.

De beste behandeling van de draingerelateerde infectie is de preventie er van. Reeds in 2004 werd een drainprotocol (KWINT-document) in de neurochirurgie van het Radboudumc ingevoerd, nadat was aangetoond, dat een dergelijk protocol de kans op een draingerelateerde infectie verlaagt. Per april 2012 is dit protocol aangescherpt met de toepassing van intrathecaal vancomycine peroperatief. Hierdoor is het draingerelateerde infectiepercentage van 8.1% vóór 2012 teruggebracht naar 4.4% sindsdien (volwassenen 7,3 naar 2.7%, kinderen 9.0 naar 6.7%, n=273 patiënten). Bij 135 drainoperaties per jaar (nieuwe implantaties en revisies tezamen, 60 kinderen, 75 volwassenen) zullen we 5-6 draingerelateerde infecties per jaar zien (3-4 kinderen, 2 volwassenen).

Overwegingen

1. De meest frequente oorzaak van liquordrain gerelateerde infecties bij kinderen is peri-operatieve contaminatie.^{1,2}
2. De meest frequente verwekker is een coagulase negatieve stafylokok (CoNS).³⁻⁵
3. De penetratie van antibiotica in de liquor is afhankelijk van de mate waarin de hersenvliezen zijn ontstoken.^{6,7}
4. M.b.t. intrathecale toediening van antibiotica is er geen duidelijke consensus in de literatuur. Mocht besloten worden tot intrathecale antibiotische therapie dan dient bij voorkeur een externe ventriculaire drain (EVD) aanwezig te zijn of een reservoir met toegang tot de ventrikels.
5. Kort na neurochirurgische ingreep (<48 uur) is kans op CZS infectie met *S. aureus* groter dan met CoNS. Daarom wordt in dit geval empirisch gekozen voor flucloxacilline i.p.v. vancomycine.
6. De kans op re-infectie na draingerelateerde infectie bedraagt 15%, ook bij 2-stage shuntverwijdering.¹⁷ Er is geen significant verschil m.b.t. de kans op re-infectie tussen de verschillende chirurgische en conservatieve strategieën bij de behandeling van draingerelateerde infecties overall.¹⁷
7. Duur van hospitalisatie is wezenlijk korter bij de conservatieve behandeling.¹⁷
8. Bij *S. aureus* heeft alleen antibiotische behandeling geen zin. Naast antibiotische therapie dient neurochirurgische interventie m.b.t. de drain plaats te vinden (VPD vervangen of verwijderen met achterlaten EVD).^{4, 8, 9}
9. Alleen antibiotische behandeling is wel een optie CoNS.¹⁴ In dat geval is intrathecale therapie wel een vereiste en dient ook rifampicine toegevoegd te worden i.v.m. bewezen activiteit op de biofilm op de katheters. Linezolid kent een hoge biologische beschikbaarheid en een zeer goede penetratie in liquor (>90% van de bloedspiegel) en kan tevens de biofilm van CoNS afbreken en kan daarom fungeren als reservemedicatie indien er sprake is van rifampicineresistentie, maar is geen eerste keus.¹⁹
10. Late draingerelateerde infecties, niet in directe relatie tot de operatieve ingreep, zoals meningitis t.g.v. *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, of *N. meningitidis* kunnen vaak ook conservatief behandeld worden.^{10,22} Als zodanig behandelen.
11. Bij een flegmoneuze ontsteking in het drainverloop dient de drain verwijderd te worden.
12. Bij een *shunt-gerelateerde peritonitis of een sepsis / bacteriëmie* bij een atriale katheter, dient deze distale katheter verwijderd te worden. Hierbij kan overwogen worden de proximale katheter en klep *in situ* te laten, aangezien dat een veiligere situatie oplevert dan een EVD en de mogelijkheid biedt tot mobilisatie van de patiënt, totdat kweken van de liquor bekend zijn.
13. Een niet-shunt gerelateerde acute peritonitis is geen indicatie voor shuntverwijdering, ook niet bij geïndiceerde abdominale chirurgie.¹⁸
14. Indien bij een eerder gecontamineerde drain gekozen wordt voor het verwijderen en direct terugplaatsen van een nieuwe drain (omdat externalisatie een te groot risico wordt geacht te zijn), nadat de liquor steriel is geworden, kan overwogen worden voor de nieuwe drain een Bactiseal katheter (geïmpregneerd met clindamycine/rifampicine) te kiezen (beleid Berlijn kinderneurochirurgie, geen evidence, hooguit bij uitzondering op indicatie).

