

Antibiotikaproylakse ved anlæggelse af intrakranielle ventrikeldræn

Gennemgang af et Cochrane-review

1. reservelæge Tina Nørgaard Munch & overlæge Marianne Juhler

Rigshospitalet, Neurokirurgisk Afdeling

Hydrocephalus er en forholdsvis almindelig tilstand, der ses enten som selvstændig sygdom eller som følgetilstand til mange forskellige intrakranielle sygdomme. Fælles for alle er patologisk intrakraniell ophobning af cerebrospinalvæske (CSV) [1]. Hos majoriteten af hydrocefaluspatienter, hvor forbindelse mellem ventrikelsystemets forskellige rum er bevaret, men absorption af CSV er nedsat (såkaldt kommunikerende hydrocephalus), er midlertidig eller permanent drænage af CSV fra ventrikelsystemet stadig den væsentligste og hyppigst udførte behandling både akut og elektivt. CSV-drænage kan enten eksternaliseres gennem huden til en drænpose eller internaliseres til en kavitet, hvor CSV kan absorberes, oftest peritoneum eller højre atrium. Ekstern drænage bruges ved akut behov for trykafledning og ved hydrocephalus med blodig eller stærkt proteinholdig CSF, mens interne drænsystemer (*shunt*, ventil) bruges ved langvarige eller kroniske former for hydrocephalus.

Ligesom ved anden implantatkirurgi udgør infektion en væsentlig risiko, og nedbringelse af infektionsrisikoen har derfor stor interesse. Den rapporterede forekomst af infektioner varierer dog betydeligt; 1,5-38% med almindelig enighed om hyppigere forekomst hos børn end hos voksne [2]. I et dansk retrospektivt studie fra 1995 angives en infektionsrate på 7,4% [3].

De hyppigste infektioner skyldes *Staphylococcus epidermidis*, som danner en sammenhængende biofilm på *shunt*-materialets overflader [4]. Det betyder, at profylaksen kan målrettes mod denne bakteriegruppes antibiotikarespons. Desuden er der siden udviklet antibiotikaimprægnede drænsystemer, som er en ny form for infektionsprofylakse, hvis princip er integrering af antibiotikamolekyler i drænmaterialet, der der ved virker som antibiotikadepot, hvorfra der afgives antibiotika kontinuerligt i ca. to måneder efter drænimplantation [5, 6]. Derved adskiller disse sig fra overfladbehandlede (coatede) dræn, hvor antibiotikamolekylerne sidder i materialets overflade og derfor hurtigt forsvinder.

Der er tidligere udført to metaanalyser, *Langley*, 1993 [7] og *Haines*, 1994 [8] af effekten af systemisk antibiotikaproylakse ved shunt-anlæggelse. I begge fandt man gavnlig effekt.

Begge bliver imidlertid kritiseret metodologisk af forfatterne til det nye Cochrane-review og må i øvrigt anses for at være forældede.

Samlet set er der hverken nationalt eller internationalt konsensus om omfanget af infektionsrisiko, anbefalinger for antibiotikaproylakse eller den opnåelige reduktion af infektionsrisikoen. **Tabel 1** viser de nuværende retningslinjer på de fem danske neurokirurgiske afdelinger.

Cochrane-analysen

Ovenstående danner baggrund for Cochrane-analysen, som er delt i to separate metaanalyser med følgende hypoteser:

Metaanalyse 1: Infektionshyppigheden reduceres sammenlignet med placebo eller ingen antibiotika ved brug af profylaktisk systemisk antibiotika påbegyndt umiddelbart før eller under operation.

Metaanalyse 2: Infektionshyppigheden reduceres ved brug af antibiotikaimprægnede versus standard ventrikeldræn/*shunt*-systemer.

Inklusionskriterierne var randomiserede eller tilnærmelsesvis randomiserede (kvasirandomiserede) kontrollerede studier. Metode, effektmål og resultater for Cochrane-analysen er vist i **Tabel 2**.

