

2/2007

## עבודת גמר

נושא עבודת הגמר:

הערכת היעילות של מערכת ניקוז מוספגת-אנטיביוטיקה (AIV) לטיפול בעלייה חדה בלחץ התוך-גולגלתי.

Evaluation of the efficacy of an antibiotic-impregnated ventriculostomy (AIV) for the treatment of an acute rise in the intra-cranial pressure

עידו פלדור

**תוכן**

|    |   |
|----|---|
| 3  | .....תקציר העבודה   |
| 5  | .....מבוא   |
| 5  | .....מימדי הבעיה  |
| 5  | .....המזהמים הנפוצים  |
| 5  | .....הפתרון המוצע ומידע רלוונטי בספרות                            |
| 7  | .....מטרות העבודה   |
| 9  | .....השערות המחקר   |
| 10 | .....שיטות  |
| 10 | .....אוכלוסיית המחקר  |
|    | טבלה 1 – השוואה בין נתוני אוכלוסיית ההתערבות לבין נתוני אוכלוסיית |
| 11 | .....הביקורת  |
| 12 | .....איסוף נתונים   |
| 12 | .....הגדרות נוירולוגיות   |
| 13 | .....משתנים   |
| 13 | .....משתנים בלתי תלויים   |
| 14 | .....משתנים תלויים  |
| 15 | .....ניתוח סטטיסטי  |
| 16 | .....תוצאות וניתוח  |
| 17 | .....פיזור לפי שנים   |
|    | טבלה מס' 2 : שיעור הנקזים עם זיהום, לפני ואחרי הכנסת נקז          |
| 17 | .....מוספג-אנטיביוטיקה, בכל הנקזים (כולל שהיה של פחות מיומיים)    |
|    | טבלה מס' 3 : שיעור הנקזים עם זיהום, לפני ואחרי הכנסת נקז          |
| 17 | .....מוספג-אנטיביוטיקה, בנקזים עם שהיה של יותר מיומיים            |
|    | תרשים מס' 1 : שיעור הזיהומים בשנות המחקר – זמן שהייה של 48 שעות   |
| 18 | .....ומעלה  |
| 18 | .....תרשים מס' 2 : שיעור הזיהומים בשנות המחקר – כל זמן שהייה      |
| 19 | .....תרשים מס' 3 : שיעור התמותה מזיהומים בשנות המחקר              |
| 20 | .....סוג המזהמים  |
| 20 | .....טבלה מס' 4 : סוגי המזהמים בשתי קבוצות המחקר                  |
| 21 | .....משך האשפוז   |
| 22 | .....דיון ומשמעות   |
| 24 | .....הטיות אפשריות  |
| 25 | .....מגבלות   |
| 28 | .....Abstract   |

|          |                  |
|----------|------------------|
| 30 ..... | תודות.....       |
| 31 ..... | ביבליוגרפיה..... |

## תקציר העבודה

זיהום של הנוזל המוחי-שדרתי (CSF) ושל חדרי המוח הוא סיבוך מסכן-חיים של תהליך החדרת ventriculostomy במקרים של עלייה חדה בלחץ התוך-גולגלתי. בשנים האחרונות הוצעו כמה מערכות של נקזים המצופים או מוספגים באנטיביוטיקה, בשאיפה להקטין את שיעור הזיהומים ואת רמת התמותה בחולים כאלה. בעבודה זו השווינו בין שתי אוכלוסיות:

1. אוכלוסיית ההתערבות: במהלך שנה אחת, בין 5/2004 ל-6/2005 עקבנו אחר כל החולים שבהם בוצע ניקוז חיצוני של חדרי המוח. אוכלוסיית ההתערבות היתה מורכבת מכל החולים במחלקה הנירוכירורגית שנזקקו להחדרת נקז, ושהשתלו בהם נקזים מוספגי-אנטיביוטיקה (AIV=antibiotic impregnated ventriculostomy). הקטטרים מוספגים ב- clindamycin וב-rifampin.
2. אוכלוסיית הביקורת: כל החולים שבהם הוחדר נקז חדרי (ventriculostomy) בשנים 2001-2003.

העבודה היא מסוג "before and after", כך שהאוכלוסייה שעברה בעבר פרוצדורה מסוימת מהווה את הביקורת לאוכלוסייה שבה מבוצעת התערבות באמצעות פרוצדורה חדשה ומקבילה לקודמת.

התוצאות העיקריות להשוואה בין קבוצת ההתערבות לקבוצת הביקורת היו זיהום של ה-CSF ותמותה של החולה. התוצאות המשניות היו סוג החיידק שנתגלה (אם נתגלה) בתרבית מה-CSF, ומשך האשפוז.

**איסוף נתונים:** לגבי כל אחת מהקבוצות נאספו נתונים כלליים: גיל ומין. נאספו נתונים טרום-ניתוחיים: האינדיקציה להכנסת הנקז ומשך הזמן שבו היה החולה מאושפז לפני הכנסת הנקז. כן נאספו נתונים בתר-ניתוחיים: משך הזמן שהנקז היה מותקן, הטיפול האנטיביוטי שניתן לחולה, וכן בדיקות CSF ונתוני קליניקה, שרלוונטיים לאפשרות של זיהום בחדרי המוח. כמו כן נאספו נתוני התמותה בכל אחת מהקבוצות.

**תוצאות:** בקבוצת הביקורת נסקרו 41 מקרים של הכנסת נקזים. מבין החולים הללו, 11 פיתחו זיהום בחדרי המוח (26.8%), ומהם נפטרו 4 חולים כתוצאה מהזיהום (36% מהחולים שבהם אובחן זיהום).

בתקופת ההתערבות נסקרו 21 מקרים שבהם הוחדר נקז. מבין אלה אובחן זיהום אחד (4.8%). החולה לא נפטר, לכן שיעור התמותה הוא 0%.

ההבדל בין הקבוצות לגבי הזיהום בחדרי המוח הוא מובהק סטטיסטית,  $p=0.037$ . ההבדל בין הקבוצות לגבי התמותה הכוללת אינו מובהק סטטיסטית,  $p=0.139$ .

**דיון:** עבודה זו מציגה יישום של פתרון אפשרי לאחד הסיבוכים המסוכנים ביותר בניהול עלייה חריפה בלחץ התוך גולגלתי: הופעת זיהום בחדרי המוח בעקבות החדרת נקז חדרי לטיפול בעליית הלחץ. בעבודה הראינו יעילות של נקז מוספג-אנטיביוטיקה למניעת זיהומים. למרות היקפה המצומצם של העבודה, הודגמה כאן ירידה מובהקת סטטיסטית של שיעור הזיהומים עם הכנסת השימוש בנקז מסוג זה, בהשוואה למצב הקודם. למבנה המחקר הנוכחי מגבלות של תצפית "לפני ואחרי" כאשר השיפור עשוי לנבוע מגורמים אחרים לא מבוקרים. עם זאת, לא נעשה שינוי אחר שאנו יודעים עליו בשיטת העבודה, בצוות המנתחים או בהתוויות לפעולה. התוצאות תואמות מסקנות ניסויים מבוקרים קודמים ואף מחזקות אותן. באשר לתמותה מזיהום, ייתכן שניתן יהיה להדגים שיפור כזה בהמשך תצפיות.

## מבוא

מיימת ראש, או הידרוצפלוס, מוגדרת כהצטברות לא תקינה של נוזל מוחי-שדרתי בתוך חדרי המוח. הגורמים להידרוצפלוס יכולים לכלול חסימה של ניקוז הנוזל מסיבות שונות, כמו גם כשל בספיגתו אל תוך הסינוסים של המוח. במקרים נדירים ייתכן שייצור יתר, למשל עקב גידולים ספציפיים, הוא הגורם לעודף הנוזל.

מערכת ניקוז חדרית (ventriculostomy) היא אמצעי הטיפול המקובל במקרים של הידרוצפלוס אקוטי. סיבות אחרות להחדרת נקז כזה הן דימום תת-עכבישי, טראומה ועוד. התהליך כולל החדרה של צינור המנקז את נוזל השדרה אל החוץ. בתהליך מיוחד גוף זר, המהווה חיבור בין חלל חדרי המוח לאויר החיצוני, והוא עלול להוות מקור לזיהומים. זיהום מתרחש כאשר מיקרו-אורגניזמים מתיישבים על שטח הקטטר עצמו, וממנו מתפשטים לתוך חדרי המוח וגורמים לדלקת בחלל זה (ventriculitis).

## מימדי הבעיה

שיעור הזיהומים (infection rate) במקרים של החדרת נקז תואר בסדרות שונות כנע בין 0% ל-27%<sup>1</sup>, או בין 10% ל-40% בסקירה אחרת<sup>2</sup>. במקרים של זיהום מוכפלת רמת התמותה פי שניים, ושיעור הניתוחים הקשורים לנקז עולה עד פי שלושה בהשוואה למקרים של נקזים לא מזוהמים<sup>3</sup>. גם במקרים שבהם טופל הזיהום בהצלחה עשויה להתפתח פגיעה משמעותית באיכות החיים, בתסמינים נוירולוגיים שונים, בהם התקפי-כפיון (seizures), פגיעות קוגניטיביות והפרעות פסיכו-מוטוריות, הפרעות שמיעה והפרעות ראייה. התמותה במקרים של התפתחות זיהום בתוך חדרי המוח היא גבוהה מאוד – בין 50 ל-70 אחוזים בסדרות שונות<sup>4,5</sup>.

## המזוהמים הנפוצים

הפתוגנים העיקריים המבודדים מהנוזל המוחי-שדרתי של חולים הסובלים מזיהום כזה הם מזוהמים חיידקיים גרהם-חיוביים שמקורם בעיקר מהעור. ככלל, הסוג *Staphylococcus* נחשב כגורם לכ-90% מהזיהומים הללו<sup>6</sup>. באופן ספציפי יותר, הפתוגן *Staphylococcus epidermidis* מופיע בכ-66% ממקרי הזיהום, והמין *Staphylococcus aureus* מבודד בזיהומי נקזים בין 20% ל-28% מהמקרים.

