

Lässt sich der Übertritt von Vancomycin aus dem Blut in den Liquorraum durch Parameter des Liquorstatus abschätzen?

Can the transfer of vancomycin from the blood to the CSF space be estimated by CSF status parameters?

K. Hardt¹ · W. Bub² · F. Wappler¹ · S.G. Sakka³

► **Zitierweise:** Hardt K, Bub W, Wappler F, Sakka SG: Lässt sich der Übertritt von Vancomycin aus dem Blut in den Liquorraum durch Parameter des Liquorstatus abschätzen? *Anästh Intensivmed* 2023;64:80–88. DOI: 10.19224/ai2023.080

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung: Eine Infektion des Liquorraumes nach Einbringen einer externen Ventrikeldrainage (EVD) stellt eine Komplikation dar, welche einer adäquaten Antibiotikatherapie bedarf. Gegenstand der Studie ist die Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der meningealen Inflammation, bestimmt mithilfe von Surrogatparametern des Liquorstatus, und dem Übertritt von Vancomycin aus dem Blut in den Liquorraum gibt.

Methodik: Es wurden 26 (11 weibliche, 15 männliche) kritisch kranke Patienten mit dem Verdacht einer EVD-assoziierten Ventrikulitis eingeschlossen; sie erhielten nach klinischem Standard eine kontinuierliche oder intermittierende Vancomycinthherapie (1 g Loading Dose, im Anschluss 2 g/d). Täglich wurde Liquor über die klinisch indiziert platzierte EVD entnommen. Zusätzlich zu einer mikrobiologischen Untersuchung wurden Surrogatparameter für das Ausmaß der meningealen Inflammation wie Zellzahl, Eiweiß, Laktat und Glukose im Liquor (Liquorstatus) gemessen. Die Vancomycinkonzentrationen im Liquor und Serum wurden simultan bestimmt. Der Zusammenhang zwischen dem Übertritt von Vancomycin in den Liquor (Quotient der Liquor-/Serumkonzentration des Vancomycins – L/S-Quotient) und den einzelnen Parametern des Liquorstatus wurde mittels Spearman-Rangkorrelation untersucht. Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant erachtet.

Ergebnisse: Das Alter der Patienten lag bei 59 ± 16 Jahren. Die mittlere Vancomycinkonzentration im Serum betrug 21,9 (14,8–25,5) mg/l und 1,1 (0,2–3,5) mg/l im Liquor. Der Liquor/Serum-Quotient lag im Mittel bei 0,05 (0,01–0,15). Bei 9 Patienten konnten Bakterien im Liquor nachgewiesen werden. Die Analyse erbrachte Korrelationen zwischen dem L/S-Quotienten des Vancomycins und dem Liquoreiweiß ($R^2 = 0,60$; $p < 0,001$), der Liquorglukose ($R^2 = 0,23$; $p < 0,001$), dem L/S-Quotienten der Glukose ($R^2 = 0,60$; $p < 0,001$) und dem Liquorlaktat ($R^2 = 0,09$; $p < 0,001$).

Schlussfolgerung: Die Penetration von Vancomycin in den Liquor korreliert signifikant mit Surrogatparametern einer meningealen Inflammation wie Liquoreiweiß, -laktat und -glukose.

Summary

Background: Infections of the cerebrospinal fluid associated with the insertion of an external ventricular drainage (EVD) – require adequate antibiotic treatment in order to establish sufficient liquor concentrations. Here, we investigated the penetration of vancomycin from serum into the cerebrospinal fluid, in terms of vancomycin-concentrations in relation to levels of surrogate parameters of meningeal inflammation.

Patients and Methods: We enrolled 26 critically ill patients (11 female, 15 male) with suspected EVD-associated ventriculitis, who were treated with continuous or intermittent administration of vanco-

- 1 Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Klinikum der Universität Witten/Herdecke, Kliniken der Stadt Köln gGmbH (Chefarzt: Prof. Dr. F. Wappler)
- 2 Department für Humanmedizin, Universität Witten/Herdecke, Witten (Leitung: Prof. Dr. A. Ehrhardt)
- 3 Klinik für Intensivmedizin, Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein gGmbH, Akademisches Lehrkrankenhaus der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Koblenz (Chefarzt: Prof. Dr. S.G. Sakka)

Danksagungen

Wir danken Frau Barbara Matriciani, MVZ Labor Leverkusen, für die Durchführung der laborchemischen Analysen und ihre Unterstützung des Projektes.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen und Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Schlüsselwörter

Bakterielle Meningitis – Penetration des Liquorraums – Cerebrale Ventrikulitis – Externe Ventrikeldrainage – Vancomycin

Keywords

Bacterial Meningitis – Cerebrospinal Fluid Penetration – Cerebral Ventriculitis – External Ventricular Drainage – Vancomycin

mycin. Cerebrospinal fluid was drawn daily by external ventricular drainage. In addition to microbiological testing for bacteria, we measured surrogate parameters of meningeal inflammation, i.e., protein, glucose, lactate, and cell count in the cerebrospinal fluid. Simultaneously, serum and cerebrospinal fluid vancomycin concentrations were also determined. The correlation between each parameter of the liquor status and the passover of vancomycin from serum into the cerebrospinal fluid (vancomycin liquor/serum-quotient (L/S-quotient) was then evaluated. We applied the Pearson rank test to describe the correlation between the liquor/serum quotient and the markers of meningeal inflammation. A $p < 0.05$ was considered as statistically significant.

Results: The mean age of the patients was 59 ± 16 years. Vancomycin concentration was 21.9 (14.8–25.5) mg/l in serum and 1.1 (0.2–3.5) mg/l in cerebrospinal fluid.

L/S-quotient was 0.05 (0.01–0.15). In 9 patients, bacteria were found in the cerebrospinal fluid. Significant correlations were found between the L/S-quotient of vancomycin and cerebrospinal fluid protein ($R^2 = 0.60$; $p < 0.001$), glucose ($R^2 = 0.23$; $p < 0.001$), the L/S-quotient of glucose ($R^2 = 0.60$; $p < 0.001$), and lactate levels ($R^2 = 0.09$; $p < 0.001$).

Conclusions: Penetration of vancomycin into the cerebrospinal fluid correlates with the surrogate parameters of meningeal inflammation, i.e., cerebrospinal fluid protein, lactate and glucose levels.