Hovedresultater

I alt 21 publikationer blev fundet relevante. To af disse omhandlede samme undersøgelse, og tre studier blev ekskluderet

Faktaboks

Infektion er en komplikation i forbindelse med 1,5-38% af alle *shunt*-operationer

I Cochrane-analysen fandt man evidens for anvendelse af systemisk antibiotikaproylakse inden for det første operationsdøgn

Foreløbige resultater taler for anvendelsen af antibiotikaimprægnede dræn

Der bør afsættes de nødvendige resurser til oprettelse af et dansk *shunt*-register

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

Tabel 1. Retningslinjer vedrørende forebyggelse af infektioner ved anlæggelse af internaliserede (*shunts*) og eksternaliserede ventrikeldræn på Danmarks fem neurokirurgiske afdelinger.

	Rigshospitalet	Glostrup Hospital	Odense Universitetshospital	Århus Universitetshospital	Aalborg Sygehus
Enkeltdosis antibiotika i forbindelse med anlæggelse af <i>shunt</i>	Cefuroxim, 1,5 g givet i.v.	Vancomycin 1 g. i.v. samt 20 mg i.t.	Dicloxacillin, 1 g i.v. alternativt cefuroxim 1,5 g	Vancomycin Ved allergi dicloxacillin eller cefuroxim	Vancomycin 980 mg i.v. og 20 mg i.t.
Eksternt dræn	Nej	Nej	Dicloxacillin, 1 g i.v. alternativt cefuroxim 1,5 g	Nej	Nej
Længerevarende antibiotikaproylakse ved <i>shunt</i>	Ikke som standard, enkelte tilfælde	Nej	Ikke som standard, enkelte tilfælde	Nej	Nej
Eksternt dræn	Nej	Nej	Nej	Nej	Nej
Antibiotikaimprægnede <i>shunts</i>	Nej	Nej	Ikke som standard I et tilfælde: <i>bactiseal shunt</i> (rifampicin, clindamycin)	Sjældent	Ikke som standard, men 5-10 gange årligt til komplicerede <i>shunt</i> -patienter
Antibiotikaimprægnede eksterne dræn	Nej	Nej	Nej	Nej	Ikke som standard Overvejer <i>bactiseal shunt</i> (rifampicin, clindamycin) til ekstern drænage
Eksterne dræn på skrue/tunnelleret	På skrue som standard	<i>Titedrain</i> -skrue	På skrue som standard	Forskelligt	Tunnelleret
Evt. lokal opgørelse af infektionshyppighed	Infektionsregistrering	Nej	Infektionsregistrering	Nej	2004, 10% ved eksterne dræn
Andet	Lukket stue ved anlæggelse af <i>shunt</i>	Lukket stue ved anlæggelse af <i>shunt</i>	Lukket stue	Lukket stue, elefanthue og barrieredragt til <i>shunt</i>	Lukket stue ved anlæggelse af <i>shunt</i>

i.v. = intravenøst; i.t. = intratekalt.

på grund af væsentlige forskelle i behandlings- og kontrolgruppen eller manglende redegørelse for allokering, også efter kontakt til forfatteren. I de 17 inkluderede studier indgik tilsammen 2.134 patienter. Femten publikationer kunne anvendes til metaanalyse 1, og to publikationer kunne anvendes til metaanalyse 2. Mere detaljerede resultater af metaanalyserne er samlet i Tabel 2.

Undergrubeanalyser

Hvad angår systemisk antibiotikaproylakse, fandt man ingen signifikante forskelle i infektionshyppighed ved anlæggelse af: 1) ventrikuloatriale versus ventrikuloperitoneale *shunts*, 2) børn versus alle aldersgrupper og 3) antibiotikabehandling kun i operationsdøgnet versus længerevarende antibiotikabehandling.

For antibiotikaimprægnede dræn fandt man ingen signifikant forskel i infektionshyppighed ved brug af eksterne dræn versus interne *shunts*.