## הפתרון המוצע ומידע רלוונטי בספרות

הבסיס התיאורטי לשימוש ולהערכה של נקזים מוספגי-אנטיביוטיקה מתפתח מזה כ-20 שנים. כבר ב-1986 נמצאו, בעבודה אפידמיולוגית<sup>7</sup> גורמי סיכון אחדים לקולוניזציה של הנקזים על ידי חיידקים. בין גורמי הסיכון היו גם משך הזמן שבו הנקז היה מותקן בחדרי המוח, ותק המנתח והטכניקה הסטרילית שבה בוצעה החדרת הנקז. חלק ניכר מגורמי

הסיכון אינו ניתן לשליטה במרכז רפואי נתון, למשל ותק המנתח. נעשו מספר עבודות להערכה נוספת של גורמי הסיכון הללו, חלקן פרוספקטיביות<sup>5</sup> וחלקן רטרוספקטיביות<sup>8</sup>. בעבודות מאוחרות יותר נפסלו חלק מגורמי הסיכון, למשל בעבודה<sup>9</sup> מ-1993, שבה הודגם כי בחישוב יומי, משך הניקוז אינו מהווה גורם סיכון לזיהום. בשנות ה-90 נעשו כמה עבודות על הניסיון להפחית את רמת הזיהומים באמצעות הארכת המהלך התת-עורי של הנקז<sup>10</sup> או באמצעות קיצור של משך ההשארה של הנקז במוח עד למינימום ההכרחי: ברור שאין טעם להשאיר קטטר שאינו מנקז עוד. עם זאת, בעבודות רבות<sup>11</sup> החל ב-1972 וכלה ב-2002 נעשה ניסיון להחליף את הנקז בהזדמנויות שונות במידה ונדרש ניקוז ממושך. בעבודה כזו<sup>12</sup> מ-1996, נסקרו 584 חולים, ולא נמצא כל יתרון להחלפה של קטטר במקרים שבהם נדרש ניקוז ממושך. בכל העבודות נמצאה רמה גבוהה של זיהומים (בין 0% ל-27%, כאמור<sup>1</sup>, או בין 10% ל-40% בסקירה אחרת<sup>2</sup>), והמניפולציות המתוארות לא הורידו משמעותית את כמות הזיהומים. מעניין לציין שבכל העבודות, הרמה הגבוהה של הזיהומים היא בשבועיים הראשונים להכנסת הנקז. לאחר 10-12 ימים נצפית בכל העבודות ירידה בכמות הזיהומים.

ניסיון נוסף לטיפול בבעיה היה מתן פרופילקטי של אנטיביוטיקה. נעשו מספר עבודות כאלה. אחת מהן<sup>13</sup>, בשנת 1998, בחנה מתן אנטיביוטי מניעתי ממושך של ampicillin/sulbactam and aztreonam. העבודה בדקה 228 חולים, שחולקו באופן אקראי לשתי קבוצות – קבוצה שקיבלה טיפול מניעתי ממושך, וקבוצה שנייה שקיבלה טיפול כמקובל, בזמן הניתוח ולאחר מכן רק בהופעה של זיהום. בעבודה זו הודגם אמנם יתרון במספר הזיהומים בקבוצת הטיפול, אך נצפתה עלייה בשכיחותם של זיהומים קשים יותר. למעשה בוצעה סלקציה של זיהומים קשים, למשל זיהומים בקנדידה או ב-MRSA. מחקר נוסף<sup>14</sup>, שנערך בשנת 2000, לא מצא יתרון במתן אנטיביוטיקה מניעתי בהשוואה למתן אנטיביוטיקה סביב הפעולה בלבד. לכן מקובל היום שלא לתת טיפול אנטיביוטי מניעתי באופן ממושך, אלא טיפול בסביבת הפעולה בלבד.

בשנות ה-90 המאוחרות הופיעו מחקרים<sup>15,16</sup> שבחנו מערכות מוספגות-אנטיביוטיקה לשימוש בקטטרים ורידיים מרכזיים. הטכנולוגיה איפשרה בשלב הזה לייצר את המערכות האלה, ובחלק מהמחקרים הודגמה הפחתה בזיהומים באמצעות שימוש בקטטר כזה. בשנים האחרונות הוצעו שתי מערכות של נקזים מוספגי-אנטיביוטיקה, או AIV= antibiotic impregnated ventriculostomy. האחת מוספגת ב-clindamycin + rifampin, והשנייה ב-minocycline + rifampin. בשנים האחרונות בוצעו כמה מחקרים להשוואה בין המערכות הללו למערכות הרגילות המקובלות היום, אם בהשתלה של צינור חדרי-צפקי ואם בהשתלה של נקז חיצוני בחדרי המוח. דוגמה לעבודה כזו התפרסמה בשנת 2003 ב-Neurosurgery<sup>1</sup>, ונסקרו בה 306 חולים, שחולקו באקראי לקבוצות של נקזים מוספגי-אנטיביוטיקה ושל נקזים רגילים. בעבודה זו הודגם הבדל מובהק סטטיסטית בין שני סוגי המערכות במאפיינים שונים של הסיבוך: הן ברמת הקולוניזציה של פתוגנים על הצינור (17.9% סיכון לעומת 36.7%, p=0.0012) והן בתדירות של קבלת תרביות חיוביות מהנוזל

המוחי-שדרתי (1.3% לעומת 9.4%,  $p=0.002$ ). בעבודה נוספת<sup>17</sup>, גם היא מ-2003, בוצעה הערכה של צינורות מוספגי-אנטיביוטיקה לצורך אחר – אך עדיין דומה – בנקז חדרי-צפקי (V-P shunt). שם הודגמה הגנה מפני זיהומים סטפילוקוקליים באמצעות הנקזים. עבודה זו השוותה בין נקזים מוספגי-אנטיביוטיקה לבין נקזים רגילים באוכלוסייה של 110 חולים שנוקזו לנקז חדרי-צפקי, ושחולקו אקראית להשתלה של סוג נקז אחד או השני. ההגנה שמספק נקז מוספג-אנטיביוטיקה נמצאה במחקר זה מוגבלת בזמן. לגבי זיהומים שהתרחשו בחודשיים הראשונים נמצא הבדל מובהק סטטיסטית ( $p=0.038$ ), ואילו בזיהומים לכל אורך תקופת המעקב (ממוצע 9.1 חודשים) הודגם הבדל שאינו מובהק סטטיסטית (16.7% זיהומים לעומת 6%,  $p=0.084$ ).

ההבדל בין שני סוגי הנקזים הוא ברור: נקז חדרי-צפקי מסתיים בחלל הצפק, והוא פחות חשוף למזהמים על פני העור (למעט חשיפה במהלך הניתוח). נקז חיצוני, לעומתו, נמצא כל הזמן חשוף למזהמים אלו. יחד עם זאת חשוב לציין:

א. בשני המקרים הזיהומים הם במזהמים דומים, בעיקר ממשפחת הסטפילוקוקים, כאמור לעיל.

ב. כאמור, חלק גדול מהזיהומים בנקז חדרי-צפקי הם בחודשים הראשונים לאחר ההחדרה, נתון שמרמז על זיהום במהלך הניתוח או הבתר-ניתוחי, ולא על זיהום בשלב מאוחר יותר.

בעבודה העדכנית ביותר<sup>18</sup> לגבי נקזים, מ-2005, נבדקו גורמי הסיכון (ולא אחוזי הזיהום כמטרת מחקר עיקרית) לזיהום תלוי-נקז בחולים המאושפזים בטיפול נמרץ. בעבודה זו תואר שיעור זיהומים מעט נמוך מהאמור עד כאן, עם זיהום שאובחן ב-58 מתוך 638 חולים (9%).

## **מטרות העבודה**

בעבודה זו ניסינו לענות על כמה שאלות:

### **מטרות עיקריות**

- א. לבדוק האם השימוש ב-AIV מפחית את שיעור הזיהומים הגבוה בחולים לאחר השתלת נקז חדרי.
- ב. לבדוק האם השימוש ב-AIV מפחית את שיעור התמותה בחולים שבהם מושתל נקז כזה.
- ג. לבדוק האם השימוש ב-AIV מפחית את התמותה בחולים שכבר נתגלו בהם זיהומים חדריים.

**מטרות משניות**

- ד. להשוות בין המזהמים האופייניים המבודדים מה-CSF במקרים של שימוש ב-AIV בהשוואה למזהמים במקרים שבהם נעשה שימוש בנקז רגיל.
- ה. להוות בסיס למחקר כלכלי על הכדאיות של החדרת נקז כזה. מחקר המשך לעבודה זו יוכל אולי לכמת את הכדאיות של החדרת נקז מוספג-אנטיביוטיקה מבחינת עלות/תועלת.

## השערות המחקר

1. השימוש ב-AIV יפחית את שיעור הזיהומים בחולים שבהם הושתל נקז חדרי בהשוואה לקבוצת הביקורת, וכן בהשוואה למקובל בספרות.
2. השימוש ב-AIV יפחית את שיעור התמותה בקרב החולים שבהם הושתל נקז חדרי.
3. השימוש ב-AIV יפחית את התמותה בקרב חולים שבהם כבר אובחן זיהום בחדרי המוח לאחר השתלת נקז.
4. אופי המזיהמים המתגלים אצל חולים שאצלם הושתל AIV יהיה שונה מאשר אופי המזיהמים בחולים שבהם הושתל נקז חדרי רגיל.
5. השימוש ב-AIV יקצר את משך האשפוז בקרב החולים בהם הותקן נקז חדרי.

## שיטות

המחקר הוא התערבותי, פרוספקטיבי, עם ביקורת היסטורית. מטרתו להעריך את יעילותה של מערכת דלף מוספגת-אנטיביוטיקה.

המערכת המותקנת במהלך החלק ההתערבותי היא מערכת Codman Bactiseal™ EVD catheter set. בקטטרים מוספגים (impregnated) שני סוגי האנטיביוטיקה rifampin ו-clindamycin.