Diagnostiek

1. Kliniek: ziek/niet ziek, ABC en neurologische beoordeling.
2. Is er een (ander) focus voor de koorts? Anamnese en lichamelijk onderzoek (peritonitis?). Daarna aanvullend onderzoek: leukocyten met differentiatie, CRP, urinesediment en X-thorax. Daarna kweken op geleide van de differentiaal diagnose: bloed, urine, faeces (viraal), keelwat/neusspoelsel (viraal) en liquor (zie hieronder).
3. Indien geen focus: beeldvorming VP drain (traject), d.w.z. X-draintraject en eventueel MRI hydrocephalus fast of CT cerebrum (alleen zinvol indien tevens verdenking draindysfunctie?)

Empirische behandeling van patiënten met koorts en VPD/VAD in situ.

1. Indien geen focus: afname liquor uit VPD reservoir door neurochirurg voor chemie, gram preparaat en kweek; indien geen reservoir of dry tap, dan volgt een lumbaalpunctie.
2. Uitslag liquorchemie:
 - a. Afwijkend en klinisch zieke patiënt: Vancomycine i.t. (of flucloxacilline i.v. indien OK < 48 uur) + ceftazidime i.v..
 - b. Afwijkend en klinisch niet zieke patiënt: Vancomycine i.t..
 - c. Normale liquorchemie en klinisch zieke patiënt: Zoek naar ander focus. O.b.v. symptomen en aanvullende diagnostiek empirisch antibiotica starten.
 - d. Normale liquorchemie en klinisch niet zieke patiënt: Geen antibiotica, liquorkweek afwachten.
3. Beoordeling liquorchemie bij drain *in situ* is afhankelijk van onderliggende pathologie, zoals bloeding, tumor, eerdere meningitis. Patiënten met een VPD infectie (van neonat tot 16 jarige) hebben significant meer leukocyten (neutrofiële granulocyten) en eiwit en minder glucose in hun liquor dan patiënten met een draindysfunctie (Tabel 1).¹¹ Daarnaast blijken neonaten met een intraventriculaire drain significant meer erythrocyten en eiwit en minder glucose in hun liquor te hebben zonder dat er sprake is van een CZS infectie (Tabel 2).¹²

Tabel 1. Liquorchemie in patiënten met VPD infectie of draindysfunctie.¹¹

Parameter	Mean ± SD (range)		P waarde
	Patiënten met VPD infectie	Patiënten met VPD dysfunctie	
WBC/mm ³	496 ± 1020 (15 – 4230)	20 ± 121 (0 – 1212)	<0,05
Neurofielen (%)	68 ± 26 (2 – 98)	5 ± 10 (0 – 45)	<0,05
Lymfocyten (%)	24 ± 16 (2 – 74)	15 ± 29 (0 – 85)	
Eosinofielen (%)	1 ± 2 (0 – 8)	5 ± 9 (0 – 40)	<0,05
Eiwit (mg/dl)	387 ± 820 (30 – 2800)	28 ± 6 (15 – 66)	<0,05
Glucose (mg/dl)	33 ± 21 (8 – 71)	67 ± 15 (22 – 90)	<0,05

Tabel 2. Liquorchemie in neonaten met en zonder intraventriculaire drain en negatieve liquorkweek.¹²

Parameter	Mediaan (P25, P75)		P waarde
	Neonaten met intraventriculaire drain	Neonaten zonder intraventriculaire drain	
WBC/mm ³	10 (3 – 57)	6 (2 – 16)	0,06
RBC/mm ³	620 (27 – 4120)	155 (8,5 – 2190)	<0,05
Eiwit (mg/dl)	179 (85 – 326)	115 (85 – 155)	<0,001
Glucose (mg/dl)	27,5 (13,5 – 38)	49 (42 – 58)	<0,001
Eo's/mm ³	4 (2 – 7)	2 (1 – 3)	<0,001