Konklusion

Forfatterne til Cochrane-analysen konkluderer således, at der er evidens for at anbefale systemisk antibiotikaproylakse i forbindelse med anlæggelsen af interne *shunts*, uanset patientens alder og typen af *shunt*. Med hensyn til varigheden finder man grundlag for at anbefale påbegynde systemisk antibiotikaproylakse umiddelbart præoperativt og fortsætte de første 24 timer postoperativt. Derimod mener man, der er for få undersøgelser til at anbefale antibiotikaimprægnede dræn,

trods en signifikant effekt i de foreliggende undersøgelser. Evidensgrundlaget for profylaktisk antibiotika ved anlæggelse af eksterne dræn er uafklaret, hvilket er beklageligt, da antallet af operationer med anlæggelse af eksternt dræn er højere end antallet af implantationer af permanente drænsystemer.

Cochrane-analysens styrker og svagheder

Data var kun tilstrækkelige til analyse af effektmålet *shunt*-infektion, ikke mortalitet, antibiotikabivirkninger eller antal ventilevisioner. Det skal bemærkes, at af de femten studier, som indgik i metaanalyse 1, der omhandlede systemisk antibiotikaproylakse fandtes statistisk signifikant effekt i et arbejde, signifikant fordel af ingen behandling i to arbejder og ingen forskel i de resterende 12 arbejder. Således er det først efter pooling af data, at man samlet set finder en signifikant effekt af behandlingen.

Man kritiserer ofte metaanalyser for at være for metodologisk selektive med risiko for, at konklusionerne baseres på et for snævert udsnit af de udførte studier. Med hensyn til selektionsbias har denne metaanalyse ikke været overdrevet selektiv, idet man har inkluderet 17 studier, hvoraf halvdelen havde væsentlige problemer med allokeringen. I disse metodologisk set mindre stringente studier beskrev man enten ikke eller kun delvist randomiseringen, og kun syv var dobbeltblindede i den forstand, at der ikke var synlig forskel på test- og kontrolmedicin. Cochrane-gruppen supplerede derfor med en sammenligning mellem resultaterne af de metodologisk bedste undersøgelser (syv klasse A-publikationer) og

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

Tabel 2. Cochrane-analysen.

Definitioner og metode for Cochrane-analysen	
Definition af <i>shunt</i> -infektion	Klinik Parakliniske fund – celledælling i CSV – dyrkning fra drænsystem, CSV eller cikatricer
Effekt mål	<i>Shunt</i> -infektion <i>Shunt</i> -revision Bivirkninger af antibiotika Mortalitet
Litteratursøgning	Søgninger uden sprogrestrictioner frem til juni 2005 Elektroniske databaser – Cochrane Central Register of Controlled Trials – MEDLINE – EMBASE – LILACS Mødepublikationer – American Association of Neurological Surgeons – European Association of Neurosurgical Societies
Metaanalyse 1 Infektionshyppighed ved brug af systemisk antibiotikaproylakse	
Femten RCT. Effekt mål: <i>shunt</i> -infektion. Signifikant reduktion i <i>shunt</i> -infektioner (interne dræn) i et studie, i to studier favoriseredes kontrolgruppen, men ikke statistisk signifikant. Samlet set signifikant reduktion	Odds-ratio 0,52 med 95% konfidensinterval 0,36-0,74 <i>Number needed to treat</i> : 12 med 95% konfidensinterval 7-30
Tre RCT, 248 patienter <i>Shunt</i> -revision som effekt mål Ingen signifikant forskel på behandling og kontrolgruppen	Odds-ratio 0,76 med 95% konfidensinterval 0,42-1,36
I to RCT rapporterede man om antibiotikabivirkninger. I alt inkluderedes 163 patienter, hvoraf 87 fik antibiotika	7/87 (8%)
I en RCT angav man mortalitet	0%
I en RCT inkluderede man en undergruppe med eksterne dræn	Ikkesignifikant reduktion af infektionshyppighed
Metaanalyse 2 Infektionshyppigheden ved brug af antibiotikaimprægnede versus standard ventrikeldræn/shuntsystemer	
To RCT, 398 patienter Statistisk signifikant forskel favoriserende gruppen med antibiotikaimprægnede ventrikelkatetre	Odds-ratio 0,21 med 95% konfidensinterval 0,08-0,55 <i>Number needed to treat</i> : 4 med 95% konfidensinterval 2-14
I en RCT rapporterede man om hyppighed af <i>shunt</i> -revision	9/50 i behandlede gruppe versus 15/60 i kontrolgruppen Odds-ratio 0,66 med 95% konfidensinterval 0,26-1,67
Ingen signifikant forskel Ingen data vedrørende antibiotikabivirkninger	
Ingen signifikant forskel i mortaliteten	Odds-ratio 1,47 med 95% konfidensinterval 0,83-2,62
CSV = cerebrospinalvæske; RCT = randomiseret kontrolleret forsøg.	