נתונים ראשוניים נאספו מתיקי החולים במהלך אשפוזם. במקרים שבהם היה צורך הושלמו נתונים, לאחר שחרורם של החולים, מהרשומה הרפואית. הנתונים הוצגו עם דו"ח האספקה של המחסן בחדר הניתוח לגבי העברת קטטרים מהמחסן אל חדר הניתוח, וזאת בכדי למנוע החדרת קטטר בלי ידיעתו של מגיש העבודה. כך נמנעו מספר טעויות, במקרים שבהם נתקבלו נתונים שגויים. מהנתונים הראשוניים נופו ארבעה מקרים שדווחו למגיש העבודה, אך הסתבר שאינם מתאימים לאוכלוסיית ההתערבות: שניים מהם היו מקרים שבהם הוכנסה מערכת למדידת לחץ בחלל הגולגולת (ICP monitor), שאינה נקז חדרי. שניים נוספים היו מקרים שבהם, מטעמים טכניים של עובי הנקז ונוחות ההחדרה, הוכנס נקז שאינו מוספג-אנטיביוטיקה.

איתור החולים נעשה על ידי רופאי המחלקה ועל ידי מגיש העבודה. כל המקרים של החדרת נקז דווחו על ידי רופאי המחלקה למגיש העבודה, והמעקב אחריהם – הן בזמן שהייתם במחלקה והן במעקב הביוכימי לאחר שחרורם – נעשה על ידי מגיש העבודה. המעקב אחר החולים – הן באוכלוסיית ההתערבות והן בסקירה ההיסטורית של אוכלוסיית הביקורת – היה למשך כל האשפוז שבו הוכנס הנקז. הסיבה לבחירת משך המעקב הזה היא שחולה אינו משוחרר מבית החולים בשום מקרה עם נקז מותקן. לכן במשך מעקב כזה נכלל בהכרח כל משך הזמן שהנקז היה מותקן, ועוד כמה ימים לאחר הסרתו. במידה וחולה אושפז במחלקה, שוחרר ואז פיתח זיהום – לא ניתן לקשור את הזיהום להחדרת הנקז, כי בזמן הוצאת הנקז, ובימים שאחריו, לא היתה עדות לזיהום.

## אוכלוסיית המחקר

קבוצת הנבדקים הורכבה מכל החולים שהתקבלו להכנסת נקז חדרי, החל מיום 15/5/2004 ועד יום 30/6/2005. במהלך תקופה זו הוחדרו במחלקה הניורוכירורגית 23 נקזים ב-21 חולים. בשניים מהחולים היה צורך בהשתלה חוזרת של נקז, אם בשל חסימה ואי-תפקוד של הנקז, ואם בשל חשד לעליית לחץ תוך-גולגולתי לאחר הוצאת הנקז. קבוצת הביקורת הורכבה מהחולים שבהם הוחדר נקז תוך-חדרי במהלך השנים 2001-2003. המידע נאסף מתיקיהם הרפואיים. ראוי לציין, שבמהלך כל השנים העוקבות שבהן

קיימנו הערכה של הנקזים האלה היתה עלייה הדרגתית, גם אם מתונה, במספר הנקזים המוכנסים. מגמה זו נמשכה גם במהלך החלק של ההתערבות, ובשנת המחקר הוכנסו 23 נקזים כאלה.

לא היו הבדלים מובהקים סטטיסטית בנתונים הדמוגרפיים או האחרים בין אוכלוסיית ההתערבות לבין אוכלוסיית הביקורת. נתוני החולים מוצגים בטבלה מס' 1.

טבלה מס' 1 : השוואה בין נתוני אוכלוסיית המחקר לבין נתוני אוכלוסיית הביקורת – כללי.

| p-value | אוכלוסיית הביקורת (2001-2003) | אוכלוסיית ההתערבות (2004-2005) | מאפיין   |
|---------|-------------------------------|--------------------------------|--|
|         | 41 (40 חולים)                 | 21 (19 חולים)                  | מספר המקרים                                      |
| 0.00859 | 56.9±19.6                     | 41.01±20.97                    | גיל ממוצע (בשנים)                                |
| 0.865   | 47.4% (18)                    | 47.4% (9)                      | אחוז החולים ממין נקבה                            |
|         |                               |                                | הסיבה להחדרת הקטטר                               |
| 0.884   | 11 (26.8%)                    | 6 (28.6%)                      | דימום תת-עכבישי                                  |
| 0.868   | 9 (21.9%)                     | 5 (23.8%)                      | טראומה   |
| 0.610   | 8 (19.5%)                     | 3 (14.3%)                      | הידרוצפלוס אקוטי                                 |
| 0.971   | 6 (14.6%)                     | 3 (14.3%)                      | לאחר ניתוח                                       |
| 0.847   | 7 (17%)                       | 4 (19%)                        | אחר  |
| 0.465   | 0.65±1.33                     | 1.16±2.83                      | משך האשפוז הממוצע לפני החדרת הנקז (בימים)        |
| 0.795   | 9.86±11.01                    | 10.79±16.90                    | משך הזמן שהנקז היה מותקן (בימים)                 |
|         |                               |                                | מספר ואחוז החולים שטופלו באנטיביוטיקה סיסטמית* : |
| 0.965   | 8 (19.5%)                     | 4 (19%)                        | בשל אינדיקציה זיהומית אחרת                       |
| 0.494   | 4 (9.7%)                      | 1 (4.7%)                       | אנטיביוטיקה פרופילקטית                           |

\* הערות : לא נכנסו לסעיף זה חולים שפיתחו זיהום בחדרי המוח וקיבלו אנטיביוטיקה סיסטמית לטיפול בו. לא הוכנסו לטבלה גם נתוני האנטיביוטיקה הסב-ניתוחית (peri-operative), שהיא סטנדרטית במהלך ניתוח פתיחת גולגולת. בביטוי "אנטיביוטיקה פרופילקטית" הכוונה למתן טיפול אנטיביוטי סיסטמי קבוע בשל חשש מזיהום.

## איסוף נתונים

משך החלק ההתערבותי של המחקר היה מ-5/2004 ועד סוף 6/2005.  
1. הנתונים ההיסטוריים לקבוצת הביקורת נאספו משלושה מקורות:

- תיקי החולים – ממוחשבים או ידניים.
  - גליונות טיפול נמרץ של החולים ששהו בטיפול נמרץ.
  - נתוני ספירה, ביוכימיה ומיקרוביולוגיה של החולים.
- נתוני קבוצת הביקורת נאספו באופן הבא: נסקרו כל תיקי החולים הממוחשבים של חולים שאושפזו במחלקה בתקופת הביקורת. הנתונים הוצלבו עם כמה מקורות: גליונות הטיפול היומיים בחולים ביחידה לטיפול נמרץ נירוכירורגי (שבהם מופיעות האבחנות, בהן נוכחות נקז). מחפֶרת רישום של חולים ביחידה לטיפול נמרץ נירוכירורגי, שגם בה מופיעים שמות החולים עם תיאורי הפרוצדורות שעברו.
- נתוני הביוכימיה של ה-CSF רוכזו לגבי כל החולים ביחידה לטיפול נמרץ נירוכירורגי, והוצלבו עם הנתונים שהוזכרו עד כאן. לחולים שעברו החדרת נקז בוצעו בדיקות CSF מרובות, ומספר הבדיקות סייע גם הוא באיתור החולים בקבוצת הביקורת. שאיבת נוזל לאנליזה היא רוטינה במקרה של הכנסת נקז חדרי.

2. הנתונים של החולים שהיוו את אוכלוסיית ההתערבות נאספו על ידי מגיש העבודה בשיתוף עם המחלקה הנירוכירורגית.

מבין הנתונים שתוארו לגבי קבוצת הביקורת, נאספו מחברת הרישום של החולים ביחידה לטיפול נמרץ וגליונות הטיפול והמעקב של כל החולים ביחידה. המידע הוצלב עם נתוני המחסן של חדר ניתוח, בכדי למנוע החדרת נקז מוספג-אנטיביוטיקה בלי ידיעת מגיש העבודה. נתוני הביוכימיה לא שימשו לאיתור חולים, מכיוון שהאיסוף כאמור עד כאן הספיק לאיסוף של כל החולים, ואותרו נתוני החולים המתאימים לכל הנקזים שיצאו מחדר הניתוח בתקופה האמורה.

הניסיון לביצוע המעקב באמצעות טופס ייעודי על ידי המחלקה לא צלח, והנתונים מתבססים על תיקי החולים, כולל הערות שהוסיף מגיש העבודה במהלך המעקב אחר החולים.

## הגדרות נירולוגיות

זיהום בחדרי המוח הוגדר (בנוכחות נקז בחדרי המוח) באחד או יותר מהמצבים הבאים:

- א. נתונים מהמעקב הקליני של החולה המתאימים לזיהום, כגון התדרדרות נירולוגית בנוכחות חום, לויקוציטוזיס בדם פריפרי.
- ב. בידוד של חיידק מה-CSF.
- ג. נתוני ביוכימיה של ה-CSF שמתאימים לזיהום: גלוקוז נמוך ( $glu < 2.78mM$ ) וחלבון גבוה ( $> 70mg/dl$ ).

ד. נתוני ספירה של ה-CSF המתאימים לזיהום, הכוללים פליאוציטוזיס (500-5000 cells/ $\mu$ l), ובעיקר עליה ברמת התאים הלבנים מסוג PMN.

אם לא נמצא אחד מן הנתונים – ספירת תאים או ביוכימיה (סעיפים ג', ד') – נעשתה האנליזה של הזיהום על סמך המעקב הקליני, תוצאות התרבית והנתון השני. במקרים שבהם לא נמצאו נתוני ביוכימיה ולא נתוני ספירת תאים, הוצא המקרה מהאנליזה.

תמותה של חולה תיחשב קשורה ל-ventriculitis אם מתקיימים כל התנאים האלו:

- א. אובחן זיהום בחדרי המוח.
- ב. החולה נפטר במהלך אשפוזו, מבלי שהראה סימני שיפור ביוכימיים, קליניים או מיקרוביולוגיים.
- ג. החולה לא שוחרר מאשפוזו.