Einleitung

Eine etablierte Maßnahme der modernen Neuro-Intensivmedizin ist die Platzierung einer externen Ventrikeldrainage (EVD) [1]. Eine EVD ermöglicht die Drainage von Liquor und eine Messung des intrakraniellen Drucks (ICP) [2]. Die

Inzidenz einer EVD-assoziierten Infektion des Liquorraums wird dabei in der Literatur sehr unterschiedlich von < 1 % bis hin zu 45 % angegeben [1,3–6].

Die frühe Diagnose einer EVD-assoziierten Infektion ist essenziell, kann aber durch verschiedene Störfaktoren erschwert sein und sich dadurch verzögern [7–9]. Eine Kombination aus klinischer Evaluation und Laboruntersuchungen auf Bakterien, Eiweiß, Glukose, Laktat und Zellzahl im Liquor (sogenannter Liquor-Status) ist dabei sinnvoll. Einzelne oder mehrere positive mikrobiologische Liquorkulturen einhergehend mit einer Pleozytose und/oder niedrigem Glukosegehalt im Liquor oder einer erhöhten Zellzahl sind validierte Kriterien, um die Diagnose einer Ventrikulitis oder Meningitis zu stellen [9]. Klinisch relevant ist dabei insbesondere die Tatsache, dass die mikrobiologische Untersuchung zwar die verlässlichste diagnostische Methode ist, aber eindeutige Ergebnisse oftmals

erst nach 48 Stunden vorliegen [10]. Daher kann eine adäquate und zeitgerechte Diagnose verzögert sein. Prinzipiell zu berücksichtigen sind ebenfalls potenzielle fungale oder virale Infektionen, die – wenngleich seltener – zu einer Ventrikulitis oder Meningitis führen können. Neben der klassischen Kultur kann bei gegebener Dringlichkeit alternativ eine panbakterielle und fungale Polymerase-Kettenreaktion (PCR) für eine schnellere Diagnostik erfolgen. Diese Technologie wird allerdings aufgrund der deutlich höheren Kosten zum jetzigen Zeitpunkt nicht standardmäßig eingesetzt.

Da grampositive Bakterien wie *Staphylokokkus aureus* (sowohl Methicillin-sensibel also auch -resistent, MRSA) und *Staphylokokkus epidermidis* häufig auslösende Erreger sind [11], wird bei Verdacht auf eine bakterielle Infektion therapeutisch vielfach Vancomycin eingesetzt. Sollte die Möglichkeit einer Mischinfektion gegeben sein, wird Vancomycin häufig mit einem Cephalosporin (Cefepim, Ceftazidim) oder Meropenem in Kombination eingesetzt, um auch gramnegative Bakterien und *Pseudomonas* spp. effektiv zu erfassen. Evidenzbasierte Therapieempfehlungen liegen wenige vor [7]. Die Gefahren einer Unterdosierung, aber auch die potenziell schädlichen Nebenwirkungen einer Überdosierung von Vancomycin müssen stets berücksichtigt werden. Aus diesem Grund ist bei einer systemischen Therapie mit Vancomycin eine regelmäßige Kontrolle der Vancomycinspiegel im Serum zum Zweck eines „Drug Monitorings“ unerlässlich. Wurde im mikrobiologischen Befund ein Erreger nachgewiesen, kann die minimale Hemmkonzentration (MHK) dieses Bakteriums bestimmt und die Ziel-Dosierung entsprechend angepasst werden. Generell liegt die empfohlene Talspiegelkonzentration von Vancomycin im Serum zwischen 5–10 mg/l bei intermittierender und 20–40 mg/l bei kontinuierlicher Applikation [12–14]. Eine Studie zu Infektionen im unteren Respirationstrakt hat gezeigt, dass diese Zielkonzentrationen bei einem durchschnittlichen Patienten und einem Erreger, der eine MHK ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$ aufweist,

mit einer klinisch erfolgreichen Therapie assoziiert sind [15]. Diese Zielkonzentrationen werden auch auf Infektionen des Liquorraumes angewendet, wenngleich die Datenlage zu einer Übertragbarkeit nicht eindeutig ist.

Prinzipiell gibt es eine enorme individuelle Variabilität der Penetration von Vancomycin aus dem Blut in den Liquorraum, da dies durch eine Reihe von Faktoren beeinflusst werden kann. Hervorzuheben ist dabei die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke und der Blut-Liquor-Schranke [5]. Aufgrund sogenannter „tight junctions“ oder „zonula occludens“ können hydrophile Moleküle wie Vancomycin bei intakter Blut-Hirn-Schranke kaum in den Liquorraum gelangen. Durch Infektionen, z. B. eine Meningitis oder Ventrikulitis, können diese meningealen „tight junctions“ jedoch beeinträchtigt sein und der Eintritt von größeren und hydrophilen Molekülen kann ermöglicht werden [16]. Es ist allerdings unklar, in welchem Ausmaß die meningeale Inflammation die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke tatsächlich beeinflusst.

Aus diesem Grund ist es nahezu unmöglich, anhand von Vancomycin-Konzentrationen im Serum die Konzentrationen im Liquor vorherzusagen. Zudem fehlen hierzu belastbare Studien, wie auch eine aktuelle Übersichtsarbeit von Kumta et al. bemängelt [17].

In der vorliegenden Studie untersuchten wir daher die Korrelation von Vancomycin-Konzentrationen im Serum und Liquor mit Parametern des Liquorstatus (Bakterien, Eiweiß, Glukose, Laktat, Zellzahl), die als Surrogatparameter für das Ausmaß der meningealen Inflammation gewertet werden.

Methodik

Mit positivem Ethikvotum der Ethikkommission der Universität Witten/Herdecke (Nr. 26/2016) und dem schriftlichen Einverständnis der Patienten bzw. deren juristischen Vertretern wurden zwischen November 2015 und Januar 2018 26 kritisch kranke Patienten unserer operativen Intensivstation (Klinikum der

Universität Witten/Herdecke, Standort Köln-Merheim) mit vermuteter EVD-assoziiierter Ventrikulitis in diese monozentrische Studie eingeschlossen. Zu den Ausschlusskriterien zählten Schwangerschaft, Alter < 18 Jahre, gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie sowie eine intrathekale Vancomycinapplikation.

