



Szpitalne bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Diederik van de Beek, MD, PhD, James M. Drake, MB, BCh, Allan R. Tunkel, MD, PhD

The Department of Neurology,
Center of Infection and
Immunity Amsterdam,
Academic Medical Center,
University of Amsterdam,
Amsterdam (D.B.), the Division
of Neurosurgery, Department
of Surgery, Hospital for Sick
Children, University of Toronto,
Toronto (J.M.D.) i the
Department of Medicine,
Monmouth Medical Center,
Long Branch, NJ (A.R.T.).

Adres do korespondencji:

Dr. van de Beek
The Department of Neurology,
Center of Infection and
Immunity Amsterdam
(CINIMA), Academic
Medical Center, University
of Amsterdam, P.O. Box 22660,
1100 DD Amsterdam, the
Netherlands

e-mail: d.vandebeek@amc.uva.nl.

N Engl J Med 2010; 362: 146-54

Neurologia po Dyplomie
2010; 5 (4): 84-92

Szpitalne bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych może być skutkiem inwazyjnych procedur terapeutycznych (np. kraniotomii, umieszczenia wewnętrznych lub zewnętrznych cewników komorowych, nakłucia lędźwiowego, dokanalowego podawania leków lub znieczulenia rdzeniowego), powikłanych urazów głowy oraz w rzadkich przypadkach zakażenia przetrzutowego u pacjentów z bakterią będącą konsekwencją infekcji szpitalnej. W przeciwieństwie do przypadków pozaszpitalnych, szpitalne zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych są wywoływane przez inne mikroorganizmy, a u podłoża choroby leżą różne mechanizmy patogenetyczne (ryc. 1).

Epidemiologia i patogenez

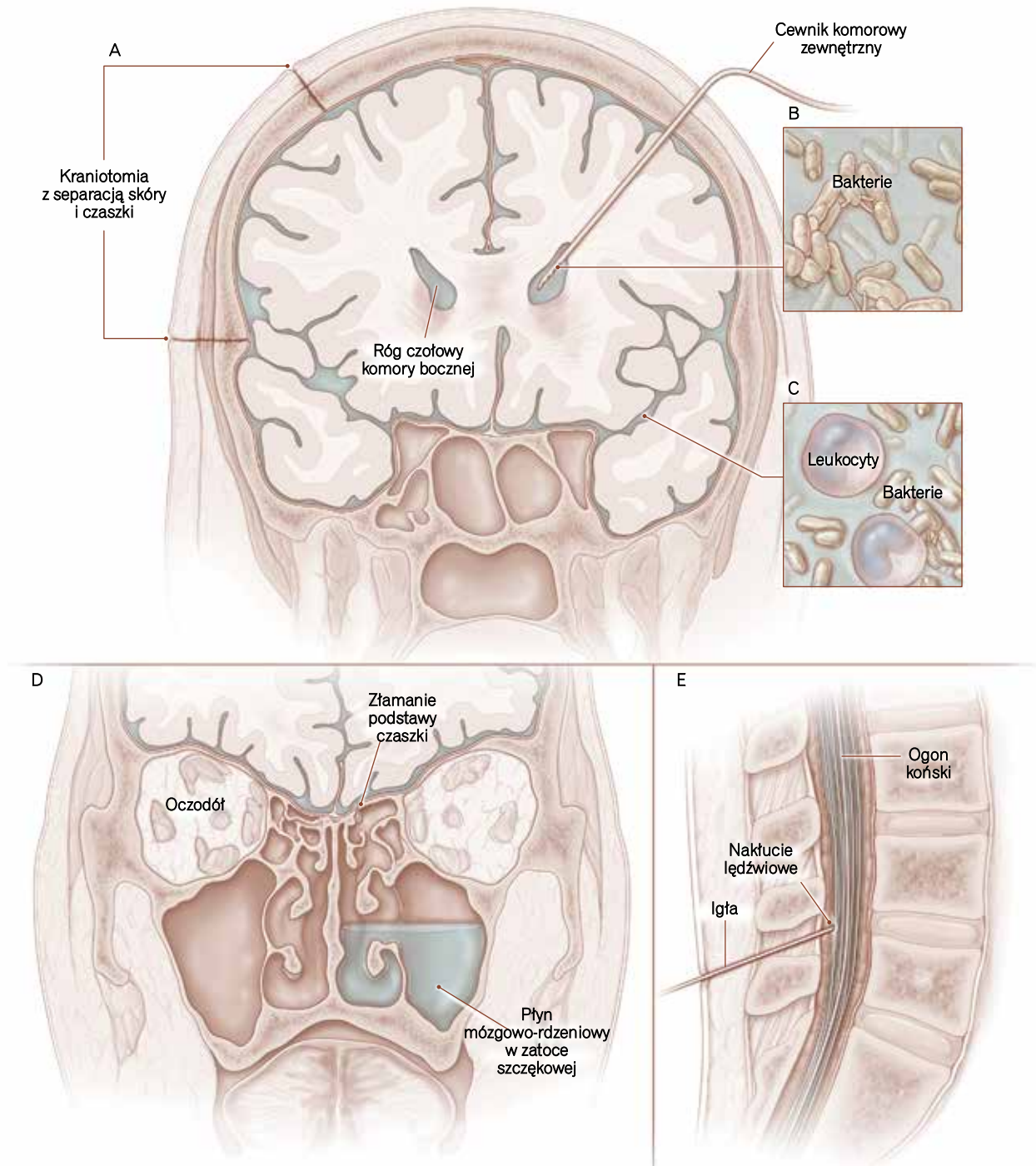
Bariera krew-mózg oraz czaszka i opony mózgu tworzące barierę zewnętrzną chronią ośrodkowy układ nerwowy przed inwazją mikroorganizmów z układu krwionośnego. Patogeny mogą więc wnikać do ośrodkowego układu nerwowego albo bezpośrednio przez barierę zewnętrzną albo z układu krwionośnego w następstwie uszkodzenia bariery krew-mózg. W opracowaniu omówiono okoliczności predysponujące i czynniki ryzyka rozwoju szpitalnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych.