באנליזה הסטטיסטית הוכללו מקרים שבהם הושאר הנקז 48 שעות לפחות. מקרים שבהם בוצע ניקוז למשך זמן קצר מזה לא הוכללו באנליזה, משום שזיהום בטווח זמן כזה עלול לנבוע מבעיות בזמן החדרת הנקז, ולא מקולוניזציה של הנקז. בהמשך יוצגו גם נתונים לגבי כלל החולים, כולל משך שהיית-נקז של פחות מ-48 שעות.

במקרים שבהם הותקנו אצל חולה שני נקזים בזה אחר זה, ההתייחסות לנקז השני היתה תלויה במה שהתרחש בזמן שהנקז הראשון היה מותקן: אם הנקז הראשון הזדהם, הוצא הנקז השני מהסטטיסטיקה, מכיוון שמדדי הזיהום יכולים להישאר לא תקינים למשך כשבוע, עד להגעה לנורמה. לכן, כשנמצא זיהום בנקז הראשון, לא היתה אפשרות להעריך התפתחות של זיהום בנקז השני, והמקרה הוצא מהאנליזה. אם הוכנסו שני נקזים בזה אחר זה, בלי שהראשון הזדהם, היתה ההתייחסות לשני כאל נקז חדש.

## משתנים

### **משתנים בלתי תלויים**

- **משתנים כמותיים.** גיל החולה (שנים), ומשך האשפוז (בימים) לפני החדרת הנקז.
- **משתנים קטגוריים.** האינדיקציה להכנסת הנקז (בעיקר טראומה/לא טראומה), סיבת האשפוז, מין החולה.

## משתנים תלויים

### משתנים כמותיים.

- **משך האשפוז.** משתנה רציף. מקורו בגליונות החולים, ובמדידת מספר הימים שבין תאריך קבלת החולה לבין תאריך השחרור.
- **ספירת תאים לבנים ב-CSF.** (בתאים למיקרוליטר) משתנה מספרי רציף. מקורו בספירת התאים מדגימות ה-CSF שנלקחו מהחולים.

### משתנים קטגוריים-דיכוטומיים

- **תמותה.** משתנה זה הוא כמובן דיכוטומי (נפטר/לא נפטר), והוא אחד מהמשתנים העיקריים במחקר. הוא נבדק באמצעות המעקב שנוהל אחר החולים. באוכלוסיית הביקורת ייבדק המדד באמצעות תיקו הרפואי של החולה. התמותה תיחשב קשורה לזיהום אם התקיימו תנאים כמופיע בסעיף "הגדרות נוירולוגיות".
- **זיהום בחזרי המוח.** משתנה זה הוא דיכוטומי (היה זיהום/לא היה זיהום), והוא אחד מהמשתנים העיקריים במחקר. המשתנה נבדק לפי הפרמטרים המצוינים בסעיף "הגדרות נוירולוגיות". מקור הנתונים הוא בדיקות ה-CSF שבוצעו לחולים, בהסתמך על המאגר הממוחשב של בית החולים הדסה עין-כרם.

### משתנים קטגוריים-נומינליים

- **המזהמים המבודדים מה-CSF.** משתנה זה הוא נומינלי. מקור הנתונים הוא נתוני האנליזה הציטולוגית והמיקרוביולוגית שנעשתה ל-CSF של החולים, המופיעים בגליונות החולים.

**הערכה כלכלית של עלות הטיפול בפרמטרים העיקריים.** הכוונה היתה לבצע הערכה כזו, אך לאחר בירור הנתונים התברר שהערכה כזו תהיה מסובכת מדי, ונתונה מדי לפרשנות סובייקטיבית. מעבר לכך, הסתבר כי ביצוע הערכה כזאת בקבוצת הביקורת יהיה כמעט בלתי אפשרי לבצע, שכן עד כתיבת העבודה חלפו כמעט שנתיים מסוף הטיפול בקבוצת הביקורת, וקשה להעריך את עלות הטיפול בזמן זה. לכן לא בוצעה הערכה כלכלית כזו, והיא מהווה עניין למחקר נפרד.

## ניתוח סטטיסטי

**1. תיאורי:** בוצעה השוואה של מאפייני החולים בתקופת הביקורת ההיסטורית בהשוואה לתקופת ההתערבות לגבי המשתנים הבלתי תלויים: מין, גיל, סיבת האשפוז, משך האשפוז לפני הכנסת הנקז, ונסיבות האירוע שגרם לצורך בנקז (למשל אירוע טרור, תאונת דרכים, עליית לחץ תוך גולגלתי על רקע מחלה סיסטמית). כן בוצע ניתוח של המשתנים התלויים: משך השארת הנקז והטיפול באנטיביוטיקה סיסטמית.

לגבי הסעיף של משך האשפוז לפני החדרת הנקז, בשני מקרים (אחד בקבוצת הביקורת והשני בקבוצת ההתערבות) אושפזו חולים במחלקה באופן אלקטיבי, ומטעמים טכניים של המחלקה עברו את הניתוח, ואת החדרת הנקז, רק כחלוף כשבועיים (12 ימים באחד מהם, ו-19 בשני). לא היתה אינדיקציה רפואית להמתנה זו, ולמעשה ניתן היה לשחרר את החולים ולקבלם בחזרה למחלקה ביום שלפני הניתוח. שני החולים שהו בזמן ההמתנה בביתם, ולא שכבו במחלקה, או עברו פרוצדורות כלשהן. בשני המקרים הללו ההתייחסות אל החולים היתה כאילו לא היו מאושפזים בזמן שלפני הניתוח, וכאילו היו באשפוז רק יום אחד לפני החדרת הנקז.

**2. אנליטי:** למשתנים הקטגוריים, שניתן להציגם כחלק מתוך הקבוצה, כגון הסיבה להחדרת הנקז ואחוז החולים שהם ממין נקבה, בוצע ניתוח סטטיסטי באמצעות מבחן Chi-square למציאת ערכי p עבור כל אחד מהמשתנים בנפרד, תוך שימוש בתוכנת PEPI. לגבי המשתנים הכמותיים הרציפים, בהם גיל החולים, משך האשפוז לפני החדרת הנקז וכן משך השארת הנקז מותקן, נבדקו הנתונים באמצעות t-test בחישוב דו-זנבי, בהנחה של שונות שונה בין שתי הקבוצות, תוך שימוש בכלים המובנים בתוכנת Excel.

## תוצאות וניתוח:

בתקופת הביקורת נסקרו 48 מקרים של הכנסת נקז חדרי. 3 הוצאו מהניתוח הסטטיסטי מכיוון שבניתוח התוצאות הסתבר שלא הצלחנו להשיג את המידע הדרוש מנתוני הביוכימיה או ספירת התאים. הקביעה לגבי זיהום, או היעדר זיהום, היתה עשוייה להיסמך על התייעוד בגליון החולה ובסיכום המחלה, אך לא היה בכך די לאנליזה כפי שפורט לעיל. חולה אחד הוצא מהאנליזה למרות שהיה במחלקה הנוירוכירורגית עם נקז, משום שהנקז הוכנס בביה"ח אחר, והחולה הועבר ל"הדסה" לאחר הכנסתו. 4 חולים הוצאו מן הניתוח הסטטיסטי משום שהנקז היה מותקן בהם זמן קצר מדי, כלומר, שהזמן שבו היה הנקז מותקן היה קצר מהזמן המקובל להתפתחות זיהום. לכן, בחולים אלה לא היה ניתן לקשור את הזיהום לקיומו של נקז, כשם שהיעדר זיהום לא היה יכול להעיד כי ההחזרה והמשך היו סטריליים. בארבעת המקרים היה הנקז מותקן פחות מ-48 שעות.

כך הגענו ל-40 חולים שבהם הוחדר נקז. באחד מהחולים האלה הוחדרו במהלך אשפוזו שני נקזים, כך שבסך הכל נכנסו לניתוח הסטטיסטי בקבוצת הביקורת 41 נקזים.

מתוך 41 המקרים הללו, 11 פיתחו זיהום בחדרי המוח (ventriculitis), שאובחן כמפורט בסעיף "הגדרות נוירולוגיות" להלן. מתוך אלו, נפטרו 4 חולים. לכן, מצאנו בקבוצת הביקורת אחוז זיהומים של 26.8%, ואחוז התמותה מתוך החולים שבהם אובחן זיהום עומד על 36%. מספר זה מתאים למקובל בספרות.

האנליזה הסטטיסטית בוצעה רק עבור 40 המקרים (41 נקזים) שלגביהם היה לנו מידע מלא, ומשך שהיית הנקז היה למעלה מ-48 שעות. החלטנו להציג גם את הנתונים של כלל 48 החולים (49 נקזים), כולל כאלו שהיה לגביהם מידע חלקי, או שהנקז היה מותקן במשך פחות מיומיים. בהמשך יוצגו שני סוגי הנתונים – הן של כלל החולים, והן של הנקזים שהושארו יומיים לפחות, ושהיה לנו מידע מלא לגביהם.

בתקופת ההתערבות נסקרו 23 תיקים שבהם הוחדר נקז. ב-4 חולים, הותקן הנקז לתקופה של פחות מיומיים. כיוון שייתכן שתקופה זו קצרה מדי להתפתחות זיהום, נעשתה אנליזה של הנתונים עם החולים האלה ובלעדיהם, והתוצאות יוצגו בהתאם. בשניים מהחולים הותקנו שני נקזים עוקבים, כך שבסך הכל נכנסו לאנליזה הסטטיסטית בקבוצת ההתערבות 21 נקזים. מתוך אלה אובחן זיהום, לפי הקריטריונים האמורים, בחולה אחד. החולה לא נפטר. שיעור הזיהומים כאן הוא 4.8%, ושיעור התמותה הוא 0%.

ההבדל בין הקבוצות מבחינת הזיהום בחדרי המוח הוא מובהק סטטיסטית,  $p=0.037$ . ההבדל בין הקבוצות מבחינת התמותה הכוללת אינו מובהק סטטיסטית,  $p=0.139$ .