Bei allen Patienten war aus klinischer Indikation eine EVD platziert und die vermutete Infektion des Liquorraums, wie in den internen Standards der Klinik vorgesehen, mit Vancomycin therapiert worden. Dabei wurde Vancomycin bei Patienten ohne Nierenersatzverfahren kontinuierlich oder bei Patienten mit Nierenersatzverfahren oder ohne zentralen Venenzugang intermittierend appliziert. Bei intermittierender Gabe wurde eine Initialdosis von 1 g verabreicht. Die folgenden Vancomycingaben von 2 g/d wurden anhand der Serumkonzentrationen täglich angepasst, um Zielwerte von 20–40 mg/l (kontinuierliche Applikation) bzw. Talspiegel von 5–10 mg/l (intermittierende Applikation) zu erreichen.

Täglich erfolgte, wie klinisch indiziert, eine Liquorabnahme über die EVD. Dieser wurde auf Bakterien, Eiweiß, Glukose, Laktat und Zellzahl (Liquorstatus) als Ausdruck der meningealen Inflammation untersucht. Pathologische erhöhte Werte wurden als Surrogatparameter des Ausmaßes der meningealen Inflammation gewertet.

Glukose und Laktat im Liquor wurden mithilfe enzymatischer Tests für die quantitative Evaluation von Glukose oder Laktat bestimmt (Ultraviolett-Test/Hexokinase-Methode bei Glukose; enzymatischer Farbttest für Laktat, AU 2700[®], Beckmann-CoulterTM). Die Vancomycinkonzentration im Liquor wurden mithilfe eines in-vitro Chemiluminescent Mikropartikel Immunoassays (CMIA) quantitativ gemessen (Architect iVancomycin[®], Abbott).

Der Messbereich des Gerätes Architect iVancomycin[®] ist auf Werte zwischen 0,24 $\mu\text{g/ml}$ und 100,00 $\mu\text{g/ml}$ begrenzt. Das bedeutet, dass sehr niedrige Vancomycinkonzentrationen unter 0,24 $\mu\text{g/ml}$ nicht genau erfasst, sondern pauschal als $< 0,24$ $\mu\text{g/ml}$ angezeigt werden.

Um mathematische Berechnungen zu ermöglichen, wurden daher Konzentrationen $<0,24 \mu\text{g/ml}$ als $0,23 \mu\text{g/ml}$ definiert.

Gleichzeitig zur Liquorentnahme wurden täglich Blutproben entnommen. Um Verfälschungen zu verhindern, erfolgte dies über einen arteriellen Zugang, da in einigen Fällen eine Vancomycinapplikation über den zentralen Venenzugang erfolgte. Die Auswertung der Blutproben enthielt, neben Serum-Vancomycin-Konzentrationen, im Rahmen des Routine-labors übliche Standardparameter im Serum, ein Blutbild und Gerinnungsparameter.

Um den Übertritt von Vancomycin aus dem Serum in den Liquor zu beurteilen, wurden die gleichzeitig erhobenen Serum- und Liquorkonzentrationen verknüpft und so ein Liquor/Serum-Quotient (L/S-Quotient) berechnet. Patienten, von denen mehr als drei valide Probenpaare (jeweils Liquor und Serum) vorlagen, wurden in die Studie aufgenommen.

Das Verhältnis zwischen dem L/S-Quotienten und den verschiedenen Parametern des Liquorstatus wurde mit Hilfe des Spearman-Rangsummen-Verfahrens untersucht. Für die statistische Analyse wurden Microsoft Excel 2007 mit Add-In WinSTAT (2012.1.0.96) und die Statistiksoftware R Version 4.0.3 verwendet. Die Ergebnisse wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung für normalverteilte Variablen und als Median (Wertebereich) für nicht-normalverteilte Variablen angegeben. Der Korrelationstest nach Spearman wurde zum Signifikanzniveau $<5\%$ durchgeführt, ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant erachtet.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 26 Patienten (11 weiblich (42,3 %), 15 männlich (57,7 %)), für 10 ± 4 Tage mit Vancomycin therapiert, das Durchschnittsalter der Patienten betrug 59 ± 16 Jahre. Der Simplified Acute Physiology Score II lag zum Zeitpunkt des Beginns der Vancomycintherapie im Median bei 37 (25–51). Weitere Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 ersichtlich. Vier der 26 Patienten erhiel-

ten eine intermittierende Vancomycintherapie, bei allen anderen wurde Vancomycin kontinuierlich verabreicht. Alle 26 Patienten erreichten die oben genannten Zielkonzentrationen. Die mittlere Vancomycinkonzentration lag bei $21,9$ ($14,8$ – $25,5$) mg/l im Serum und $1,1$ ($0,2$ – $3,5$) mg/l im Liquor (Tab. 2). Sehr niedrige Vancomycinkonzentrationen von $<0,24 \text{ mg/l}$ wurden in 30 Liquorproben detektiert. Wie bereits zuvor erwähnt, wurden diese Ergebnisse zu Berechnungszwecken mit dem Wert $0,23 \mu\text{g/ml}$ gleichgesetzt.

Insgesamt wurden 96 Probenpaare aus Serum und Liquor hinsichtlich der Vancomycinpenetration in den Liquorraum ausgewertet und die Korrelation mit den Parametern des Liquorstatus errechnet. Bei zwei Liquorproben konnte aufgrund von geringer Liquormenge keine Analyse von Laktat, Glukose & Eiweiß erfolgen. Die Ergebnisse des Liquorstatus und der Vancomycinkonzentration aller 96 Probenpaare können Tabelle 2 entnommen werden.

Grundsätzlich zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den Vancomycinkonzentrationen im Serum und im Liquor ($R^2 = 0,43$; $p < 0,001$) (Abb. 1). Der mediane L/S-Quotient war bei kontinuierlicher und intermittierender Applikation vergleichbar ($0,13$ vs. $0,12$).

Die Berechnung zeigte außerdem signifikante Zusammenhänge zwischen dem L/S-Quotienten und Liquor-Eiweiß ($R^2 = 0,60$; $p < 0,001$) (Abb. 2), Liquor-Glukose ($R^2 = 0,23$; $p < 0,001$) (Abb. 3) und Laktatkonzentrationen im Liquor ($R^2 = 0,09$; $p < 0,001$) (Abb. 4). Ebenso ergab sich eine Signifikanz bei der Korrelation des Liquor/Serum-Quotienten der Glukose mit dem L/S-Quotienten für Vancomycin ($R^2 = 0,60$; $p < 0,001$). Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen dem L/S-Quotienten für Vancomycin und der Zellzahl im Liquor ($R^2 = 0,11$; $p = 0,14$).