Gerichte antibiotische therapie

1. Versmallen o.b.v. verwekker, gevoeligheid: zie flowchart.
2. Duur, toedieningsroute en herplaatsing drain: zie flowchart
3. Beleid m.b.t. diverse klinische situaties (zie ook flowcharts)
 - a. Klinisch zieke patiënt en distale VPD infectie (roodheid en zwelling langs het distale traject en/of beeld van peritonitis): drain verwijderen of externaliseren vanaf klep (indien niet meningeaal geprikkeld), liquorkweken afnemen van reservoir.
 - b. Draingerelateerde infectie tezamen met draindysfunctie (hoge intracranieële druk): drain verwijderen en plaatsen EVD of externaliseren vanaf klep.
 - c. VAD en sepsis/bacteriëmie/klepvegetaties: drain verwijderen en plaatsen EVD/externaliseren vanaf klep (indien niet meningeaal geprikkeld)
 - d. Indien a,b en c niet van toepassing zijn, kan in eerste instantie na het afnemen van liquorkweken gestart worden met antibiotische therapie (incl. vancomycine intrathecaal), waarbij de drain in situ wordt gelaten tot de verwekker bekend is. Bij verwekkers anders dan rifampicine gevoelige *CoNS/P. acnes*, *S. pneumoniae*, *H. Influenzae* en *N. meningitidis* volgt drainverwijdering en EVD-plaatsing (zie flowchart). Indien er een relatieve contra-indicatie voor EVD bestaat (zeer incidenteel), kan overwogen worden antibiotisch te behandelen totdat de kweken negatief zijn, om dan de geïnfecteerde drain te verwijderen en meteen een nieuwe drain te plaatsen (bij voorkeur een Bactiseal).
 - e. Indien geïndiceerd kan na beoogd staken antibiotische therapie direct een nieuwe VPD geplaatst worden. Afname van liquorkweken na staken antibiotische therapie heeft geen zin.¹⁵