כאמור לגבי קבוצת הביקורת, יוצגו נתונים בשתי צורות גם בקבוצת ההתערבות: האנליזה הסטטיסטית בוצעה רק עבור 19 המקרים (21 נקזים) שבהם משך שהיית הנקז היה למעלה מ-48 שעות. החלטנו להציג גם את הנתונים של כלל 23 החולים (25 נקזים), כולל

כאלו שבהם הנקז היה מותקן במשך פחות מיומיים. בהמשך יוצגו שני סוגי הנתונים – הן של כלל החולים, והן של הנקזים שהושארו יומיים לפחות.

במקרה אחד היה חולה שאושפז פעמיים, ובשני המקרים הוכנס נקז. ההתייחסות אליו היתה כאל שני מקרים שונים.

### פיזור לפי שנים

נעשה ניתוח לפי שנים בשני אופנים. האחד היה ניתוח של נתוני כלל החולים, לפני העיבוד שלאחר איסוף הנתונים. הנתונים הללו הוצגו בהצעת העבודה, והם מובאים כאן. נתונים אלו כוללים את כלל החולים שבהם הוחדר נקז, לכל משך זמן. האופן השני הוא ניתוח של הנתונים לאחר העיבוד, ולאחר שהוסרו נתוני החולים שבהם הושאר הנקז למשך פחות מיומיים, וכן נתוני חולים שהיה לגביהם מידע חלקי, כמפורט לעיל. בכל הטבלאות והתרשימים ההתייחסות לשנים 2004-2005 היא כאל שנה אחת, מכיוון שבכל אחת מהשנים 2004-2005 נסקרה חצי שנה, ובסה"כ זמן של שנה אחת.

טבלה מס' 2: שיעור הנקזים עם זיהום, לפני ואחרי הכנסת נקז מוספג-אנטיביוטיקה, בנקזים עם שהייה של יותר מיומיים.

| השנה      | סה"כ הנקזים | חולים שבהם אובחן זיהום | חולים שנפטרו מאלו שבהם נתגלה זיהום | אחוז הנקזים שבהם אובחן זיהום | *p-value | אחוז הנקזים שנפטרו מאלו שזוהמו |
|-----------|-------------|------------------------|------------------------------------|------------------------------|----------|--------------------------------|
| 2001      | 9           | 4                      | 2                                  | 44.4%                        |          | 50%                            |
| 2002      | 15          | 4                      | 1                                  | 26.7%                        |          | 25%                            |
| 2003      | 17          | 3                      | 1                                  | 17.65%                       |          | 33.3%                          |
| 2004-2005 | 21          | 1                      | 0                                  | 4.76%                        | 0.037    | 0%                             |

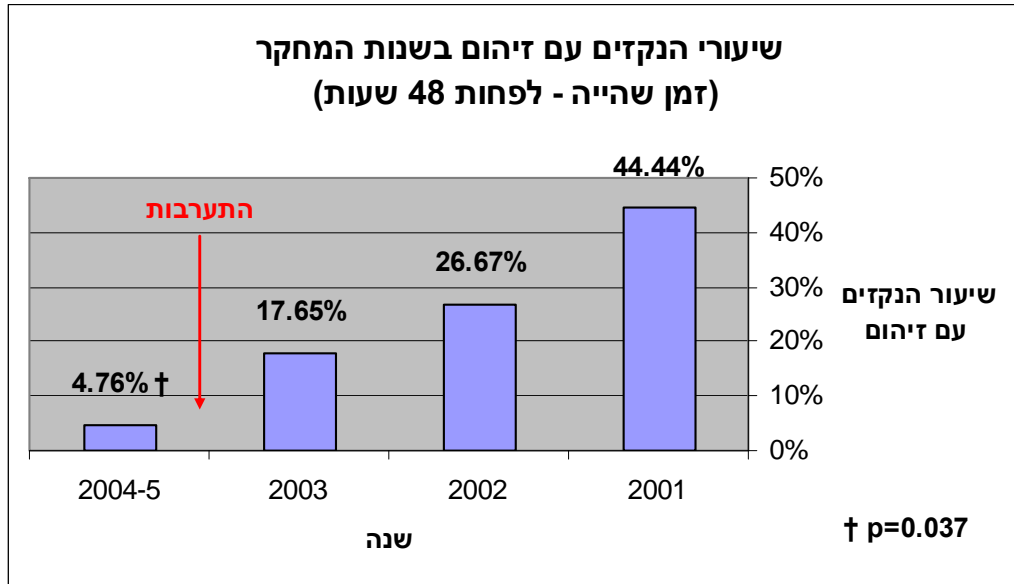
\* ערך p-value מוצג לגבי השינוי באחוז הזיהומים בנקז בתקופת ההתערבות בהשוואה לתקופת הביקורת.

טבלה מס' 3: שיעור הנקזים עם זיהום, לפני ואחרי הכנסת נקז מוספג-אנטיביוטיקה, בכל הנקזים (כולל שהייה של פחות מיומיים).

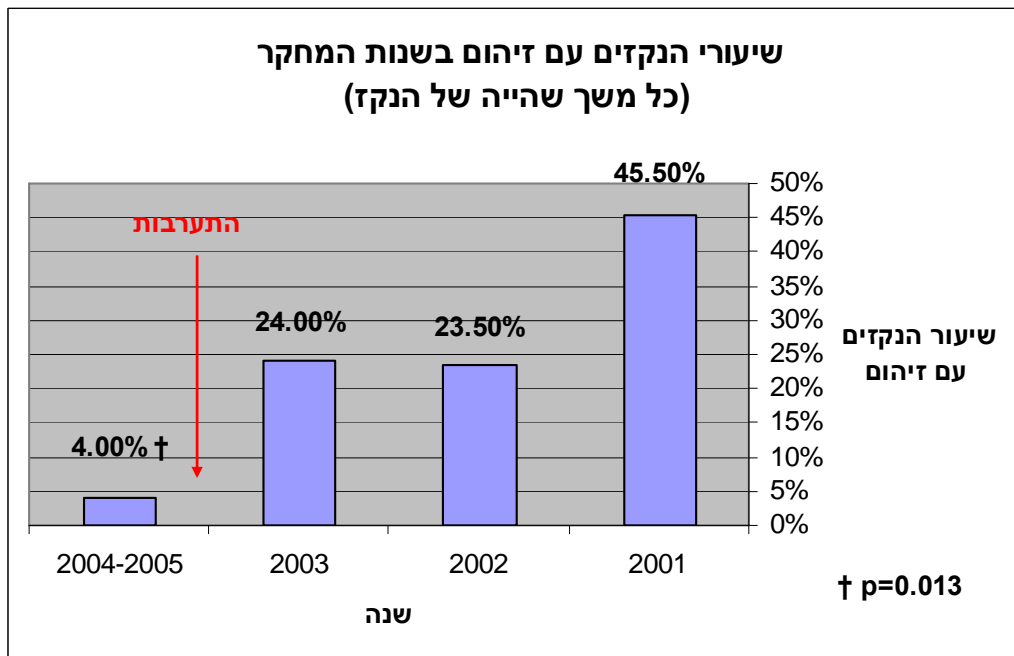
| השנה      | סה"כ הנקזים | חולים שבהם אובחן זיהום | חולים שנפטרו מאלו שבהם נתגלה זיהום | אחוז הנקזים שבהם אובחן זיהום | *p-value | אחוז הנקזים שנפטרו מאלו שזוהמו |
|-----------|-------------|------------------------|------------------------------------|------------------------------|----------|--------------------------------|
| 2001      | 11          | 5                      | 2                                  | 45.5%                        |          | 40%                            |
| 2002      | 17          | 4                      | 1                                  | 23.5%                        |          | 25%                            |
| 2003      | 21          | 5                      | 3                                  | 24%                          |          | 60%                            |
| 2004-2005 | 25          | 1                      | 0                                  | 4.0%                         | 0.013    | 0%                             |

\* ערך p-value מוצג לגבי השינוי באחוז הזיהומים בנקז בתקופת ההתערבות בהשוואה לתקופת הביקורת.

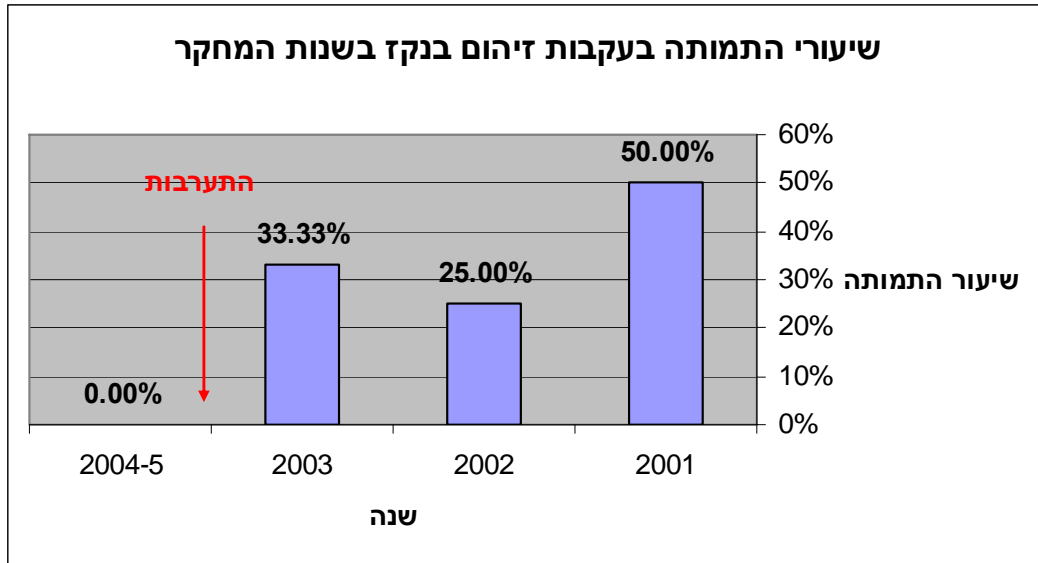
תרשים מס' 1: שיעורי זיהום של נקזים לאורך השנים של המחקר (בנקזים עם שהייה של יותר מיומיים)



תרשים מס' 2: שיעורי זיהום של נקזים לאורך השנים של המחקר (בכל הנקזים - כולל שהייה של פחות מיומיים)