KRANIOTOMIA

Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych jest poważnym powikłaniem kraniotomii i występuje u 0,8 do 1,5% pacjentów, u których ją wykonano.^{1,2} Wśród przypadków zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które rozwijają się u pacjentów po kraniotomii, w przybliżeniu 1/3 pojawia się w pierwszym tygodniu po zabiegu, kolejna 1/3 w drugim tygodniu, a pozostała 1/3 po drugim tygodniu, zdarzają się także nieliczne przypadki zapalenia opon po kilku latach od operacji.¹ Ryzyko pooperacyjne zapalenia opon mózgowych można ograniczyć przez zastosowanie odpowiednich technik chirurgicznych, zwłaszcza takich, które zmniejszają prawdopodobieństwo wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego.¹ Do innych czynników, które sprzyjają rozwojowi zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych po kraniotomii zalicza się współistniejące zakażenie w miejscu nacięcia i czas operacji przekraczający 4 godziny. Listę poszczególnych technik neurochirurgicznych, które mogą zmniejszać ryzyko pooperacyjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych przedstawia tabela 1.

CEWNIKI KOMOROWE WEWNĘTRZNE

Częstość występowania zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych związanego z umieszczeniem wewnętrznych cewników komorowych (np. zastawek układu komorowego), które są powszechnie stosowane w celu leczenia wodogłowia, wynosi od 4 do 17%.^{3,4} Najważniejszy czynnik przyczynowy zakażeń to kolonizacja cewnika w czasie operacji, ponieważ większość infekcji ujawnia się w ciągu miesiąca po zabiegu.^{3,4} W jednym prospektywnym badaniu obserwacyjnym stwierdzono, że potencjalnym czynnikiem ryzyka⁵ infekcji mogą być uszkodzenia rękawiczek chirurgicznych oraz bezpośredni kontakt cewnika zastawki ze skórą operatora. Stosowanie podwójnych rękawiczek zmniejsza częstość zakażeń cewnika w porównaniu z historyczną grupą kontrolną.⁶ Wyniki jednego badania wykazały, że zmiana zewnętrznej pary rękawiczek przed umieszczeniem



RYCINA 1. Mechanizmy patogenetyczne w najczęstszych miejscach inwazji w bakteryjnych, szpitalnych zapaleniach opon mózgowo-rdzeniowych.

Bakterie mogą przenikać opony i do przestrzeni podpajęczęcej z miejsc uszkodzeń lub ognisk ropnych po kraniotomii (A). Zastawki dokomorowe (B) mają część bliższą, która umieszczana jest w przestrzeni płynowej komory mózgu i część dystalną, która także może być umieszczona wewnątrz (w otrzewnej, opłucnej lub w przestrzeni naczyniowej) lub na zewnątrz ciała, jeśli potrzeba umieszczenia cewnika jest czasowa. Zastawki układu komorowego mogą zostać zainfekowane wstecznie z części dystalnej zastawki, rany lub uszkodzonej skóry otaczającej cewnik, a także w przebiegu bakteriemii lub przez kolonizację cewnika podczas operacji. Liczba leukocytów, stężenie przeciwciał i składników dopełniacza w przestrzeni podpajęczęcej są małe, co ułatwia namnażanie bakterii (C). Po urazie głowy, drobnoustroje mogą wnikać do przestrzeni podpajęczęcej drogą inwazji bezpośredniej jako wynik urazu lub w przypadku złamania podstawy czaszki, przez rozdarcie opony, co może stwarzać drogę inwazji OUN przez bakterie znajdujące się w kanale słuchowym, nosie, nosogardle (D). Bakterie mogą być także wprowadzone podczas naktucia lędźwiowego (E).

cewnika podczas operacji może dodatkowo zmniejszyć częstość zakażeń.⁷

CEWNIKI KOMOROWE ZEWNĘTRZNE

Zewnętrzne cewniki komorowe są stosowane w celu monitorowania ciśnienia śródczaszkowego albo tymczasowego odwrócenia kierunku przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego w zablokowanym układzie komorowym, albo jako element leczenia zakażeń cewników wewnętrznych. Częstość zakażeń związanych z cewnikami zewnętrznymi wynosi około 8%.⁸ Wiadomo także, że ryzyko infekcji zwiększa się wraz z wydłużaniem czasu drenażu, ale stopień przyrostu ryzyka na jednostkę czasu nie jest znany. Chociaż w jednym z badań stwierdzono gwałtowny wzrost ryzyka infekcji po 5 dniach drenażu zewnętrznego,⁸ to w prospektywnym, randomizowanym badaniu wykazano, że usuwanie zewnętrznych cewników w ciągu 5 dni nie jest konieczne i że można je pozostawić na dłużej bez istotnego wzrostu ryzyka zakażenia.⁹ Ponieważ do zakażenia może dojść wskutek wprowadzenia bakterii podczas zakładania nowego cewnika, wymiana niezakażonego cewnika mogłaby w rzeczywistości zwiększać ryzyko zakażenia. Innymi czynnikami ryzyka infekcji są: rutynowe pobieranie płynu mózgowo-rdzeniowego, wyciekanie płynu mózgowo-rdzeniowego w miejscu implantacji, zablokowanie drenażu i krwotok dokomorowy.

ZEWNĘTRZNE CEWNIKI DOŁĘDŹWIOWE

Zewnętrzne cewniki dołędźwiowe, które są wszczepiane głównie w celu ułatwienia postawienia rozpoznania wodogłowa normotensyjnego, są przyczyną zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych u 5% pacjentów.¹⁰ Do czynników ryzyka związanych z cewnikami tego rodzaju zalicza się rozłączenie zewnętrznego systemu drenującego oraz obecność innych infekcji. W jednym z ostatnich badań z udziałem 233 kolejnych pacjentów, u których założono zewnętrzny cewnik dołędźwiowy, częstość występowania zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych była mała (0,8%).¹⁰ W badaniu tym zastosowano restrykcyjny protokół, w którym nie prowadzono kontrolnych badań płynu mózgowo-rdzeniowego, drenaż płynu mózgowo-rdzeniowego prowadzono nie dłużej niż przez 5 dni, ponowne podłączanie cewnika po jego rozłączeniu albo złamaniu wykonywano w sterylnych warunkach, a cewnik usuwano po jego drugim rozłączeniu albo złamaniu. Postępowanie to zmniejszyło ryzyko infekcji.