Bei 9 Patienten konnte ein Erreger im Liquor nachgewiesen werden: Staphylococcus epidermidis ($n = 6$), Staphylococcus haemolyticus ($n = 1$), Staphylococcus hominis ($n = 1$) und Enterococcus raffinosus ($n = 1$). Interessanterweise traten bei 4 dieser Patienten mit posi-

tiven mikrobiologischen Nachweisen nur niedrige Penetrationsraten von $0,08 (\pm 0,07)$ auf.

Diskussion

Die Zielsetzung unserer Studie war die Beantwortung der Frage, ob das Ausmaß einer meningealen Inflammation, evaluiert mithilfe von Surrogatparametern, mit dem Übertritt von Vancomycin in den Liquorraum assoziiert ist. Wir konnten signifikante Korrelationen zwischen dem Vancomycin-L/S-Quotienten als Ausdruck der Permeabilität der Blut-Hirnschranke und Eiweiß-, Glukose- und Laktatkonzentration im Liquor nachweisen. Unsere Daten legen nahe, dass, je ausgeprägter eine Entzündung ist, desto stärker ist der Übertritt von Vancomycin aus dem Serum in den Liquor.

Diese Erkenntnis deckt sich mit Ergebnissen aus anderen Studien. Wie bereits erwähnt ist Vancomycin ein hydrophiles Molekül mit hohem Molekulargewicht (1.450 Dalton) und sein Übertritt in den Liquorraum ist daher unter physiologischen Bedingungen pharmakologisch limitiert [18]. Eine Infektion bzw. Inflammation kann dies jedoch beeinflussen [19,20]. Eine Studie von Nau et al. vergleicht die „area under the curve“ (AUC) von Vancomycinkonzentrationen im Serum und Liquor. Ohne oder nur mit leichter Inflammation wurde von den Autoren eine Penetrationsrate ($\text{AUC}_{\text{CSF}}/\text{AUC}_{\text{Serum}}$) zwischen $0,14$ – $0,18$ beschrieben, die bis auf $0,30$ ($0,29$ – $0,48$) bei starker Inflammation anstieg [21]. Ähnlich wie in unseren Daten (L/S-Quotient insgesamt $0,02$ – $0,16$) wurde das Verhältnis von Liquor- zu Serum-Vancomycinkonzentrationen von Beach et al. [22] mit $0,06$ – $0,81$ bei Patienten mit einer Meningitis und $0,05$ – $0,17$ bei Patienten mit einer Ventrikulitis angegeben.

Zu erwähnen ist hier, dass Vancomycin im CSF grundsätzlich nicht metabolisiert wird, daher ist von einer normalen bis verlängerten Halbwertszeit auszugehen.

Internationale Leitlinien zum Management von nosokomialer, therapieassoziierteter Ventrikulitis und Meningitis existieren.

Tabelle 1

Patientencharakteristika bei Einschluss in die Studie.

Patient	Alter (Jahre)	Geschlecht	Diagnose	BMI (kg/m ²)	CRP (mg/l)	Leukozytenzahl (/nl)	Liquorkultur	MHK (mg/l)	SAPS II	Outcome
1	54	männlich	SAB (Aneurysma)	28,6	22,4	7,9	negativ		31	überlebt
2	85	männlich	Hirnabszess	25,5	11,8	14,8	negativ		48	überlebt
3	65	weiblich	Hydrocephalus bei cerebralen Metastasen	29,7	85,6	9,2	negativ		42	überlebt
4	26	männlich	Revision eines ventriculoperitonealen Shunts	34,7	87,8	7,8	negativ		48	überlebt
5	54	männlich	Revision eines ventriculoperitonealen Shunts	22,6	18,0	13,1	S. epidermidis	2,0	17	überlebt
6	47	weiblich	SAB (Aneurysma)	18,4	39,6	26,4	negativ		19	überlebt
7	72	männlich	Revision eines ventriculoperitonealen Shunts	22,0	11,8	12,3	negativ		59	überlebt
8	34	weiblich	SAB (Aneurysma)	21,4	21,2	7,2	S. epidermidis	1,0	19	überlebt
9	77	männlich	ICB, Basalganglienblutung, SAB (traumatisch)	26,2	14,8	4,5	E. raffinosus	NE*	59	überlebt
10	75	männlich	Revision eines ventriculoperitonealen Shunts	39,8	84,2	13,2	S. epidermidis	≤0,5	37	überlebt
11	77	weiblich	ICB	24,2	25,2	5,3	negativ		28	überlebt
12	45	weiblich	Hydrocephalus triventricularis	29,4	139,8	19,5	negativ		36	überlebt
13	70	weiblich	SAB (Aneurysma)	22,0	34,2	7,0	negativ		42	verstorben
14	64	männlich	Hydrocephalus malresoptivus	30,5	3,1	8,9	S. epidermidis	1,0	33	überlebt
15	78	weiblich	SAB (Aneurysma)	21,5	72,6	7,3	negativ		35	überlebt
16	66	weiblich	SAB (Aneurysma)	18,3	15,0	12,3	S. epidermidis	≤0,5	54	überlebt
17	57	weiblich	SAB (Aneurysma)	28,1	11,0	9,1	negativ		38	überlebt
18	53	männlich	SAB, ICB	23,4	36,1	15,0	S. haemolyticus	NE*	58	überlebt
19	40	männlich	SAB (Aneurysma)	26,1	16,9	17,6	S. hominis	NE*	47	überlebt
20	49	männlich	Hydrocephalus aufgrund von Metastasen eines Nierenzellkarzinoms	26,1	17,9	13,5	negativ		52	überlebt
21	71	weiblich	ICB aufgrund einer hypertensiven Entgleisung	25,7	57,6	45,5	negativ		63	überlebt
22	79	weiblich	SAB	24,2	45,7	24,7	negativ		43	überlebt
23	73	weiblich	SAB	31,3	98,4	15,0	S. epidermidis	1,0	70	überlebt
24	64	männlich	Hydrocephalus	31,8	11,5	9,8	negativ		19	überlebt
25	24	männlich	Hydrocephalus tetraventricularis	23,4	70,5	5,9	negativ		19	überlebt
26	55	männlich	SDH	24,8	242,2	6,8	negativ		64	verstorben

SAB: Subarachnoidalblutung; **SDH:** Subduralhämatom; **ICB:** Intracerebrale Blutung; **CRP:** C-reaktives Protein, Referenzwert: <5mg/l; **Leukozytenzahl im Serum:** Referenzwert: 3,5–9,8/nl; **MHK:** minimale Hemmkonzentration; **SAPS:** Simplified Acute Physiology Score; **NE*:** nicht erfasst; *: Mikrobiologisch nicht ausgewertet hinsichtlich der MHK.

tieren zwar, die Empfehlungen basieren jedoch häufig auf Expertenmeinungen und nicht auf großen randomisierten Studien.