restgruppen med metodologiske fejl (otte klasse B- og C-publikationer). I klasse A-studierne fandtes ikke statistisk signifikant effekt af profylaktisk systemisk antibiotika. Dog fandtes en tendens til fordel for behandlingsgruppen, men patientantallet var for lille til statistisk underbyggede konklusioner. I klasse B- og C-studierne fandtes en statistisk signifikant fordel af behandlingen på *shunt*-infektion. Disse undergruppeanalyser ændrede imidlertid ikke Cochrane-gruppens overordnede konklusion om gavnlig effekt af profylaktisk antibiotika, som i henhold til det ovenstående godt kan drages i tvivl, idet denne konklusion således er baseret på de metodologisk set svageste arbejder.

Som forfatterne selv påpeger, må man i tolkningen af re-

sultatet være opmærksom på, at reduktion af *shunt*-infektion er et intermediært effekt mål, og at vigtige effekt mål såsom antallet af *shunt*-revisioner og mortalitet ikke blev undersøgt i langt hovedparten af undersøgelserne.

Kliniske og videnskabelige perspektiver

Metaanalysen giver et rimeligt grundlag for at anbefale systemisk antibiotikaproylakse ved anlæggelse af *shunt*. Varigheden af antibiotikaproylaksen er dog ikke afklaret. I metaanalysen har man valgt at sætte en grænse på 24 timer som et arbitrært mål for at skelne mellem kortere og længerevarende antibiotikaproylakse. Man kan således ikke på baggrund af metaanalysen afgøre, om 24 timers postoperativ

Abstract

Antibiotic prophylaxis for surgical introduction of intracranial ventricular shunts

Ratilal B, Costa J, Sampaio C

Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 4
 Copyright © 2006 The Cochrane Collaboration
 Published by John Wiley & Sons, Ltd.
 10.1002/14651858.CD005365.pub2 This version first
 published online: 19 July 2006 in Issue 3, 2006
 Date of Most Recent Substantive Amendment: 15 May 2006

This record should be cited as: Ratilal B, Costa J, Sampaio C.
 Antibiotic prophylaxis for surgical introduction of intracranial
 ventricular shunts. *Cochrane Database of Systematic Reviews*
 2006, Issue 3. Art. No.: CD005365.
 DOI: 10.1002/14651858.CD005365.pub2.

Background

Systemic antibiotics and antibiotic-impregnated shunt systems are often used to prevent shunt infection.

Objectives

To evaluate the effectiveness of either prophylactic systemic antibiotics or antibiotic-impregnated shunt systems for preventing infection in patients who underwent surgical introduction of intracranial ventricular shunts.

Search strategy

We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, LILACS and the meeting proceedings from the American Association of Neurological Surgeons and from the European Association of Neurosurgical Societies, until June 2005.

Selection criteria

We included randomized or quasi-randomized controlled trials comparing the use of prophylactic antibiotics (either systemic or antibiotic-impregnated shunt systems) in intracranial ventricular shunt procedures with placebo or no antibiotics.

Data collection and analysis

Two authors appraised quality and extracted data independently.

Main results

We included seventeen trials with overall 2134 participants. We performed two separate meta-analyses: one that evaluated the use of systemic prophylactic antibiotics and another that evaluated the use of antibiotic-impregnated systems. All studies included shunt infection in their primary outcome.