URAZY GŁOWY

Częstość zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych po umiarkowanym lub poważnym urazie głowy jest szacowana na 1,4%.¹¹ Otwarte złamania czaszki są powikłaniami do 5% urazów głowy i przyczyną zakażeń opon mózgowo-rdzeniowych u 2-11% chorych.¹² U pacjentów z otwartymi złamania-

TABELA 1. TECHNIKI NEUROCHIRURGICZNE POZWALAJĄCE ZMINIMALIZOWAĆ RYZYKO POOPERACYJNEGO ZAPALENIA OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH

Przed zabiegiem chirurgicznym

Umyć włosy na głowie, usunąć zabrudzenia lub resztki tkanek, zaopatrzyć otwarte rany czystym opatrunkiem

Ostrzyć włosy, nie golić ich

Używać chlorheksydyny lub środków jodowych do przygotowania skóry

Obłożyć miejsce zabiegu opatrunkami adhezyjnymi i przezroczystymi filmami adhezyjnymi w celu zabezpieczenia implantowanych urządzeń przed kontaktem ze skórą

Utrzymać sterylność pola za pomocą dokładnych technik aseptycznych

Podawać profilaktycznie antybiotyki w celu osiągnięcia odpowiedniego stężenia w tkankach przed wykonaniem nacięcia

Podczas operacji

Zminimalizować utratę krwi i uszkodzenie tkanek, unikać hipotermii, chyba że jest indukowana celowo

Usunąć martwe i silnie zanieczyszczone tkanki oraz małe fragmenty kostne

Używać podwójnych rękawiczek podczas dotykania urządzeń, które mają być później wszczepiane

Należy dokonywać irygacji pola operacyjnego sterylną, ciepłą solą fizjologiczną

Należy dokonać uważnej hemostazy w celu uniknięcia powstawania krwiaków pooperacyjnych

Uważnie umieszczać narzędzia do drenażu płynu mózgowo-rdzeniowego w celu utrzymania ciągłego przepływu płynu, upewnić się czy miejsce wyjścia uniemożliwia wyciek płynu wokół drenu, upewnić się, że cewnik jest odpowiednio zabezpieczony od miejsca implantacji i przymocowany do skóry w sposób uniemożliwiający przemieszczenie i że jest bezpiecznie podłączony do sterylnego układu drenującego, próbki płynu mózgowo-rdzeniowego należy pobierać w sposób aseptyczny

Zamknąć uważnie skórę i zabezpieczyć krawędzie rany w celu zapobieżeniu wyciekania płynu, zapewnić dobry przepływ w skórze, unikać przechodzenia cewnikami bezpośrednio pod nacięciem

Po zabiegu chirurgicznym

Używać drenów przezskórnych w celu odbierania krwawienia pooperacyjnego, upewnić się, że dren jest umieszczony w sposób, który zabezpiecza przed przeciekaniem i przemieszczeniem

Zakładać opatrunek barierowy tam gdzie jest to konieczne, w szczególności w celu zabezpieczenia pacjenta przed nieumyślnym otwarciem rany

Unikać wywierania nacisku na rany w okresie pooperacyjnym, pomiarów należy dokonywać w innych miejscach w zapobieganiu bólu związanego z uciskiem

mi, w których kości czaszki są wgłobione na głębokość większą niż jej grubość, rana powinna być uważnie zbadana i opracowana, jak również powinno być podane profilaktyczne leczenie przeciwbakteryjne (tab. 1). Leczenie nieoperacyjne należy rozważyć, jeśli nie ma dowodów klinicznych ani radiologicznych na: penetrację opony twardej, obecność dużego krwaka śródczaszkowego, wgłobienie większe niż 1 cm, zajęcie zatok czołowych, dużych zmian kosmetycznych, zakażenie rany, obecność powietrza w czaszce oraz dużego zanieczyszczenia rany.¹²

U większości pacjentów, u których zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych rozwinęło się jako powikłanie zamkniętego urazu głowy doszło do złamania podstawy czaszki,¹¹ co skutkowało powstaniem połączenia między przestrzenią podpajęczynówkową a jamą zatok i zwiększyło ryzyko infekcji. Stwierdzana częstość zakażeń wynosiła aż 25% z medianą czasu między urazem a początkiem objawów zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wynoszącą 11 dni.^{11,13} Wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego jest najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, chociaż większość wycieków występujących po urazie głowy pozostaje nierozpoznanych.^{11,13} Zwykle wyciek ustaje samoistnie w ciągu 7 dni, ale interwencja chirurgiczna jest wskazana, jeżeli wyciek się utrzymuje. Uraz głowy jest najpowszechniejszą przyczyną nawrotowych bakteryjnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych.¹⁴

NAKLUCIE ŁĘDŹWIOWE

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych po nakłuciu łędźwiowym rozwija się u ok. 1 na 50 000 osób. Rocznie w Stanach Zjednoczonych stwierdza się 80 takich przypadków.¹⁵ Większość występuje po znieczuleniu rdzeniowym lub mielografii. Ryzyko zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych może być istotnie obniżone, jeżeli zachowane zostaną aseptyczne warunki zabiegu (np. dezynfekcja rąk i sterylne rękawiczki) oraz jeżeli operator nosi maskę i czepek podczas wykonywania znieczulenia rdzeniowego lub mielografii.

Drobnoustroje

Szpitalne zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych są wywołane przez różne bakterie w zależności od patogenezы i czasu między pojawieniem się zakażenia a zdarzeniem predysponującym do infekcji.^{1,2,11,13,15-17} Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, które rozwija się po operacji neurochirurgicznej lub u pacjentów długo hospitalizowanych po urazie penetrującym albo złamaniu podstawy czaszki może być spowodowane przez gronkowce bądź przez fakultatywne lub tlenowe pałeczki Gram-ujemne. U pacjentów, u których umieszczono ciała obce (np. drenaż do drenażu wewnątrzkomorowego), zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych jest często spowodowane przez mikroorganizmy skórne, takie jak gronkowce koagulazo-ujemne i *Propionibacterium acne*. Większość zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych, które rozwijają się po złamaniu podstawy czaszki lub wkrótce po