Die Verknüpfung von Penetrationsraten mit Surrogatparametern einer meningealen Entzündungsreaktion ist nach unserem Kenntnisstand bisher nicht abschließend untersucht. Die bisherige Datenlage legt nahe, dass es keinen

Faktor gibt, der die Penetrationsrate von Vancomycin in den Liquor verlässlich vorhersagen kann [22]. Unsere Daten ergaben für die drei oben genannten Parameter signifikante Korrelationen.

Es ist zu diskutieren, ob die von uns gewählten Surrogatparameter geeignet sind, um eine meningeale Inflammation zu quantifizieren. Dazu ist es sinnvoll, die Parameter, welche in unserer Studie

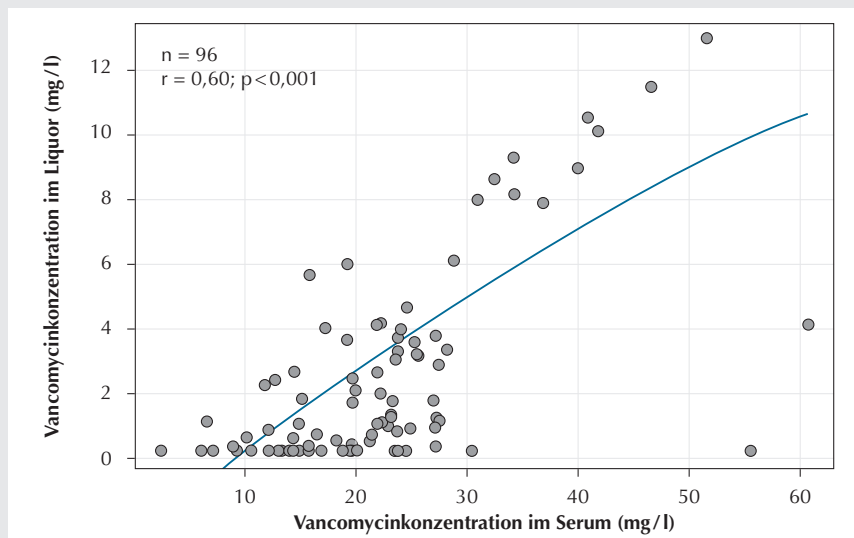
signifikante Korrelationen zeigten, zunächst in Hinblick auf mögliche Einschränkungen ihrer diagnostischen Aussagekraft zu beleuchten.

Bei kritisch kranken Patienten mit verschiedenen Krankheitsbildern kann es auch ohne Inflammationsreaktion zu pathologisch erhöhter Laktatkonzentration im Liquor kommen. Beispiele sind Subarachnoidalblutungen, cerebralvas-

Tabelle 2

Analyse der 96 Probenpaare (L/S = Liquor/Serum), Die Ergebnisse werden als Mittelwert \pm Standardabweichung für normalverteilte Variablen und als Median (Spannweite) für nicht-normalverteilte Variablen angegeben.

Variable	Ergebnis	Referenzbereich
Serumkonzentration von Vancomycin (mg/l)	21,9 (14,8–25,5)	5–10 (Talspiegel)
Liquorkonzentration von Vancomycin (mg/l)	1,1 (0,2–3,5)	–
L/S-Quotient für Vancomycin	0,05 (0,01–0,15)	–
Liquorzellzahl (1/ μ l)	71 (26,5–253,0)	<5
Liquoreiweißkonzentration (mg/dl)	90,0 (57,9–148,1)	<45
Liquorglukosekonzentration (mg/dl)	63,5 (44,0–76,0)	40–70
Liquorlaktatkonzentration (mmol/l)	3,7 (2,8–4,9)	1,1–2,4
Serumglukosekonzentration (mg/dl)	126,0 (98,5–140,0)	70–115
L/S-Quotient für Glukose	0,51 \pm 0,16	–
Erythrozyten im Liquor (1/ μ l)	239 (23–1.674)	<1

Abbildung 1

Lineare Regressionsanalyse zwischen der Vancomycinkonzentration im Serum und Liquor. Durchgehende Linie: Regressionsgerade.

kuläre Pathologien oder Hypoxie; außerdem können in der Intensivmedizin gängige Medikamente wie Benzodiazepine oder Opioide, aber auch eine Entzugssymptomatik von Sedativa die Laktatkonzentration im Liquor beeinflussen [23]. Trotz dieser möglichen Störfaktoren ist Laktat ein wichtiger Marker in der Diagnostik der Ventrikulitis und wird als ein Entscheidungskriterium für den Beginn einer antibiotischen Therapie herangezogen [9]. Für die Laktatkonzentration

im Liquor und korrespondierende Vancomycinpenetration gibt es unseres Wissens bis dato keine Studien, unsere Daten belegen jedoch eine signifikante Korrelation.

Hinsichtlich einer Korrelation von Eiweißkonzentrationen im Liquor mit dem L/S-Quotienten von Vancomycinkonzentrationen ähneln unsere Ergebnisse ($R^2 = 0,29$) denen einer Studie von Ricard et al., der die Korrelation bei 14 Patienten mit vermuteter oder bestätigter

Pneumokokkenmeningitis auf $R^2 = 0,44$ bezifferte [19]. Dabei geht man davon aus, dass die Infektion zu einer veränderten Blut-Hirn-Schranke führt, was mit erhöhter Durchlässigkeit für Serum-eiweiße in den Liquor einhergeht.