תרשים מסי' 3 : שיעורי התמותה בעקבות זיהום בנקז לאורך השנים של המחקר



## סוג המזהמים

בקבוצת הביקורת היו 11 זיהומים. בשניים מהמקרים לא בודד חיידק מנוזל השדרה, אך המדדים הביוכימיים, התאיים והקליניים התאימו לזיהום, ואובחן זיהום. לכן בתשעה מקרים היה זיהום שבו זוהה חיידק. סוגי המזהמים מפורטים בטבלה מספר 4. בטבלה ניתן לראות כי בקבוצת הביקורת דומים המזהמים הנפוצים למקובל בספרות, כשהסוג *Staphylococcus* היווה את הרוב המכריע של הזיהומים – במקרה זה 7 זיהומים מתוך 11, ו-7 מתוך 9 שבהם בודד מזהם (בטבלה מופיעים האחוזים מתוך כלל הזיהומים, כולל אלה שבהם לא בודד חיידק). מתוך המקרים של זיהום בהם בודד מזהם, היוו סטאפילוקוקים 77% (כאמור, 7 מתוך 9). בקבוצת ההתערבות הזיהום היחיד היה עם החיידק *Acinetobacter baumannii*. בשל הזיהום הבודד, לא ניתן לבצע אנליזה כלשהי לגבי השינוי באופי המזהמים. הרושם (שאינו מגובה בסטטיסטיקה, כמודגם בטבלה) הוא שיש שינוי באופי המזהמים, משום שהמזהם הבודד אינו מסוג סטאפילוקוקוס.

### טבלה מס' 4: סוגי המזהמים בשתי קבוצות המחקר

| קבוצת הביקורת                     | קבוצת ההתערבות                    | p-value | סוג המזהם *                              |
|-----------------------------------|-----------------------------------|---------|--|
| מספר המקרים (ואחוז מתוך הזיהומים) | מספר המקרים (ואחוז מתוך הזיהומים) |         |  |
| 4 (36.4%)                         | 0                                 | 0.460   | <i>Staphylococcus coagulase negative</i> |
| 3 (27.3%)                         | 0                                 | 0.546   | <i>Staphylococcus aureus</i>             |
| 1 (9.1%)                          | 0                                 | 0.753   | <i>Klebsiella pneumoniae</i>             |
| 1 (9.1%)                          | 1 (100%)                          | 0.753   | <i>Acinetobacter baumannii</i>           |
| 2 (18.2%)                         | 0                                 | 0.640   | זיהום ללא בידוד חיידק                    |

\* הכוונה כאן רק לזיהום הראשון שאובחן. בארבעה מקרים אובחן גם זיהום נוסף, לאחר הזיהום הראשון. ר' על כך בפרק הדיון.

בשני מקרים בקבוצת הביקורת, ובשני מקרים בקבוצת ההתערבות, בודד מזהם מנוזל השדרה, אך החיידק יוחס לזיהום בזמן נטילת הדגימה (contamination). הסיבות לייחוס הזיהום:

- א. המדדים הביוכימיים, כמו גם התאיים, של נוזל השדרה לא התאימו לזיהום, כמפורט בסעיף "הגדרות נירולוגיות".
- ב. המזהם בשני המקרים היה *Staphylococcus coagulase negative*, חיידק ששוכן על העור דרך קבע. בממצא זה אין כמובן די כדי לפסול את אפשרות הזיהום. חיידקי עור הם בדרך כלל המזהמים הנפוצים במקרים של זיהום בחדרי המוח, כמפורט בסעיף "המזהמים הנפוצים" בהקדמה לעבודה, אך בשילוב עם הנתונים האחרים המפורטים כאן הוחלט שאין מדובר בזיהום בחדרי המוח. החולים לא טופלו אנטיביוטית.
- ג. לא היתה עדות קלינית לזיהום. עדות כזו יכולה היתה להימצא בהתדרדרות נירולוגית, הופעת חום סיסטמי, טכיקרדיה או לויקוציטוזיס בספירת דם. בשני המקרים לא הופיע אף אחד מהממצאים האלה.
- ד. בבדיקות עוקבות של נוזל השדרה לא היתה עדות חוזרת להימצאות החיידק.

### משך האשפוז

משך האשפוז הממוצע בקבוצת הביקורת היה 28 ימים (טווח 4-80, סטיית תקן 25.17).  
 משך האשפוז הממוצע בקבוצת ההתערבות היה 34 ימים (טווח 6-97, סטיית תקן 20.62).  
 ההבדל בין שתי הקבוצות אינו מובהק סטטיסטית,  $p=0.369$ .

נתונים נוספים, שהיינו מעוניינים לבדוק בתכנון העבודה, אך לא הצלחנו לאסוף, הם משך השהייה ביחידה לטיפול נמרץ (נורוכירורגי או כללי), סוגי האנטיביוטיקה שהיו בשימוש וכן הערכה כוללת של עלות האשפוז.

## דיון ומשמעות

עבודה זו מציגה יישום של פתרון אפשרי לאחת הבעיות הקשות והמסוכנות בניהול עלייה חריפה בלחץ התוך-גולגלתי: זיהום בחדרי המוח בעקבות החדרת נקז חדרי. הטווח המקובל בספרות לזיהומים הוא בין 0% ל-27%<sup>1</sup>, או בין 10% ל-40% בסקירה אחרת<sup>2</sup>. התמותה המתוארת בספרות במקרים של התפתחות זיהום בתוך חדרי המוח היא גבוהה מאוד – בין 50 ל-70% בסדרות שונות<sup>3,4</sup>. בקבוצת הביקורת של עבודה זו מצאנו אחוז זיהומים של 26.8, ואחוז התמותה מתוך החולים שפיתחו זיהום עמד על 36%. בעבר נעשו נסיונות שונים למנוע את הסיבוך הזה באמצעים שונים, בהם הארכת המהלך התת-עורי של הנקז<sup>10</sup>, החלפה רוטינית של הנקז כל מספר ימים<sup>11,12</sup>, וטיפול אנטיביוטי פרופילקטי בזמן החדרת הנקז<sup>13</sup>. כל הנסיונות הללו לא היו יעילים בהפחתת מספר הזיהומים.

בעבודה זו הדגמנו את היעילות של נקז מוספג-אנטיביוטיקה למניעת זיהומים. למרות מימדיה המצומצמים של העבודה, הודגמה כאן ירידה מובהקת סטטיסטית של שיעור הזיהומים עם הכנסת השימוש בנקז מסוג זה, בהשוואה למצב הקודם. ישנם מאפיינים נוספים שבהם היינו רוצים לראות שינוי, אך לא הצלחנו להדגים כזה: הפחתת התמותה מזיהום, קיצור משך האשפוז, קיצור משך השהייה בטיפול נמרץ וכן שינוי (אם קיים) באופי המזהמים ובסוגי האנטיביוטיקה הנדרשים – כולם מאפיינים שיש מקום לחקור אותם, וייתכן שניתן יהיה להדגים שינוי כזה במחקרים עוקבים. במקרים של עליית לחץ אקוטית בחלל הגולגולת, מוגבלות מאוד אפשרויות הטיפול, ולמעשה האפשרות היחידה ברוב המקרים היא החדרה של נקז חדרי. בשל היעדר אלטרנטיבות לפעולה זו, יש חשיבות רבה להפחתה של הסיבוכים שלה, ובראשם זיהום של חדרי המוח והתמותה הכרוכה בזיהום כזה.

היקף העבודה המוגשת כאן הוא מצומצם בסטנדרטים מקובלים. כך, לשם השוואה, בעבודה דומה<sup>1</sup> שבוצעה בארה"ב נכנסו לאנליזה 288 חולים, בהשוואה ל-62 חולים בלבד בעבודה זו. הסיבה לכך היא התדירות שבה מבוצעת הפעולה. כאמור לעיל, בשנה ממוצעת בזמן המחקר (הביקורת או ההתערבות) הוכנסו בין 20-30 נקזים. עבודה זו יכולה לשמש בסיס לעבודה מקיפה יותר, בכמה צורות:

- הארכת משך המחקר: מחקר שיתבצע באותה מתכונת, אך למשך זמן ארוך יותר, יוכל להעריך באופן מלא יותר את היעילות של החדרת הנקז מוספג-האנטיביוטיקה. בעבודה כזו ניתן יהיה, אולי, להעריך פרמטרים שלא הצלחנו להעריך בעבודה הנוכחית, כגון התמותה הכוללת, התמותה הקשורה בזיהום בחדרי המוח, משך השהייה ביחידה לטיפול נמרץ, הטיפול האנטיביוטי הנדרש וכו'.

- שיתוף של בתי חולים נוספים, ויוזמה של מחקר כלל-ארצי בנושא. למרות היעדר נתונים מלאים, על פי הערכתנו מוחדרים בארץ מעל 100 נקזים בשנה. שיתוף פעולה עם מרכזים אחרים, בהיקף כלל-ארצי, יסייע להגדלת מאגר המקרים, ויוכל להגביר את התפוקה של מחקר כזה.
- לבסוף, בהסתמך על התוצאות שתוארו בעבודה הזו, ניתן יהיה לבצע הערכת עלות/תועלת (cost/effectiveness) של השימוש ב-AIV, בהסתמך על קיצור (או היעדר קיצור) של משך האשפוז, משך השהייה ביחידה לטיפול נמרץ, עלות הטיפול האנטיביוטי בחולים, ועוד. הערכה כזו לא בוצעה בעבודה זו, אך העבודה יכולה להיות בסיס להערכה כזו, עם שקלול של הבדל המחירים בין נקז רגיל ל-AIV, ושל עלות ההבדלים במאפייני האשפוז.