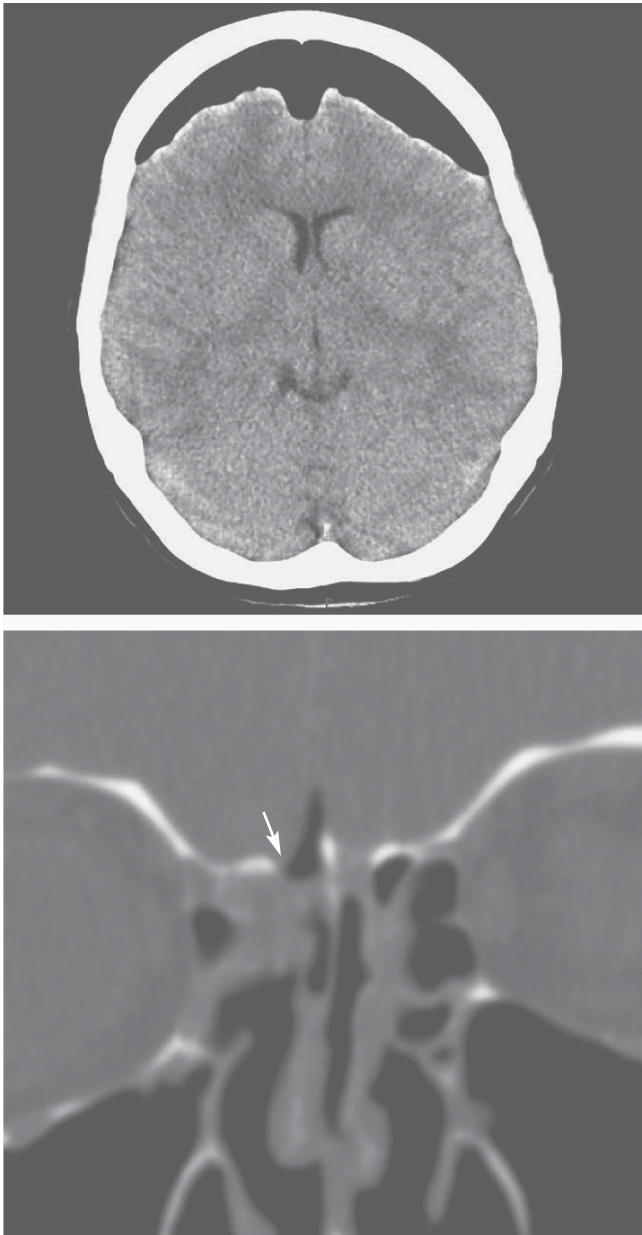
zabiegu laryngologicznym jest wywołana przez drobnoustroje, które kolonizują nosogardziel (zwłaszcza *Streptococcus pneumoniae*). Podczas ustalania empirycznej terapii przeciwbakteryjnej należy wziąć pod uwagę, że infekcja może być spowodowana wymienionymi drobnoustrojami (patrz niżej).

Objawy kliniczne i rozpoznanie

Kliniczne podejrzenie szpitalnego bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych powinno skłonić do natychmiastowego wykonania badań diagnostycznych i wdrożenia terapii przeciwbakteryjnej. Gorączka i zaburzenia świadomości są najbardziej stałymi cechami klinicznymi infekcji,^{3,4,11,14-16} choć nieswoistymi i trudnymi do rozpoznania u pacjentów poddanych sedacji, którzy właśnie przeszli zabieg neurochirurgiczny lub u których współistnieje choroba maskująca objawy.¹⁸ Zakażenie związane z obecnością zastawki układu komorowego może powodować nieswoiste objawy, w tym niewielką gorączkę i ogólne złe samopoczucie,³ natomiast objawy podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych są obserwowane u mniej niż 50% pacjentów. Objawy zakażenia mogą być także związane z dystalną częścią zastawki (np. zapalenie otrzewnej lub bakteriemia).

W celu postawienia rozpoznania należy wykonać neuroobrazowanie, analizę płynu mózgowo-rdzeniowego (oznaczenie liczby komórek, stężenie glukozy i białka oraz wykonać barwienie Grama i posiewy) oraz dokonać posiewu krwi. Badanie neuroobrazowe jest wskazane u większości pacjentów z podejrzeniem szpitalnego zapalenia opon mózgowych, ponieważ pozwala na ocenę wielkości komór i dostarcza informacji na temat nieprawidłowości działania zastawki oraz obecności zakażonych cewników pozostałych po poprzednich zabiegach chirurgicznych. Urządzenia do wielowarstwowej tomografii komputerowej z rekonstrukcją wielopłaszczyznową mogą być pomocne w lokalizacji wycieków płynu mózgowo-rdzeniowego (ryc. 2). Neuroobrazowanie może również wykazać patologiczną masę (np. krwotok, ropniaka podtwardówkowego lub wodogłowie) oraz przemieszczenie mózgu, które powinny być rozpoznane przed wykonaniem nakłucia łędźwiowego. U pacjentów z wewnętrznym lub zewnętrznym cewnikiem komorowym płyn mózgowo-rdzeniowy można pobrać poprzez cewnik, w przeciwnym wypadku konieczne jest wykonanie nakłucia łędźwiowego. Jednak u pacjentów z wodogłowie niekomunikującym płyn mózgowo-rdzeniowy uzyskany drogą nakłucia łędźwiowego może nie odzwierciedlać zakażenia wewnątrz komór z powodu braku połączenia między komorowymi i łędźwiowymi przestrzeniami płynowymi

Podstawą rozpoznania szpitalnego bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych są wyniki posiewów płynu mózgowo-rdzeniowego. Konieczne jest wykonanie posiewu w warunkach tlenowych i beztlenowych. Jednak posiewy wymagają długotrwałej inkubacji, zanim zostaną uznane za negatywne, a ponadto wyniki mogą być ujemne u pacjentów,



RYCINA 2. TK głowy 51-letniej kobiety z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych wywołanym przez pneumokoki po tygodniu od operacji przegrody nosa.

A. Widoczne obustronne zbiorniki powietrza, objaw nazywany czasem „objawem góry Fuji”. B. Uszkodzenie kostne blaszki sitowej po stronie prawej (strzałka). Pacjentka została poddana neurochirurgicznemu zamknięciu uszkodzenia.

którzy byli uprzednio poddani terapii przeciwbakteryjnej. Należy ocenić pleocytozę, uwzględniając wzór Schillinga i wykonać badania biochemiczne w celu oceny stężenia glukozy i białka. Należy również wykonać barwienie metodą Grama. Wyniki badania, w którym porównywano barwienie metodą Grama z posiewami płynu mózgowo-rdzeniowego w celu roz-

poznania bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wykazały, że barwienie Grama charakteryzuje się dużą swoistością, ale małą czułością.¹⁹