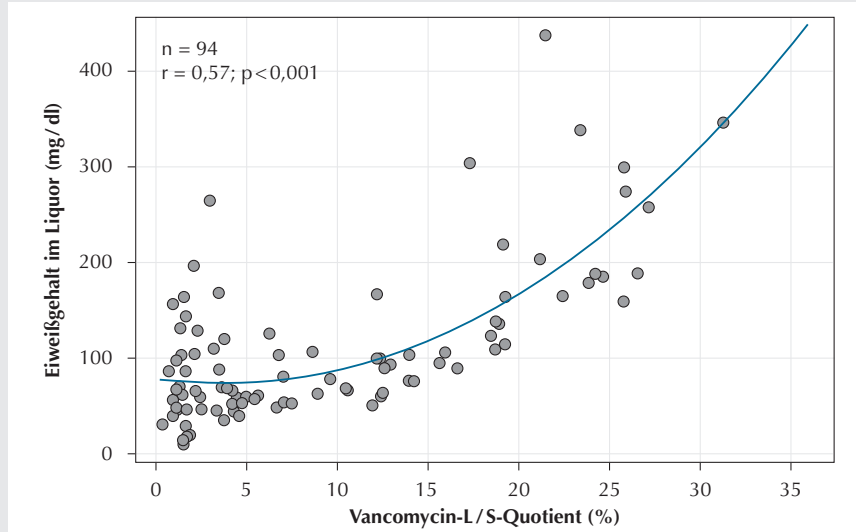
Einschränkend fällt auf, dass in unserer Studie zwar insgesamt ein R^2 von 0,29 erreicht wird, was bei $n = 94$ Einzelwerten auch durchaus zu einem p -Wert $>0,001$ führt. Nach optischer Überprüfung könnte der zugehörige Graph (Abb. 2) jedoch auch auf einen sigmoidalen Verlauf hinweisen. Solche Zusammenhänge wären auch insofern plausibel, als dass viele biologische Prozesse eher einer logarithmischen Funktion als einem linearen Zusammenhang folgen. Nichtsdestotrotz suggerieren sowohl unsere Daten als auch die von Ricard et al., dass sich die Permeabilitätszunahme für Protein auch in den Penetrationsraten von Vancomycin widerspiegelt. Dies erscheint zunächst logisch, wirft jedoch die Frage nach der klinischen Bedeutung dieser Tatsache auf.

Es ist als wahrscheinlich anzunehmen, dass die erfassten Eiweiße zu einem großen Teil aus Albumin bestehen. Da Vancomycin zu etwa 40 % an Albumin gebunden ist, spiegeln die gemessenen Vancomycinkonzentrationen im Liquor nicht in Gänze die bioaktive (ungebundene) Form des Moleküls wider.

Generell gibt es neben verschiedenen Infektionen viele andere Pathologien, die zu erhöhten Eiweißkonzentrationen im Liquor führen können. Dazu zählen eine aus nicht infektiologischen Gründen veränderte Blut-Hirn-Schranke oder auch ein abnormaler Liquorabfluss, der zu einer kompromittierten Absorption von Eiweißen und einer erhöhten Produktion von Immunglobulinen und/oder Zytokinen führen kann [24].

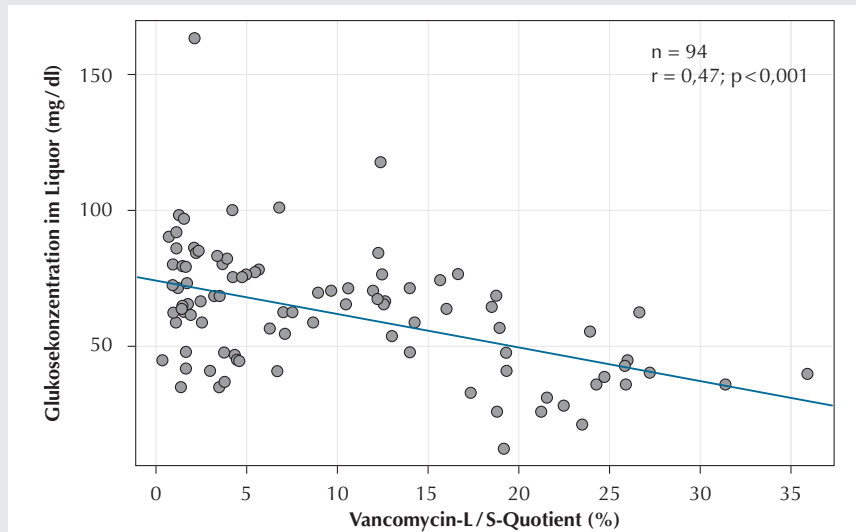
All diese Punkte müssen bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden und könnten den klinischen Einsatz einer Eiweißkonzentration als diagnostischen Marker im Zusammenhang mit der EVD-assoziierten Ventrikulitis oder gar zur einer Steuerung der antibiotischen Therapie erschweren oder unmöglich machen.

Abbildung 2



Lineare Regressionsanalyse zwischen der Proteinkonzentration im Liquor und der Vancomycinpenetration (L/S-Quotient). L/S: Liquor/Serum. Durchgehende Linie: Regressionsgerade.

Abbildung 3



Lineare Regressionsanalyse zwischen der Glukosekonzentration im Liquor und der Vancomycinpenetration (L/S-Quotient). L/S: Liquor/Serum. Durchgehende Linie: Regressionsgerade.

Die Glukosekonzentration im Liquor ist bis dato nicht als diagnostischer Marker von Infektionen des Liquorraumes validiert [25], sie kann jedoch bei Patienten mit Ventrikulitis erniedrigt sein [26]. Ein L/S-Quotient der Glukosekonzentration $< 0,5$ wird hingegen als Zeichen einer bakteriellen Infektion gewertet [27].

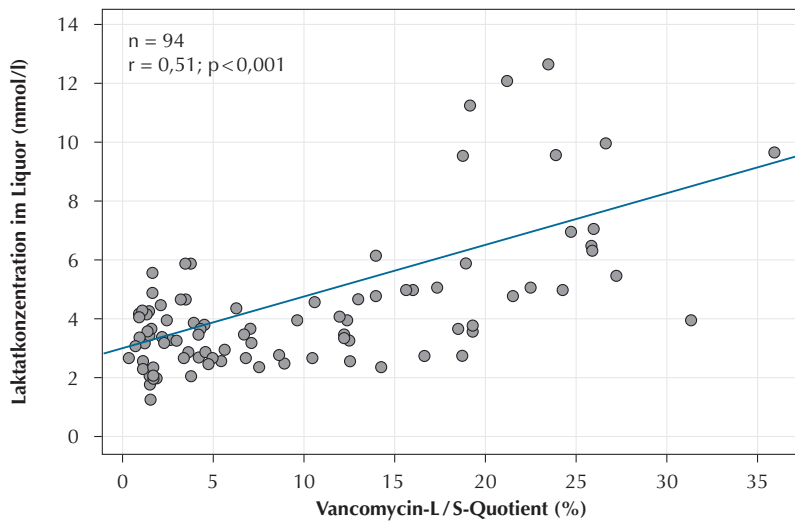
Die durchschnittlichen Werte dieses Parameters lagen in unserer Studie bei $0,51 \pm 0,16$. Dieser Wert kann bezogen auf den oben genannten Grenzwert daher formell weder als Bestätigung noch Ausschluss einer bakteriellen Infektion gewertet werden. Unsere Daten zeigten sowohl hinsichtlich der absoluten Glu-