We could not analyse all-cause mortality regarding systemic antibiotics due to lack of data. No significant differences were found (odds ratio (OR): 1.47, 95% confidence intervals (CI) 0.83 to 2.62) for this outcome regarding the use of antibiotic-impregnated catheters compared with standard ones. The use of systemic antibiotic prophylaxis and the use of antibiotic-impregnated catheters were associated with a decrease in shunt infection (OR: 0.52, 95% CI 0.36 to 0.74 and OR: 0.21, 95% CI 0.08 to 0.55 respectively). We found no significant benefit for shunt revision in both meta-analyses that evaluated systemic antibiotics and impregnated-shunt systems. We found no significant differences between the subgroups evaluated: type of shunt (internal/external, ventriculoperitoneal/ventriculoatrial), age and duration of the administration of antibiotics.

Authors' conclusions

We could demonstrate a benefit of systemic prophylactic antibiotics for the first 24 hours postoperatively to prevent shunt infection, regardless of the patient's age and the type of internal shunt used. The benefit of its use after this period remains uncertain. However this data derives from the rate of shunt infection, which is an intermediary outcome. Future trials should evaluate the effectiveness of different regimens of systemic antibiotics rather than placebo, and should include all-cause mortality, shunt revision and adverse events as additional outcomes. Evidence suggests that antibiotic-impregnated catheters reduce the incidence of shunt infection although more well-designed clinical trials testing the effect of antibiotic-impregnated shunts are required to confirm their net benefit.

antibiotikaprofylakse er bedre end en enkelt dosis givet ved anæstesiens indledning. Vedrørende antibiotikaprofylakse ved eksterne dræn opnås der ikke afklaring på grund af manglende data.

Med hensyn til anvendelsen af antibiotikaimprægnerede dræn er forfatterne forsigtige i deres vurdering af effekten, idet der kun foreligger to studier, hvilket en metaanalyse ikke kan baseres på. Imidlertid er det værd at bemærke, at det samlede resultat med i alt 394 patienter viser en statistisk høj

signifikant effekt af de antibiotikaimprægnerede dræn (Tabel 2).

Dette kan man forholde sig til på flere måder: Man kan afvise anvendelsen på grund af manglende evidens, hvilket, Tabel 1 også viser, hidtil har været tilfældet. Man kan også vælge at behandle enten som standardprocedure eller kun patienter med forøget infektionsrisiko, indtil evidensgrundlaget er bedre undersøgt.

En anden overvejelse er naturligvis tilvejebringelse af

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

bedre evidens i form af protokollerede randomiserede multicenterundersøgelser. Etablering af prospektiv kontinuerlig infektionsregistrering ved anlæggelse af *shunts* og eksterne dræn på alle deltagende centre er en uundgåelig forudsætning for videre undersøgelser. Af Tabel 1 ses, at dette grundlag i øjeblikket mangler i udstrakt grad.

De primære og sekundære effektmål skal defineres koncist. Effekten af profylaktiske interventioner bør opgøres for eksterne og interne dræn hver for sig; dels må man baseret på kliniske erfaringer forvente en højere basisinfektionsrate ved eksterne dræn, som danner forbindelse mellem hudens bakterieflora og CSF, og dels er der betydelige forskelle på de to indgreb vedrørende indikation, operationsvarighed og omfang af vævstraumet.

Relevante spørgsmål for danske eller skandinaviske multicenterundersøgelser kunne være sammenligning af forskellige antibiotikaregimener – herunder antibiotikaimprægnerede dræn – i stedet for blot at sammenligne med placebo. Sekundært kunne effekten af varigheden af systemisk postoperativ antibiotikaproylaxse evalueres.

Metaanalysen giver et godt grundlag for planlægning af nye studier omhandlende antibiotikaproylaxse ved neurokirurgiske indgreb. Det er essentielt for fremtidige multicen-

terundersøgelser, at der afsættes de nødvendige resurser til oprettelsen af et dansk *shunt*-register.