Badanie liczby komórek w płynie mózgowo-rdzeniowym może być pomocne, ale wykazuje małą czułość i swoistość w klinicznych podgrupach pacjentów.^{17,19} W prospektywnym badaniu z udziałem 172 pacjentów z zewnętrznymi cewnikami komorowymi liczba komórek w płynie mózgowo-rdzeniowym była prawidłowa u 4 z 18 pacjentów, u których zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych zostało potwierdzone na drodze posiewów (22%).¹⁷ U podobnego odsetka pacjentów z ujemnymi wynikami posiewów liczba komórek była zwiększona. Interpretacja liczby białych krwinek w płynie mózgowo-rdzeniowym jest szczególnie trudna u pacjentów z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, które rozwija się po krwotoku dokomorowym. Mimo że pewien sposób interpretacji został zaproponowany,²⁰ to jego dokładność ciągle nie jest znana.²¹ Wśród pacjentów badanych w kierunku zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w okresie pooperacyjnym aseptyczne zapalenie opon mózgowych w wyniku miejscowych reakcji zapalnych na produkty rozpadu krwi może występować nawet u 70% badanych.²²

Oceniane były także inne metody pozwalające na ustalenie rozpoznania bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. U pacjentów, którzy zostali poddani operacjom neurochirurgicznym, stężenie mleczanów w płynie mózgowo-rdzeniowym ≥ 4 mmol/l wykazywało 88% czułość, 98% swoistość, 96% dodatnią wartość predykcyjną i 94% ujemną wartość predykcyjną w rozpoznawaniu bakteryjnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych.²³ Jednak retrospektywny przegląd przypadków bakteryjnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych związanych z obecnością zastawki układu komorowego wykazał, że połowa zakażeń nie zostałaby rozpoznana, gdyby przyjęto tę wartość graniczną stężenia mleczanów.³ Stężenie białka C-reaktywnego w surowicy lub płynie mózgowo-rdzeniowym i stężenie prokalcytoniny w surowicy również były oceniane pod kątem ich przydatności w ustalaniu rozpoznania.²⁴ Chociaż zwiększone stężenie tych związków wskazuje na zakażenie bakteryjne, to jednak nie pozwala na postawienie rozpoznania. W celu określenia przydatności tych markerów w diagnostyce szpitalnych bakteryjnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych potrzebne są dodatkowe badania.

Techniki amplifikacji kwasów nukleinowych, takie jak testy łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR), również były oceniane pod kątem skuteczności w wykrywaniu obecności DNA bakterii w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów z cewnikami komorowymi. W jednym badaniu z zastosowaniem PCR do wykrywania bakterii Gram-dodatnich w 86 próbkach, w 42, dla których wynik posiewu był ujemny uzyskano dodatni wynik PCR. Jednocześnie nie stwierdzono przypadków, w których wynik posiewu byłby dodatni, a PCR ujemny, co sugeruje, że ujemny wynik PCR jest czynnikiem predykcyjnym braku zakażenia.²⁵ Przed wprowadzeniem PCR jako rutynowej metody rozpoznawania bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych konieczne jest prze-

TABELA 2. ZALECANE LECZENIE EMPIRYCZNE SZPITALNEGO BAKTERYJNEGO ZAPALENIA OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH W ZALEŻNOŚCI OD CZYNNIKA WYWOŁUJĄCEGO

Patogeneza	Powszechny patogen bakteryjny	Leczenie przeciwbakteryjne*
Zakażenie po operacji neurochirurgicznej	Fakultatywne i tlenowe bakterie Gram-ujemne (w tym <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> i koagulazo-ujemne gronkowce (w szczególności <i>S. epidermidis</i>))	Wankomycyna w połączeniu z cefepimem, ceftazydymem, lub meropenemem†
Cewnik komorowy lub lędźwiowy	Koagulazo-ujemne gronkowce (zwłaszcza <i>S. epidermidis</i>), <i>S. aureus</i> , fakultatywne lub tlenowe bakterie Gram-ujemne (w tym <i>P. aeruginosa</i>), <i>Propionibacterium acnes</i>	Wankomycyna w połączeniu z cefepimem, ceftazydymem lub meropenemem†
Uraz penetrujący	<i>S. aureus</i> , koagulazo-ujemne gronkowce (zwłaszcza <i>S. epidermidis</i>) fakultatywne i tlenowe bakterie Gram-ujemne (w tym <i>P. aeruginosa</i>).	Wankomycyna w połączeniu z cefepimem, ceftazydymem lub meropenemem†
Złamanie podstawy czaszki	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , paciorkowce β-hemolityczne grupy A	Wankomycyna w połączeniu z cefalosporyną trzeciej generacji (np. ceftriakson lub cefotaksym)

* Preferowane dobowe dawki leków przeciwbakteryjnych u dorosłych z prawidłową czynnością nerek i wątroby wynoszą: wankomycyna 15 mg/kg mc. co 8-12 godzin w celu utrzymania stężenia w surowicy w granicach 15-20 µg/ml, cefepim 2 g co 8 godzin, ceftazydym 2 g co 8 godzin, meropenem 2 g co 8 godzin, ceftriakson 2 g co 12 godzin, cefotaksym 2 g co 4-6 godzin. U pacjentów z nasiloną alergią na penicyliny lub cefalosporyny: aztreonam 2 g co 6-8 godzin lub ciprofloksacynę 400 mg co 8-12 godzin można zastosować w przypadku infekcji wywołanych przez bakterie Gram-ujemne.

† Wybór odpowiedniego leku powinien być oparty na lekowrażliwości miejscowo występujących tlenowych pałeczek Gram-ujemnych.

przewodzenie większej liczby badań, szczególnie z powodu ryzyka uzyskania fałszywie dodatnich wyników po przypadkowym skażeniu próbki bakteriami.

Leczenie przeciwbakteryjne

Wybór empirycznej terapii przeciwbakteryjnej w szpitalnych bakteryjnych zapaleniach opon mózgowo-rdzeniowych zależy od patogenezы zakażenia (tab. 2). U pacjentów, u których zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych rozwija się po operacji neurochirurgicznej lub u pacjentów wymagających dłuższej hospitalizacji po penetrującym urazie głowy bądź złamaniu podstawy czaszki należy wdrożyć leczenie wankomycyną w połączeniu z cefepimem, ceftazydymem lub meropenemem.²⁶ Wybór drugiego leku należy oprzeć o profile lekowrażliwości miejscowo występujących pałeczek Gram-ujemnych. Meropenem jest lekiem z wyboru, jeśli rozważa się zastosowanie karbapenemów, ze względu na mniejsze ryzyko drgawek w porównaniu z imipenem. Co więcej w badaniach klinicznych wykazano jego przydatność w leczeniu bakteryjnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych.²⁶ Leczenie empiryczne zapalenia po złamaniu podstawy czaszki lub wkrótce po zabiegu otolaryngologicznym powinno uwzględniać wankomycynę oraz cefalosporyny trzeciej generacji (cefotaksym lub ceftriakson).^{11,13,14} Po wyizolowaniu patogenu terapia przeciwbakteryjna powinna być odpowiednio zmodyfikowana w celu uzyskania optymalnego efektu terapeutycznego.