kosekonzentration im Liquor als auch des L/S-Quotienten von Glukose einen Zusammenhang mit einem erhöhten Übertritt von Vancomycin in den Liquor. Zu beachten gilt dabei, dass laut einiger Studien die EVD-assoziierte Ventrikulitis im Besonderen nicht notwendigerweise mit einem niedrigen Glukose-L/S-Quotienten einhergehen muss [25,28]. Ob die Tatsache, dass in unseren Daten eine signifikante Korrelation zwischen absoluten Glukosekonzentrationen im Liquor mit dem L/S-Quotienten des Vancomycin erkennbar ist, auch in weiteren Studien bestätigt werden kann und daher zukünftig eine diagnostische Aussagekraft bei EVD-assoziierten Ventrikulitiden darstellen könnte, bleibt Gegenstand zukünftiger Studien.

Von besonderer klinischer Relevanz stellt sich im Zusammenhang mit unserer Studie die Frage, ob gegebenenfalls eine Vorhersage der zentralen Vancomycinkonzentration abhängig von Laktat-, Glukose- und Eiweißkonzentrationen im Liquor möglich sein könnte. Im Idealfall könnte so eine Steuerung der intravenösen Vancomycintherapie anhand der Parameter des Liquorstatus erfolgen. Darauf, eine valide Aussage hierzu treffen zu können, war das vorliegende Studiendesign jedoch nicht ausgelegt.

Die vorliegende Studie hat eine Reihe von Limitationen. Die Indikation für die Platzierung einer EVD wurde aufgrund unterschiedlichster Grunderkrankungen gestellt, sodass auch aus diesem Grund ein Einfluss auf die Ergebnisse denkbar ist. Letalität und Outcome waren nicht als Zielpunkte definiert. Ebenso können keine Dosierungsempfehlungen abgeleitet werden, da auch dies nicht Teil unserer Studie war. Die Aussagekraft der verschiedenen Werte in Blut und Liquor muss immer unter dem Aspekt einer möglichen Verfälschung durch andere Pathologien wie intrakranielle Blutungen, erhöhte Serumglukose-, Eiweiß- oder Laktatkonzentrationen eingeordnet werden. Ebenso können die Parameter, wie erwähnt, auch aus nicht-inflammatorischer Ursache verändert sein, oder es gibt keine oder widersprüchliche Daten hinsichtlich ihrer Aussagekraft

Abbildung 4



Lineare Regressionsanalyse zwischen der Laktatkonzentration im Liquor und der Vancomycinpenetration (L/S-Quotient). L/S: Liquor/Serum. Durchgehende Linie: Regressionsgerade.

als diagnostische Marker. Zu erwähnen ist hier außerdem, dass Vancomycin im CSF grundsätzlich nicht metabolisiert wird, daher ist von einer normalen bis verlängerten Halbwertszeit auszugehen. Die Menge des über die EVD insgesamt drainierten Liquors wurde nicht erfasst, sodass keine Aussage darüber getroffen werden kann, ob hier eine Korrelation zu den Vancomycinspiegeln im CSF besteht. Da die CSF-Produktion in dem untersuchten Patientenkollektiv in der Regel erniedrigt war, ist ein Einfluss auf die Ergebnisse denkbar. Des Weiteren ist mit dem vorliegenden Studiendesign keine Darstellung der zeitlichen Kinetik möglich, da die Zeitintervalle zwischen den einzelnen Proben variierten.

Pharmakologisch stellt sich die Frage, ob die Penetrationsrate als pharmakodynamischer Endpunkt geeignet ist. Aus pharmakokinetischer Sicht wird in die Verhältnisberechnung jeweils der Vancomycin-L/S-Quotient einbezogen, ohne dass dieser im Einzelnen einer Überprüfung unterzogen wurde. Ebenso muss beachtet werden, dass diese gebräuchliche Ratio nicht mit dem Quotienten aus der AUC gleichgesetzt werden kann und daher in gewisser Hinsicht nur eingeschränkt zu bewerten ist.

Im Rahmen der Studie wurde nicht erfasst, ob Patienten therapeutisch Dexamethason erhielten. Da die Gabe von Dexamethason die Produktion von CSF reduzieren kann, ist auch hierdurch ein Einfluss auf die Vancomycinspiegel im CSF denkbar.

Es wurde nur eine begrenzte Anzahl von Patienten eingeschlossen, was Auswirkungen auf die statistischen Signifikanzlevel haben kann. Auch wenn wir in einigen der untersuchten Punkte signifikante Korrelationen mit dem L/S-Quotienten erhielten, so ließ sich doch eine breite Streuung beobachten. Einige Patienten zeigten trotz positiven Erregernachweises oder erhöhter Surrogatparameter teils sehr niedrige Penetrationsraten. Dies erscheint widersprüchlich, wird allerdings in der Literatur beschrieben. Trotz adäquater Serumkonzentrationen können auch bei bestätigter Infektion teils Zielkonzentrationen im Liquor nicht erreicht werden [29]. Ein Therapieerfolg im Sinne einer Eradikation der Bakterien scheint jedoch laut eines Reviews von Beach et al. nicht zwangsweise mit den Vancomycinspiegeln im Liquor zusammenzuhängen [22]. Auch dieser Punkt ist wissenschaftlich bisher nicht abschließend geklärt.

Schlussfolgerung

In unserer Studie zeigte keiner der eingeschlossenen Patienten Zeichen einer Reinfektion oder fortbestehendes bakterielles Wachstum nach Beendigung der Vancomycintherapie. Neben der Frage nach dem Outcome von Patienten mit bakteriellen Infektionen des Liquorraumes sollten Forschungsschwerpunkte in der Zukunft auch auf der Frage nach einer optimalen Dosierung von Vancomycin (im Serum als auch im Liquor) abhängig von unterschiedlichen Parametern liegen. Sehr wahrscheinlich wird es dabei nicht möglich sein, sich auf einen singulären Parameter zu beschränken, sondern es bedarf einer Kombination aus verschiedenen Werten, gegebenenfalls wird sogar die Erstellung eines gesonderten Algorithmus notwendig sein, um sich dieser komplexen Fragestellung weiter zu nähern.