### זיהום משני

נושא נוסף שעלה במסגרת האנליזה, שאינו מנושאי העבודה, הוא נושא הזיהום המשני. בקבוצת הביקורת היו ארבעה מקרים בהם היה זיהום נוסף – superinfection, לאחר הזיהום הראשוני. הכוונה לכך שמספר ימים (טווח 3-10) לאחר בידוד החיידק הראשון, בודד בתרבית CSF חיידק נוסף, שונה מהקודם. במקרים אלו היו המזהמים המאוחרים מדובר באוכלוסייה חיידקית שונה מאשר בזיהום הראשוני, והסוגייה של זיהום משני במקרים כאלה ראוייה לבחינה נוספת, במסגרת מחקר אחר. יתרה מזו, מעניין לציין שרק אחד מתוך 4 המקרים הללו היה קטלני (25%), בהשוואה ל-3 מתוך 7 המקרים שבהם לא היתה עדות לזיהום משני (42%). ההבדל בין שתי הקבוצות אינו מובהק סטטיסטית ( $p=0.554$ ), אך ללא ספק העניין ראוי לבירור מעמיק יותר, הן להבהרה של הנתונים, והן לבדיקה מדוע ובאיזה מנגנון הזיהום המשני מהווה סמן להפחתה של התמותה, אם הוא אכן מהווה סמן כזה. אין תיעוד בספרות לממצא דומה למתואר כאן.

### G-statistics - השימוש ב-

בתכנון העבודה תכננו לבחון שימוש ב-General control charts (G-statistics). העיקרון בשיטה זו הוא מעקב אחר מרווחי הזמן שבין כל שני אירועים. לאחר שהסתיים איסוף הנתונים, התברר שהשגנו מובהקות סטטיסטית בשיטות מקובלות ללא צורך בשימוש בשיטה זו.

## הטיית אפשריות

### **הטיית מידע**

הכוונה להטיה שמקורה בקיום ביקורת היסטורית. ייתכן שנתונים מסוימים ניתנים לאיסוף לגבי חולים בחלק ההתערבותי של המחקר, אך לא ניתן להעריךם לגבי החלק ההיסטורי שלו. להטיה זו התייחסנו בתכנון המחקר. המידע שנאסף לגבי החולים באוכלוסיית המחקר הוא רק מידע כזה שניתן להשיגו לגבי כל החולים באוכלוסיית הביקורת. מדדים כגון עלות הטיפול הסיעודי, שאותם ניתן להעריך לגבי אוכלוסיית המחקר אך לא לגבי אוכלוסיית הביקורת, נפסלו מלשמש משתנים במחקר.

### **הטיית בחירה**

הטיה כזו לא היתה אפשרית מלכתחילה בעבודה זו. מכיוון שבית החולים הדסה עין-כרם הוא היחיד במחוז ירושלים שיש בו מחלקה נוירוכירורגית, כל החולים שנוקטו להכנסת נקז חדרי הגיעו לבית חולים זה, ולכן נכנסו למחקר.

### **הטיית זמנים**

מכיוון שהביקורת למחקר היא ביקורת היסטורית, תיתכן הטיה בכמה תחומים: ראשית, ייתכן שקיים הבדל בין אוכלוסיות הנבדקים, אם בשל שינוי בתנאים הסביבתיים בישראל (למשל יותר או פחות אירועי טרור) ואם בשל עדכון באינדיקציות המקובלות לתהליך. לכן נאספו נתונים לגבי סוג ונסיבות הפגיעה אשר הביאו לצורך בהשתלת נקז. אלה מוצגים בטבלה מספר 1.

שנית, ייתכן הבדל בצוות הרפואי שמטפל בתהליך. יתרה מזאת, ייתכנו הבדלים בתנאים שהתקיימו בחדרי הניתוח, בצידוד שעמד לרשות המנתחים ועוד. לגבי האינדיקציות המקובלות לתהליך, ניתן לשלול שינוי שכזה, היות שרוב הצוות הרפואי שעבד בזמן הביקורת (ההיסטורית) נמצא עדיין במחלקה, בהם מנהל המחלקה ורוב הרופאים הבכירים. לדברי האחראים על הטיפול בנוירוראומה, בהם ד"ר צבי ישראל (אחד מהמדריכים בעבודה זו) לא היה שינוי כלשהו באינדיקציות לתהליך. המאפיינים האפידמיולוגיים של החולים שבהם הוחדר נקז בשתי התקופות נבדקו, ומוצגים גם הם בטבלה מס' 1.

## **Hawthorne Effect**

הטיה שמקורה בכך שעצם הסקירה של הנעשה תגרום להטיית התוצאות, בשל תשומת לב מוגברת להכנסת הנקז בתנאים אספטיים, שמירה על סטריליות בסביבת החולה, מדידות תכופות יותר של מדדי דלקת (למשל חום, ספירת כדוריות לבנות בדם) ואספירציות תכופות יותר של CSF. על אפקט זה, ר' גם בדיון על מגבלות העבודה.

## מגבלות

בנתוני העבודה הנוכחית ישנן מספר מגבלות, שעמן התמודדנו במהלך המחקר:

### **א. ביקורת היסטורית**

כבכל מחקר עם ביקורת היסטורית, תיתכן הטיה של הנתונים בשל הבדלי הזמנים בין איסוף הנתונים של תקופת הביקורת לבין איסוף הנתונים בקבוצת ההתערבות. שינוי בצוות המטפל: במהלך ארבע שנות המחקר לא נעשה כל שינוי בצוות המנתחים הבכירים במחלקה הנוירוכירורגית. היו שינויים בצוות המתמחים במחלקה, אך צוות המנתחים האחראי על הניתוחים לא השתנה.

שינוי באינדיקציות לניתוח או בצורות לביצועו: יתכן שינוי כזה בכל מחקר עם ביקורת היסטורית, בשל השינויים המתמידים בתחום, כמו גם בשל נסיונות אחרים להפחית את רמת הזיהומים. כך לדוגמה, אם היתה בשלב מסויים הוכחה לכך שהחדרת נקז עם מהלך תת-עורי ארוך יותר מפחיתה זיהומים, ייתכן שהמחלקה היתה משנה תוך כדי תקופת המחקר את אופן ביצוע החדרה. שינוי כזה עשוי היה להשפיע על תוצאות המחקר, ולהטות את נתוניו. הטיה דומה היתה מתרחשת אילו היה מתקיים שינוי בגישה, ונטייה טיפולית של העדפת השגחה שמרנית על פני טיפול ניתוחי. כאן נבדקו האינדיקציות העדכניות בכל שלבי המחקר. לא התרחש שינוי כמתואר בגישה לטיפול בעליית לחץ תוך-גולגלתי.

שינוי באוכלוסיה המטופלת: הדוגמה הבולטת לכך היא שינוי במצב הבטחוני בארץ, שעשוי להביא להפחתה בפעולות הטרור. כך יכול להתקיים שינוי בסיבות שהובילו להכנסת הנקז. תיתכן, כתוצאה מכך, הטיית-בחירה של החולים, למשל בשל עלייה בכמות החולים הצעירים באחת משתי האוכלוסיות. סוגייה זו נבדקה, ולא נמצאו הבדלים בסיבות להחדרת הנקז בין שתי הקבוצות. נתונים אלו מוצגים בטבלה מספר 1.

### **ב. כשל בהעברת נתונים**

כאמור, העבודה נמשכה כשנה. מגיש העבודה לא היה, ברוב הזמן הזה, חלק מצוות המחלקה, עובדה שהיתה עלולה לגרום לכשל בהעברת הנתונים. יכול היה להיווצר מצב שבו תתבצענה פרוצדורות של החדרת נקזים, מבלי שמגיש העבודה ידע עליהן, עובדה שהיתה עלולה לפגוע באיכות הנתונים שנאספו. כדי למנוע פגיעה כזו, נעשו מספר צעדים: הראשון היה שיחה עם כל אחד מרופאי המחלקה, שבה הסביר מגיש העבודה את טיבה ואת מטרותיה, והציג את הפעולות שבהן הוא מבקש ליידע אותו.

הצעד השני היה פרסום דרכי ההתקשרות האפשריות עם מגיש העבודה. מידע זה נתלה על כל לוחות המודעות של המחלקה. כמו-כן נתלה ביחידה לטיפול נמרץ נוירוכירורגי דף שעליו נתבקש הצוות להדביק את מדבקות הזיהוי של כל חולה שבו הוחדר נקז.

הצעד השלישי היה ביקורים תכופים של מגיש העבודה במחלקה לצורך התעדכנות בהחדרות נקזים שבוצעו במחלקה.

הצעד הרביעי, עדיין בשלב ביצוע העבודה, היה הצלבה של המידע עם זה שהתקבל ממחסן חדר הניתוח. הודות לשיתוף פעולה מצד עובדי המחסן דווח לנו על מועדי השחרור של נקזים מוספגי-אנטיביוטיקה לחדר הניתוח. כך ידענו בכל הזדמנות שבה הועבר נקז לחדר הניתוח, ולמעשה בכל הזדמנות שבה הוחדר נקז. המידע הזה הוצלב עם זה שנאסף במחלקה, כאמור בסעיף הקודם.

הצעד החמישי, בשלב סקירת הנתונים, היה סקירת הנתונים שהתקבלו מהיחידה לטיפול נמרץ נירוכירורגי. ביחידה זו מתועדים כל החולים השוכבים בה באמצעות מחברת ריכוז. במחברת זו מצוינות האבחנות של החולים, ובהן גם מצוינת המילה ventriculostomy אם הוחדר נקז חדרי. ראוי לציון שבצעד החמישי כשלעצמו, לא היה די. אמנם, כל החולים שבהם הוחדר נקז שהו ביחידה לטיפול נמרץ, אך במקרים של עומס ביחידה לטיפול נמרץ נירוכירורגי, יכולים החולים לשכב באחת היחידות האחרות לטיפול נמרץ בבית החולים, ולא בהכרח ביחידה לטיפול נמרץ נירוכירורגי. זאת, גם במקרה שבו החולה סובל מפגיעה נירוכירורגית מבודדת. לכן, הצעד החמישי אינו מאפשר וידוא של השגת מידע על כל החולים, אך כחלק ממכלול של פעולות הוא יעיל. לאחר סקירת הנתונים הסתבר שכל החולים שבהם הוכנס נקז אכן אושפזו ביחידה לטיפול נמרץ נירוכירורגי, ושם (עם האבחנה של ventriculostomy) אכן הופיע במחברת המדוברת.