Pojawiły się pewne obawy dotyczące zdolności penetracji wankomycyny do płynu mózgowo-rdzeniowego u chorych z szpitalnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, a także możliwości pojawienia się działań niepożądanych w przypadku utrudnionej eliminacji wankomycyny u pacjentów

z dysfunkcją wielonarządową.²⁷ Linezolid i daptomycyna wykazały skuteczność w niektórych przypadkach gronkowcowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.^{28,29} Wykazano także, że linezolid wykazuje korzystne właściwości farmakokinetyczne (np. jego penetracja do płynu mózgowo-rdzeniowego wynosi około 80% w stanie stacjonarnym) u pacjentów po zabiegach neurochirurgicznych przebywających na oddziałach intensywnej terapii.³⁰ Jednak wankomycyna jest zalecana jako leczenie pierwszego rzutu i podawana w dawkach pozwalających na utrzymanie minimalnego stężenia w surowicy przed podaniem kolejnej dawki na poziomie 15 do 20 µg/ml.²⁶ Leki alternatywne mogą być stosowane u pacjentów, u których nie udało się uzyskać odpowiedniej odpowiedzi.

British Society for Antimicrobial Chemotherapy zaleca empiryczne leczenie wszystkich pacjentów, u których stwierdza się objawy pooperacyjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Jednocześnie leczenie powinno być przerwane po 72 godzinach, jeżeli wyniki posiewów płynu mózgowo-rdzeniowego były ujemne.³¹ Zalecenie to było oceniane w prospektywnym badaniu, w którym wykazano, że powikłania po odstawieniu leczenia występują rzadko, jeśli barwienie Grama i posiewy płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych były ujemne po 72 godzinach.²² Jednak każdy przypadek szpitalnego bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych należy rozpatrywać indywidualnie i niektórzy pacjenci, a zwłaszcza ci, którzy uprzednio lub jednocześnie otrzymywali leki przeciwbakteryjne, mogą wymagać leczenia odpowiednim antybiotykiem pomimo ujemnych wyników posiewów.

Bezpośrednie wlewy leków przeciwbakteryjnych do komór mózgu przez cewnik są niekiedy konieczne, ponieważ infekcje, które rozwijają się po operacji neurochirurgicznej lub w związku z obecnością zastawki układu komorowego są trud-

TABELA 3. ZALECANE DAWKI WYBRANYCH LEKÓW PRZECIWBAKTERYJNYCH PODAWANYCH DOKOMOROWO*

Lek przeciwbakteryjny	Dobowa dawka dokomorowa
Wankomycyna	5-20 mg†
Gentamycyna	1-2 mg u niemowląt i dzieci, 4-8 mg u dorosłych
Amikacyna	5-50 mg‡
Polimyksyna B	2 mg u niemowląt i dzieci, 5 mg u dorosłych
Kolistyna, zwykle w postaci metanosulfonianu sodu	10 mg raz dziennie lub 5 mg co 12 godzin§

* Nie ma danych pozwalających precyzyjnie zdefiniować dawkę leku przeciwbakteryjnego, która może być podawana dokomorowo, ale może być ona oszacowana na podstawie końcowego stężenia leku w płynie mózgowo-rdzeniowym oznaczonego tuż przed podaniem następnej dawki w przypadku leków, których stężenie może być oznaczone. Leki podawane dokomorowo muszą być wolne od konserwantów.

† W większości badań lek stosowano w dawce 10 lub 20 mg.

‡ Zwykła dawka dobowo wynosi 30 mg.

§ W jednym badaniu, pacjenci otrzymywali 10 mg co 12 godzin bez zwiększenia częstości działań niepożądanych.³⁵

ne do wyleczenia za pomocą jedynie pozajelitowego podawania leków przeciwbakteryjnych.^{26,27,32-34} Jednak żaden antybiotyk nie został zatwierdzony przez FDA do podawania dokomorowego, a wskazania do tego rodzaju drogi podania nie są dobrze określone. Wankomycyna i gentamycyna to leki przeciwdrobnoustrojowe, które są w tym celu najczęściej wykorzystywane.^{27,31-34} Dawki zostały ustalone empirycznie (tab. 3), z odpowiednimi poprawkami wprowadzanymi na podstawie stężenia leku w płynie mózgowo-rdzeniowym. Po podaniu dokomorowym pierwszej dawki leku drenaż jest zazwyczaj zamykany na godzinę. Wielkość kolejnych dawek może być ustalona na podstawie pomiaru końcowego stężenia leku w próbkach płynu mózgowo-rdzeniowego uzyskanych bezpośrednio przed podaniem następnej dawki. Iloraz stężenia minimalnego i minimalnego stężenia hamującego leku dla izolowanych patogenów bakteryjnych powinien zasadniczo przekraczać 10 do 20 do uzyskania trwałej sterylizacji płynu mózgowo-rdzeniowego. Chociaż procedura nie jest standardem, to rozsądne wydaje się stosowanie leków, których stężenie może być rutynowo oznaczane. W niektórych ośrodkach, największe i najmniejsze stężenie antybiotyku w płynie mózgowo-rdzeniowym jest monitorowane przez umieszczenie w komorach osobnego cewnika,³⁶ chociaż nie jest jasne, czy lepszą podstawą do przewidywania wyników leczenia jest stężenie największe, powyżej minimalnego stężenia hamującego czy też czas, przez jaki stężenie leku pozostaje powyżej minimalnego stężenia hamującego.³³