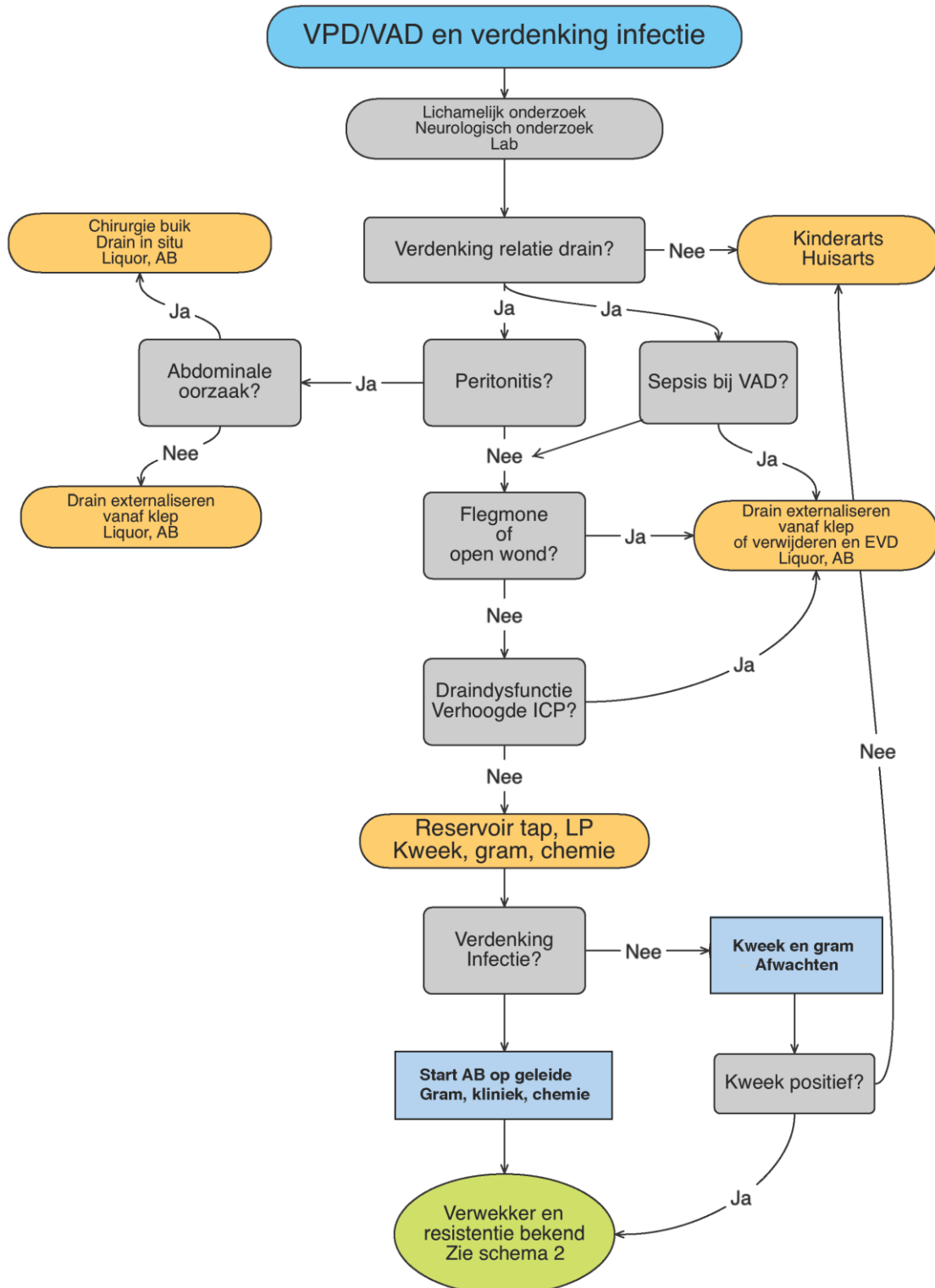
Reference list

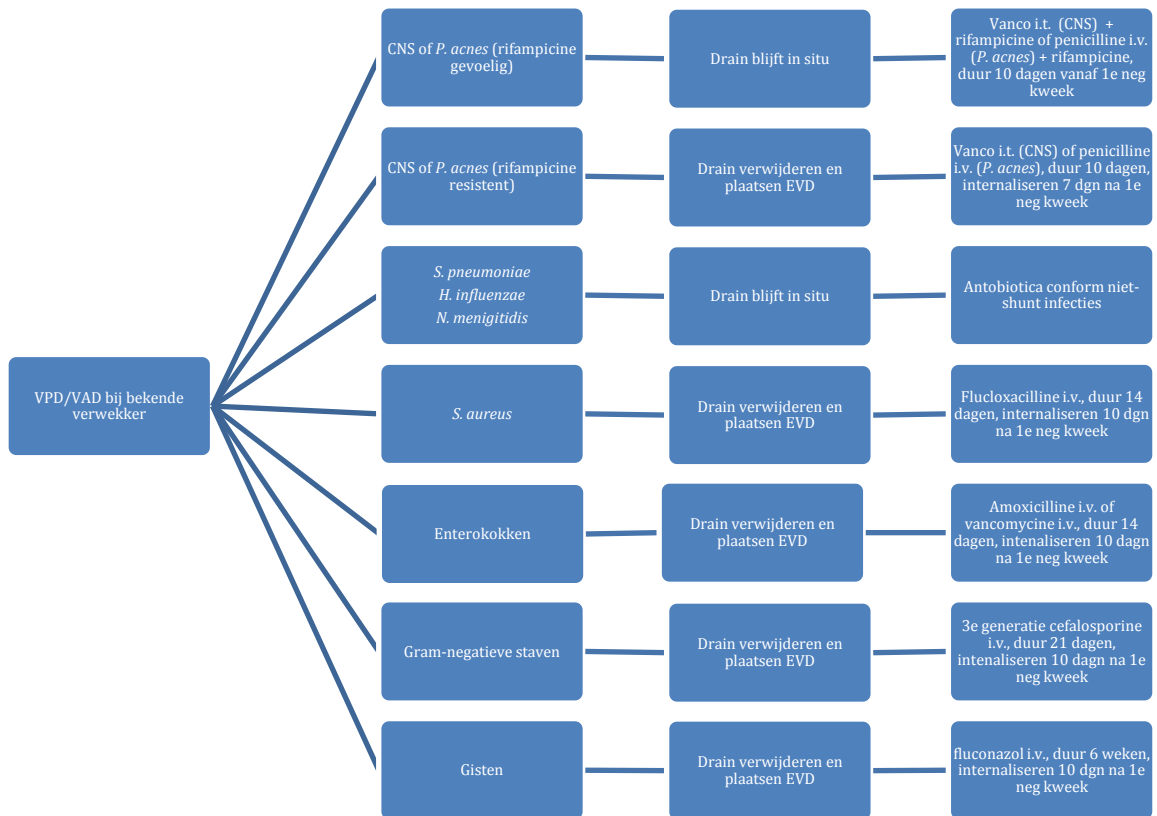
- (1) Vinchon M, Dhellemmes P. Cerebrospinal fluid shunt infection: risk factors and long-term follow-up. *Childs Nerv Syst* 2006 Jul;22(7):692-7.