Literatur

1. Dey M, Jaffe J, Stadnik A, Awad IA: External ventricular drainage for intraventricular hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012;12:24–33. DOI: 10.1007/s11910-011-0231-x
2. Zhong J, Dujovny M, Park HK, Perez E, Perlin AR, et al: Advances in ICP monitoring techniques. *Neurol Res* 2003;25:339–350. DOI: 10.1179/016164103101201661
3. Lewis A, Wahlster S, Karinja S, Czeisler BM, Kimberly WT, et al: Ventriculostomy-related infections: The performance of different definitions for diagnosing infection. *Br J Neurosurg* 2016;30:49–56. DOI: 10.3109/02688697.2015.1080222
4. Reyes MM, Munigala S, Church EL, Kulik TB, Keyrouz SG, et al: Comparing external ventricular drains-related ventriculitis surveillance definitions. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017;38:574–579. DOI: 10.1017/ice.2017.21
5. Kumta N, Roberts JA, Lipman J, Cotta MO: Antibiotic distribution into cerebrospinal fluid: Can dosing safely account for drug and disease factors in the treatment of ventriculostomy-associated infections? *Clin Pharmacokinet* 2018;57:439–454. DOI: 10.1007/s40262-017-0588-3
6. Altschul D, Hamad MK, Kobets A, Fluss R, Lin C, et al: A retrospective quality analysis of external ventricular drain

Original Articles

Intensive Care Medicine

- infection rates following stroke diagnoses and other brain injuries: Comparison of emergency room and ICU/OR setting. *Cureus* 2020;12:e7173. DOI: 10.7759/cureus.7173
7. Pfausler B, Beer R, Engelhardt K, Kemmler G, Mohsenipour I, et al: 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. DOI: 10.1007/s00701-004-0258-8
 8. Pfisterer W, Mühlbauer M, Czech T, Reinprecht A: Early diagnosis of external ventricular drainage infection: Results of a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:929–932
 9. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, et al: 2017 Infectious Diseases Society of America's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis. *Clin Infect Dis* 2017. DOI: 10.1093/cid/ciw861
 10. Gordon M, Ramirez P, Soriano A, Palomo M, Lopez-Ferraz C, et al: Diagnosing external ventricular drain-related ventriculitis by means of local inflammatory response: Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1. *Crit Care* 2014;18:567. DOI: 10.1186/s13054-014-0567-0
 11. Wang KW, Chang WN, Shih TY, Huang CR, Tsai NW, et al: Infection of cerebrospinal fluid shunts: Causative pathogens, clinical features, and outcomes. *Jpn J Infect Dis* 2004;57:44–48
 12. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, et al: Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:82–98. DOI: 10.2146/ajhp080434
 13. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, et al: Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1267–1284. DOI: 10.1086/425368
 14. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, et al: Vancomycin therapeutic guidelines: A summary of consensus recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis* 2009;49:325–327. DOI: 10.1086/600877
 15. Moise-Broder PA, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Schentag JJ, Forrest A, et al: Accessory gene regulator group II polymorphism in methicillin-resistant staphylococcus aureus is predictive of failure of vancomycin therapy. *Clin Infect Dis* 2004;38:1700–1705. DOI: 10.1086/421092
 16. Shokouhi S, Alavi Darazam I: Determination of vancomycin trough level in serum and cerebrospinal fluid of patients with acute community-acquired meningitis: A prospective study. *J Infect* 2014;69:424–429. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.06.010
 17. Kumta N, Roberts JA, Lipman J, Wong WT, Joynt GM, et al: A systematic review of studies reporting antibiotic pharmacokinetic data in the cerebrospinal fluid of critically ill patients with uninflamed meninges. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;65. DOI: 10.1128/AAC.01998-20
 18. Rybak MJ: The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis* 2006;42 Suppl 1: S35–S39. DOI: 10.1086/491712
 19. Ricard JD, Wolff M, Lacherade JC, Mourvillier B, Hidri N, et al: Levels of vancomycin in cerebrospinal fluid of adult patients receiving adjunctive corticosteroids to treat pneumococcal meningitis: A prospective multicenter observational study. *Clin Infect Dis* 2007;44:250–255. DOI: 10.1086/510390
 20. Albanese J, Leone M, Bruguierolle B, Ayem ML, Lacarelle B, et al: Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion to mechanically ventilated patients in an intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1356–1358
 21. 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;23:858–883. DOI: 10.1128/CMR.00007-10
 22. Beach JE, Perrott J, Turgeon RD, Ensom MHH: Penetration of vancomycin into the cerebrospinal fluid: A systematic review. *Clin Pharmacokinet* 2017;56:1479–1490. DOI: 10.1007/s40262-017-0548-y
 23. Maskin LP, Capparelli F, Mora A, Hlavnicka A, Orellana N, et al: Cerebrospinal fluid lactate in post-neurosurgical bacterial meningitis diagnosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115:1820–1825. DOI: 10.1016/j.clineuro.2013.05.034
 24. Elwood E, Lim Z, Naveed H, Galea I: The effect of systemic inflammation on human brain barrier function. *Brain Behav Immun* 2017;62:35–40. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.10.020
 25. Lenski M, Hüge V, Schmutzer M, Ueberschaer M, Briegel J, et al: Inflammatory markers in serum and cerebrospinal fluid for early detection of external ventricular drain-associated ventriculitis in patients with sub-arachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol* 2018. DOI: 10.1097/ANA.0000000000000496
 26. Muttayyah 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. DOI: 10.1099/jmm.0.47518-0
 27. Oschmann P, Reiber H, Wildemann B, Brettschneider J, Ebinger F: Neurologische Labordiagnostik. Thieme 2006
 28. Walti LN, Conen A, Coward J, Jost GF, Trampuz A: Characteristics of infections associated with external ventricular drains of cerebrospinal fluid. *J Infect* 2013;66:424–431. DOI: 10.1016/j.jinf.2012.12.010
 29. Pfausler B, Spiss H, Beer R, Kampl A, Engelhardt K, 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. DOI: 10.3171/jns.2003.98.5.1040

Korrespondenz- adresse



**Dr. med.
Katharina Hardt**

Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Klinikum der Universität Witten/Herdecke, Kliniken der Stadt Köln gGmbH
Ostmerheimer Straße 200
51109 Köln, Deutschland
Tel.: 0221 8907 18421
E-Mail: hardtk@kliniken-koeln.de
ORCID-ID: 0000-0003-0186-7864