Wielooporne pałeczki Gram-ujemne

Z uwagi na pojawienie się wieloopornych pałeczek Gram-ujemnych, terapia przeciwbakteryjna pacjentów ze szpital-

nym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, które jest spowodowane przez te patogeny stała się trudna. Zwłaszcza *Acinetobacter* stał się powszechny u chorych na szpitalne zapalenie opon mózgowych,³⁴ a bakteria ta jest często oporna na cefalosporyny trzeciej i czwartej generacji. Istnieją również doniesienia o jej oporności na karbapenemy. Dlatego po podaniu pozajelitowym mogą nie zostać osiągnięte odpowiednie stężenia tych leków w płynie mózgowo-rdzeniowym. W leczeniu empirycznym zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wywołanego przez *Acinetobacter*, stosuje się dożylnie meropenem w monoterapii lub w połączeniu z aminoglikozydem podawanym dokomorowo lub dokanałowo.³⁴ Jeśli stwierdzono, że mikroorganizm jest oporny na karbapenemy, to meropenem powinien być zastąpiony przez kolistynę (zwykle w postaci metanosulfonianu sodu) lub polimyksynę B, które również mogą być podawane dokomorowo lub dokanałowo.³⁷ W analizie 14 pacjentów z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych lub z zapaleniem komór mózgu wywołanym przez wielooporny *Acinetobacter baumannii*, którzy byli leczeni kolistyną podawaną dożylnie, dokomorowo lub dokanałowo sterylizacja płynu mózgowo-rdzeniowego została osiągnięta we wszystkich przypadkach, a 13 pacjentów zostało wyleczonych.³⁸ W retrospektywnym przeglądzie 51 przypadków zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wywołanych przez *Acinetobacter* wszystkich 8 pacjentów, którzy otrzymywali dożylnie i dooponowo kolistynę przeżyło.³⁵

Usuwanie cewnika

Jeśli bakteryjne zapalenie opon mózgowych rozwija się u pacjentów z zewnętrznym cewnikiem komorowym, cewnik należy usunąć, aby zwiększyć prawdopodobieństwo wyleczenia zakażenia. W przypadku cewników komorowych wewnętrznych, leczenie przeciwbakteryjne, usunięcie wszystkich elementów zakażonego cewnika i założenie drenażu zewnętrznego wydaje się być najbardziej skuteczną metodą leczenia skutkującą powodzeniem u ponad 85% pacjentów. Zewnętrzny drenaż prowadzi do szybszego ustąpienia zapalenia komór, umożliwia monitorowanie parametrów płynu mózgowo-rdzeniowego i wykonywanie posiewów, a także dalsze leczenie wodogłowia. Optymalny czas reimplantacji układu zastawkowego nie jest określony, choć sugerowane są pewne ogólne wytyczne. U pacjentów z zakażeniem układu zastawkowego spowodowanym gronkowcem koagulazoujemnym lub *P. acne*, któremu towarzyszą nieprawidłowości w płynie mózgowo-rdzeniowym (np. pleocytoza), terapia przeciwbakteryjna trwająca 7 dni jest powszechnie zalecana przed założeniem nowej zastawki. Natomiast jeśli wyniki kolejnych posiewów są dodatnie, to przed założeniem nowej zastawki powinno się kontynuować terapię przeciwbakteryjną aż posiewy płynu mózgowo-rdzeniowego będą ujemne przez 10 kolejnych dni. W przypadku zakażeń zastawki wywołanych przez *Staphylococcus aureus* i pałeczki Gram-ujemne, przed założeniem nowej zastawki zaleca się prowadzenie terapii przeciwbakteryjnej przez 10 dni po uzyskaniu kilkukrotnych

ujemnych posiewów, choć niektóre organizacje polecają wydłużenie czasu leczenia, gdy są izolowane pałeczki Gram-ujemne. Niektórzy eksperci zalecają 3-dniową obserwację po zakończeniu terapii przeciwbakteryjnej przed założeniem nowej zastawki w celu potwierdzenia, że zakażenie zostało wyleczone, chociaż wytyczna ta nie jest zalecana przez wszystkich.

Usunięcie cewnika, a następnie założenie nowego oraz dożylna terapia przeciwbakteryjna pozwalają na wyleczenie ok. 65% pacjentów z infekcjami związanymi z cewnikiem.³⁹ Konserwatywne metody postępowania (np. pozostawienie cewnika wewnętrznego i dożylnie lub dokomorowe podawanie leczenia przeciwbakteryjnego) generalnie związane są z małą skutecznością (ok. 35% wyleczeń),^{39,40} ale są z powodzeniem wykorzystywane u wybranych pacjentów z zakażeniami związanymi z cewnikami płynu mózgowo-rdzeniowego, które zostały spowodowane przez mniej zjadliwe mikroorganizmy, takie jak gronkowce koagulazo-ujemne. W badaniach obserwacyjnych z udziałem 43 pacjentów, 84% zostało wyleczonych za pomocą ogólnego i dokomorowego podawania środków przeciwdrobnoustrojowych (dostarczanych przez osobny dostęp do komory). W przypadku zakażeń wywołanych przez bakterie inne niż *S. aureus* częstość wyleczeń sięgała 92%.³⁵ Niezależnie od sposobu leczenia, infekcje związane z obecnością zastawki mogą nawracać. W jednym badaniu częstość nawrotów wynosiła 26%, z czego dwie trzecie przypadków były spowodowane przez ten sam mikroorganizm.⁴¹

Wytyczne na przyszłość

Zapobieganie szpitalnym bakteryjnym zapaleniom opon mózgowo-rdzeniowych i ich leczenie stanowi poważne wyzwanie, zwłaszcza, gdy choroba spowodowana jest przez patogeny wielooporne. W celu zminimalizowania ryzyka zakażenia należy opracować ujednoczone protokoły technik chirurgicznych. Należy także przeprowadzić badania kliniczne, które oceniają proste metody postępowania, takie jak zmiana zewnętrznej pary rękawiczek przed manipulacją cewnikiem podczas operacji. Wczesne rozpoznanie i intensywne leczenie może poprawić wyniki leczenia pacjentów ze szpitalnym bakteryjnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych.