- (2) Anderson EJ, Yogev R. A rational approach to the management of ventricular shunt infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005 Jun;24(6):557-8.
- (3) Vinchon M, Dhellemmes P. Cerebrospinal fluid shunt infection: risk factors and long-term follow-up. *Childs Nerv Syst* 2006 Jul;22(7):692-7.
- (4) Sacar S, Turgut H, Toprak S, Cirak B, Coskun E, Yilmaz O, et al. A retrospective study of central nervous system shunt infections diagnosed in a university hospital during a 4-year period. *BMC Infect Dis* 2006;6:43.
- (5) Pfausler B, Spiss H, Beer R, Kampl A, Engelhardt K, Schober M, 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 May;98(5):1040-4.
- (6) Hawley HB, Gump DW. Vancomycin therapy of bacterial meningitis. *Am J Dis Child* 1973 Aug;126(2):261-4.
- (7) Pfausler B, Spiss H, Beer R, Kampl A, Engelhardt K, Schober M, 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 May;98(5):1040-4.
- (8) Vinchon M, Dhellemmes P. Cerebrospinal fluid shunt infection: risk factors and long-term follow-up. *Childs Nerv Syst* 2006 Jul;22(7):692-7.
- (9) Schreffler RT, Schreffler AJ, Wittler RR. Treatment of cerebrospinal fluid shunt infections: a decision analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2002 Jul;21(7):632-6.
- (10) Anderson EJ, Yogev R. A rational approach to the management of ventricular shunt infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005 Jun;24(6):557-8.
- (11) Lan CC, Wong TT, Chen SJ, Liang ML, Tang RB. Early diagnosis of ventriculoperitoneal shunt infections and malfunctions in children with hydrocephalus. *J Microbiol Immunol Infect* 2003 Mar;36(1):47-50.
- (12) Lenfestey RW, Smith PB, Moody MA, Clark RH, Cotten CM, Seed PC, et al. Predictive value of cerebrospinal fluid parameters in neonates with intraventricular drainage devices. *J Neurosurg* 2007 Sep;107(3 Suppl):209-12.
- (13) Anderson EJ, Yogev R. A rational approach to the management of ventricular shunt infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005 Jun;24(6):557-8.
- (14) Brown EM, Edwards RJ, Pople IK. Conservative management of patients with cerebrospinal fluid shunt infections. *Neurosurgery* 2006 Apr;58(4):657-65.
- (15) Anderson EJ, Yogev R. A rational approach to the management of ventricular shunt infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005 Jun;24(6):557-8.
- (16) Simon TD, Whitlock KB, Riva-Chambrin J, et al. Revision surgeries are associated with significant increased risk of subsequent cerebrospinal fluid shunt infection. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:551-556.

- (17) Simon TD, Hall M, Dean JM, et al. Reinfection following initial cerebrospinal fluid shunt infection. *J Neurosurg Ped* 6: 277-285, 2010.
- (18) Dalfino JC, Adamo MA, Gandhi RH, et al. Conservative management of ventriculoperitoneal shunts in the setting of abdominal and pelvic infections. *J Neurosurg Ped* 9: 69-72, 2012.
- (19) Bayston R, Ullas G, Ashraf W. Action of linezolid or vancomycin on biofilms in ventriculoperitoneal shunt in vitro. *Antimicrobiol Agents Chemother* 56(6):2842-2845, 2012.
- (20) Yilmaz A, Dalgic N, Müslüman M, et al. Linezolid treatment of shunt-related cerebrospinal fluid infections in children. *J Neurosurg Pediatrics* 5:443-448, 2010.
- (21) Castro P, Soriano A, Escrich C, et al. Linezoli treatment of ventriculoperitoneal shunt infection without implant removal. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 24: 603-606, 2005.
- (22) Shurtleff DB, Loeser JD, Avellino AM, et al. Haemophilus influenzae and Streptococcus pneumoniae infections in children with cerebrospinal fluid shunts. *Pediatr Neurosurg* 2009;45:276-80.

Zoektermen: shunt, liquor, infectie, VPD, VAD, ventriculoperitoneale drain, draininfectie, liquordraininfectie, shuntgerelateerde infectie, draingerelateerde infectie.

Schema 1. Procedure bij verdenking infectie bij VPD/VAD

Schema 2. Behandeling bij bekende verwekker.**Empirische therapie**

Vancomycine 1dd20mg i.t. (vervangen door flucloxacilline indien < 48 uur na operatie)

Ceftazidime 3dd2000mg i.v. (indien acute presentatie en klinisch ziek)

Dosering (volwassenen)

Amoxicilline 12g/24 uur i.v.

Flucloxacilline 12g/24 uur i.v.

Fluconazol 800mg opladen, daarna 1dd400mg i.v. (evt p.o.)

Penicilline 24ME/24 uur i.v. (*P. acnes*)

Rifampicine 2dd600mg p.o.

Vancomycine (intrathecaal) 1dd20mg i.t.

Vancomycine (intravenous) 3dd 10mg/kg i.v. op geleide van spiegelbepalingen (amoxicilline-resistente enterokokken)

Voor kinder-doseringen wordt verwezen naar het kinderformularium

(<http://www.kinderformularium.nl/>)

Kweekbeleid

Een vervolgekweek afnemen op dag 1, 3, 5 etc.

Kweeknegatief (en lage verdenking)

Stop therapie als de kweek afgenomen voor start empirische antibiotica na 72 uur nog negatief is.