Korrespondance: Tina Nørgaard Munch, Neurokirurgisk Afdeling 2092, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: doktormunch@hotmail.com

Antaget: 29. april 2007

Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Claus BC. Shunt Infection. I: Winn HR. Youmans Neurological Surgery. 5th edition. Philadelphia: Saunders, 2004:3419-25.
2. Ratalil B, Costa J, Sampaio C. Antibiotic prophylaxis for surgical introduction of intracranial ventricular shunts. Cochrane Database Syst Rev 2006, Issue 3. Art No: CD005365.
3. Borgbjerg BM, Gjerris F, Albeck MJ et al. Risk of infection after cerebrospinal fluid shunt: an analysis of 884 first-time shunts. Acta Neurochir (Wien) 1995;136:1-7.
4. Cerca N, Pier GB, Vilanova M et al. Quantitative analysis of adhesion and biofilm formation on hydrophilic and hydrophobic surfaces of clinical isolates of Staphylococcus epidermidis. Res Microbiol 2005;156:506-14.
5. Hampf J, Schierholz J, Jansen B et al. In vitro and in vivo efficacy of a rifampin-loaded silicone catheter for the prevention of CSF shunt infections. Acta Neurochir (Wien) 1995;133:147-52.
6. Aryan HE, Meltzer HS et al. Initial experience with antibiotic-impregnated silicone catheters for shunting of cerebrospinal fluid in children. Childs Nerv Syst 2005;21:56-61.
7. Langley JM, LeBlanc JC, Drake J et al. Efficacy of antimicrobial prophylaxis in placement of cerebrospinal fluid shunts: meta-analysis. Clin Infect Dis 1993;17:98-103.
8. Haines SJ, Walters BC. Antibiotic prophylaxis for cerebrospinal fluid shunts: a metaanalysis. Neurosurgery 1994;34:87-92.

Grazax – tabletten mod græspollenallergi

Overlæge Ulrik Gerner Svendsen

Bispebjerg Hospital, Lungemedicinsk Klinik L

Resume

Grazax er godkendt i 27 europæiske lande til behandling af græspolleninducet høfeber hos voksne, der har klinisk relevante symptomer og diagnose. Grazax er en smeltetablet, der lægges under tungen, hvor den opløses umiddelbart. Behandlingen startes minimum 8-16 uger før pollensæsonen og fortsættes som al anden immunterapi i tre år. Anbefalet dosis er en tablet dagligt. I denne lægemiddelinformation opridses den kliniske dokumentation. Den påviste behandlingseffekt er klinisk relevant, og bivirkningsprofilen er acceptabel. Langtidseffekten er dog endnu ikke fuldt dokumenteret.

Græspollenallergi er almindeligt forekommende og vil i svære tilfælde medføre markante begrænsninger for patienterne i græspollensæsonen på trods af optimal behandling med antihistaminer og næsespray med kortikosteroid. Specifik immunterapi er en velrenommeret og evidensbaseret behandlingsform, der øger toleransen over for et specifikt allergen og

derved reducerer de allergiske symptomer samt forbruget af symptomatisk behandling. Som den eneste behandling for græspollenallergi er der for treårig, injektionsbaseret, specifik immunterapi dokumenteret langtidseffekt i form af symptomreduktion i op til tre år efter endt behandling [1]. På grund af risikoen for alvorlige systemiske bivirkninger har injektionsbaseret immunterapi dog været anvendt af speciallæger med særligt kendskab til allergi.

Grazax er det første godkendte perorale lægemiddel til specifik immunterapi. Den terapeutiske indikation er: behandling af græspolleninducet rinitis og konjunktivitis hos voksne, der har klinisk relevante symptomer og er diagnosticeret med en positiv hudprøvetest og/eller en specifik immunglobulin (Ig)E-test over for græspollen. Grazax er en smeltetablet, der lægges under tungen, hvorefter den opløses umiddelbart. Med den enkle, sublinguale administrationsform er tabletten et nyt alternativ inden for immunterapi.

Dosis

Den dagligt anbefalede dosis er en tablet (75.000 SQ-T). I første behandlingssæson startes minimum to måneder før græspollensæsonen, og behandlingen fortsættes derefter i 3-5 år, som det er gængs praksis inden for al immunterapi. Smeltetabletten