From The New England Journal of Medicine 2010, 362: 146-54. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

PIŚMIENNICTWO

- Korinek AM, Baugnon T, Golmard JL, van Effenterre R, Coriat P, Puybasset L. Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic prophylaxis. *Neurosurgery* 2006; 59: 126-133.
- McClelland S III, Hall WA. Postoperative central nervous system infection: incidence and associated factors in 2111 neurosurgical procedures. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 55-59.
- Conen A, Walti LN, Merlo A, Fluckiger U, Battegay M, Trampuz A. Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: a retrospective analysis over an 11-year period. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 73-82.
- Vinchon M, Dhellemmes P. Cerebrospinal fluid shunt infection: risk factors and long-term follow-up. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 692-697.
- Kulkarni AV, Drake JM, Lamberti-Pasculli M. Cerebrospinal fluid shunt infection: a prospective study of risk factors. *J Neurosurg* 2001; 94: 195-201.
- Tulipan N, Cleves MA. Effect of an intraoperative double-gloving strategy on the incidence of cerebrospinal fluid shunt infection. *J Neurosurg* 2006; 104: Suppl: S5-S8.
- Sørensen P, Ejlertsen T, Aaen D, Poulsen K. Bacterial contamination of surgeons gloves during shunt insertion: a pilot study. *Br J Neurosurg* 2008; 22: 675-677.
- Lozier AP, Sciacca RR, Romagnoli MF, Connolly ES Jr. Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurgery* 2008; 62: 688-700.
- Wong GK, Poon WS, Wai S, Yu LM, Lyon D, Lam JM. Failure of regular external ventricular drain exchange to reduce cerebrospinal fluid infection: result of a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 759-761.
- Governale LS, Fein N, Logsdon J, Black PM. Techniques and complications of external lumbar drainage for normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2008; 63: Suppl 2: 379-384.
- Baltas I, Tsoulfa S, Sakellariou P, Vogas V, Fylaktakis M, Kondodimou A. Posttraumatic meningitis: bacteriology, hydrocephalus, and outcome. *Neurosurgery* 1994; 35: 422-426.
- Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, et al. Surgical management of depressed cranial fractures. *Neurosurgery* 2006; 58: Suppl: S56-S60.
- Choi D, Spann R. Traumatic cerebrospinal fluid leakage: risk factors and the use of prophylactic antibiotics. *Br J Neurosurg* 1996; 10: 571-575.
- Adriani KS, van de Beek D, Brouwer MC, Spanjaard L, de Gans J. Community-acquired recurrent bacterial meningitis in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 45: e46-e51.
- Baer ET. Post-dural puncture bacterial meningitis. *Anesthesiology* 2006; 105: 381-393.
- Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, de Gans J. Nosocomial bacterial meningitis in adults: a prospective series of 50 cases. *J Hosp Infect* 2007; 66: 71-78.
- Mayhall CG, Archer NH, Lamb VA, et al. Ventriculostomy-related infections: a prospective epidemiologic study. *N Engl J Med* 1984; 310: 553-559. [Abstract]
- Muttaiyah S, Ritchie S, Upton A, Roberts S. Clinical parameters do not predict infection in patients with external ventricular drains: a retrospective observational study of daily cerebrospinal fluid analysis. *J Med Microbiol* 2008; 57: 207-209.
- Schade RP, Schinkel J, Roelandse FW, et al. Lack of value of routine analysis of cerebrospinal fluid for prediction and diagnosis of external drainage-related bacterial meningitis. *J Neurosurg* 2006; 104: 101-108.
- Beer R, Lackner P, Pfausler B, Schmutzhard E. Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. *J Neurol* 2008; 255: 1617-1624.
- Pfausler B, Beer R, Engelhardt K, Kemmler G, Mohsenipour I, Schmutzhard E. Cell index -- a new parameter for the early diagnosis of ventriculostomy (external ventricular drainage)-related ventriculitis in patients with intraventricular hemorrhage? *Acta Neurochir (Wien)* 2004; 146: 477-481.
- Zarrouk V, Vassor I, Bert F, et al. Evaluation of the management of postoperative aseptic meningitis. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1555-1559.
- Leib SL, Boscacci R, Gratzl O, Zimmerli W. Predictive value of cerebrospinal fluid (CSF) lactate level versus CSF/blood glucose ratio for the diagnosis of bacterial meningitis following neurosurgery. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 69-74.
- Nathan BR, Scheld WM. The potential roles of C-reactive protein and procalcitonin in the serum and cerebrospinal fluid in the diagnosis of bacterial meningitis. *Curr Clin Top Infect Dis* 2002; 22: 155-165.
- Banks JT, Bharara S, Tubbs RS, et al. Polymerase chain reaction for the rapid detection of cerebrospinal fluid shunt or ventriculostomy infections. *Neurosurgery* 2005; 57: 1237-1243.
- Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1267-1284.
- 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.
- Kessler AT, Kourtis AP. Treatment of meningitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with linezolid. *Infection* 2007; 35: 271-274.
- Lee DH, Palermo B, Chowdhury M. Successful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis with daptomycin. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 588-590.
- Beer R, Engelhardt KW, Pfausler B, et al. Pharmacokinetics of intravenous linezolid in cerebrospinal fluid and plasma in neurointensive care patients with staphylococcal ventriculitis associated with external ventricular drains. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 379-382.
- The management of neurosurgical patients with postoperative bacterial or aseptic meningitis or external ventricular drain-associated ventriculitis. *Br J Neurosurg* 2000; 14: 7-12.

32. Wen DY, Bottini AG, Hall WA, Haines SJ. The intraventricular use of antibiotics. *Neurosurg Clin N Am* 1992; 3: 343-354.
33. Ziai WC, Lewin JJ III. Improving the role of intraventricular antimicrobial agents in the management of meningitis. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 277-282.
34. Kim BN, Peleg AY, Lodise TP, et al. Management of meningitis due to antibiotic-resistant *Acinetobacter* species. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 245-255.
35. Rodríguez Guardado A, Blanco A, Asensi V, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter* meningitis in neurosurgical patients with intraventricular catheters: assessment of different treatments. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 908-913.
36. Brown EM, Edwards RJ, Pople IK. Conservative management of patients with cerebrospinal shunt infections. *Neurosurgery* 2006; 58: 657-665.
37. Falagas ME, Bliziotis IA, Tam VH. Intraventricular or intrathecal use of polymyxins in patients with gram-negative meningitis: a systematic review of the available evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 9-25.
38. Katragkou A, Roilides E. Successful treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infections with colistin. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4916-4917.
39. Schreffler RT, Schreffler AJ, Wittler RR. Treatment of cerebrospinal fluid shunt infections: a decision analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 632-636.
40. Yogev R. Cerebrospinal fluid shunt infections: a personal view. *Pediatr Infect Dis* 1985; 4: 113-118.
41. Kestle JRW, Garton HJL, Whitehead WE, et al. Management of shunt infections: a multicenter pilot study. *J Neurosurg* 2006; 105: Suppl: 177-181.