### ג. Hawthorne Effect

יש לשקול את האפשרות שעצם הבחינה של שיעור הזיהומים הביאה להפחתה בשיעור הזיהומים, בשל זהירות מוגברת מצד הצוות. יתכן למשל, שבשל המודעות לבדיקה, תהיה הקפדת יתר על תנאים סטריליים של החדרת הנקז, שמירה על סביבה סטרילית בסביבת החולה ובכל ההתעסקויות עם הנקז, וכו'. אפקט זה קשה מאוד לכימות, וכמעט בלתי אפשרי לנטרל אותו מהשפעת ההתערבות. במילים אחרות, לא ניתן לשלול את קיומו של אפקט הות'ורן, ולא ניתן לקבוע בוודאות אם היה לאפקט זה חלק בתוצאות המשופרות שהשיגה ההתערבות בכל הנוגע לזיהומים בחדרי המוח ולתמותה.

### ד. גיל החולים

בשלב איסוף הנתונים והאנליזה הסטטיסטית הסתבר שהחולים בקבוצת הביקורת היו, בממוצע, מבוגרים באופן משמעותי סטטיסטית מאשר החולים בקבוצת ההתערבות. הגיל הממוצע בקבוצת ההתערבות הוא 41, וסטיית התקן היא 21, בקירוב. הגיל הממוצע בקבוצת הביקורת הוא 57 בקירוב, וסטיית התקן עומדת על 19.6. ההבדל היה מובהק סטטיסטית, כשערך  $p=0.00859$ . אין לנו הסבר מניח את הדעת להפרש הגילאים. ניתן היה לטעון שהסיבה לכך היא הטיה של הגילאים בשל שינוי באינדיקציות לפעולות שונות, אותן לא ניתן לבצע בחולים מבוגרים. לדוגמה, לו היתה מוכנסת לשימוש שיטת צינתור חדשה, שמצריכה החדרה של נקז לאחריה, ופעולה זו לא היתה מבוצעת בחולים מבוגרים, אזי

ניתן היה למצוא בכך את הסיבה להבדל. עם זאת, נבדקו גם האינדיקציות שבגללן הוחדר נקז, ולא היה בנתון זה הבדל בין שתי הקבוצות. בשל ההבדל המובהק סטטיסטית שהוזכר, בוצע ניתוח תלוי-גיל, באופן הבא: בוצעה נסיגה לוגיסטית (logistic regression) לנתוני הזיהום בתלות בסוג הנקז, עם ובלי הבקרה (controlling) של גיל החולה. בניתוח ללא הבקרה נתקבלו תוצאות של  $p=0.066$ ,  $OR=0.136$ . בניתוח עם הבקרה של גיל החולה נתקבלו הערכים  $p=0.058$ ,  $OR=0.117$ . מכיוון שלא היה הבדל מובהק בין שני הערכים, המסקנה מהניתוח היא שהגיל אינו גורם משפיע (מגן או מסכן) להתפתחות זיהום בחדרי המוח בנוכחות נקז. לפיכך הסקנו שהתוצאות שהתקבלו אינן מעידות על מגמה כלשהי בקרב שתי אוכלוסיות החולים.

לסיכום: עבודה זו תומכת בשימוש-כשגרה בטכנולוגיה של נקז מוספג-אנטיביוטיקה, במקרי עלייה חדה בלחץ התוך-גולגלתי. בנוסף, עבודה זו מדגימה את החשיבות של ניטור קבוע של שיעורי זיהומים בכלל ושל נקזים בפרט, ביחידות לטיפול נמרץ נירוכירורגי.

# **Evaluation of the efficacy of an antibiotic-impregnated ventriculostomy for the treatment of an acute rise in the intra-cranial pressure**

## **Introduction**

Catheter-related infection of the cerebro-spinal fluid (CSF) is a potentially life-threatening complication of external ventricular drainage. Such an infection is a major cause of morbidity and mortality, including long hospitalization periods, costly antibiotic treatment and long intensive-care unit hospitalizations. A major source of infection is bacterial contamination along the external ventricular drain catheter track. We examined the efficacy of a catheter impregnated with clindamycin and rifampin for the prevention of these catheter-related infections.

## **Methods**

We performed a "before and after" clinical trial, in which a historical cohort forms the control group for an intervention group. In this trial, all patients who required insertion of an external ventricular drainage between the years 2001-2003 formed the historical control group. In the intervention group we included all patients requiring external ventricular drainage between May 2004 and June 2005. These patients were treated with an antibiotic-impregnated ventriculostomy, impregnated with clindamycin and rifampin. We analysed both groups for infection rate, mortality rate, organisms cultured from CSF specimens and hospitalization days.

Infection of the CSF was assessed, based upon clinical documentation of neurological status, fever and peripheral WBC counts. The CSF examination included biochemical analysis (i.e. protein and glucose

count), cell count and culture. An infection of the CSF was considered to be an infection of the ventricular system (ventriculitis) in the presence of an external ventricular drainage system.

Of 49 cases reviewed in the historical control, 41 were included in the final analysis. Three were excluded because insufficient information was obtainable from historical case-summaries. Four patients were excluded because the catheter remained installed for a period too short for analysis of infection rate. One was excluded because the ventricular drainage system was installed in a different hospital, prior to transfer to our center. Of 23 cases in the intervention group, 21 were included in the final analysis. Two were excluded because, due to technical reasons, non-impregnated catheters were used.

## **Results**

In the historical control group, 11 of the 41 patients (26.8%) developed an infection of the ventricular system. Of these, 4 patients (36% of infected) died. In the intervention group, 1 of the 21 patients (4.8%) developed an infection. This patient did not die (0% mortality). The reduction in infection rate was statistically significant ( $p=0.037$ ). The difference between two groups regarding mortality did not reach statistical significance ( $p=0.139$ ). There was no difference between the groups regarding overall hospitalization time (28 days vs. 34 days;  $p=0.369$ ), systemic antibiotic treatment (19% vs. 19.5%;  $p=0.965$ ) or total catheter-use time (10.79 days vs. 9.68 days;  $p=0.795$ ).

## **Conclusion**

The use of external ventricular drainage systems impregnated with clindamycin and rifampin can significantly reduce the risk of catheter-related infections. Further research is required to elucidate whether this advantage pertains to catheter-related mortality as well.

## תודות

תודה מקרב לב נתונה

למדריכיי בעבודה, בראשות פרופ' מאיר ברזיס, על סבלנות הברזל, ההוראה וההדרכה.

לד"ר רוני בראונשטיין על עזרתו הרבה בעבודה זו.

לסבי-מורי שלום רוזנבליט, שלימד אותי ללמוד, ולא זכה לראות אותי מסיים את הלימודים.

לסבתי פנינה, שגרמה לי לאהוב ללמוד,

לאמי, עדה פלדור, שלימדה אותי לדעת,

לאבי, נתן פלדור, שלימד אותי להבין,

לפרופ' איה אברמוב, שלימדה אותי רפואה מהי,

ולאשתי רחל, שלימדה אותי לחייך.

1. Zabramski, Whiting et al: Efficacy of antimicrobial-impregnated external ventricular drain catheters. *Neurosurgery* 2003, p729,
2. Luerssen, Chestnut, Van-Berkum-Clark et al: Post-traumatic cerebrospinal fluid infections in the traumatic coma data bank: the influence of the type and management of monitoring: Intracranial Pressure Convention, Berlin: Springer-Verlag, 1991, pp 42-45
3. Blount JP, Haines SJ: Infection of cerebrospinal shunts, neurological surgery, ed.4, Philadelphia 1996, vol. 2, pp945-966.
4. Friedman WA, Vries JK: Percutaneous tunnel ventriculostomy: the effect of monitoring and duration of intracranial pressure monitoring, *Crit Care Med* 13: 837-839, 1985
5. Mayhall CG, Archer NH, Lamn VA et al.: Ventriculostomy related infections: a prospective epidemiologic study. *N Engl J Med* 310: 553-559, 1984
6. Fan-Harvard P, Nakata MC: Treatment and prevention of infections of CSF shunts. *Clin Pharm* 6:866-880, 1987.
7. Aucoin, Kotilainen, Gantz et al: Intracranial pressure monitors. Epidemiologic study of risk factors and infections, *Am J Med* 80: 369-376, 1986
8. Paramore, Turner: Relative risk of ventriculostomy infection and morbidity. *Acta Neurochirurgica* 127:79-84, 1994
9. Winfield, Rosenthal, Kanter et al: Duration of intracranial pressure monitoring does not predict daily risk of infectious complications. *Neurosurgery* 33: 424-431, 1993.
10. Khanna, Rosenblum, Rock et al: Prolonged external ventricular drainage with percutaneous long tunnel ventriculostomies. *J Neurosurgery* 83: 791-794, 1995
11. Wong GKC, Poon WS, Wai S, et al. Failure of regular external ventricular drain exchange to reduce cerebrospinal fluid infection: result of a randomized controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73:759-61
12. Holloway KL, Barnes T, Choi S, et al: Ventriculostomy infections: the effect of monitoring duration and catheter exchange in 584 patients
13. Poon WS, Ng S, Wai S: CSF antibiotic prophylaxis for neurosurgical patients with ventriculostomy: a randomised study. *Acta Neurochir suppl*, 1998;71:146-8
14. Alleyne C H, Hassan M, Zabramski J M: The efficacy and cost of prophylactic and periprocedural antibiotics in patients with external ventricular drains. *Neurosurgery* 47:1124-9, 2000
15. Raad, Darouiche, Hachem, et al: Antibiotics and prevention of microbial colonization of catheters. *Antimicrob Agents Chemother* 39:2397-2400, 1995
16. Darouiche, Raad, Heard, et al: A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. Catheter study group. *N Engl J Med* 340:1-8, 1999

- 
17. Govender, Nathoo, Van Dellen. Evaluation of an antibiotic-impregnated shunt system for the treatment of hydrocephalus. *J Neurosurgery* 99:831-839, 2003.
  18. Bota DP, Lefranc F, Vilallobos HR, Brimiouille S, Vincent JL. Ventriculostomy related infections in critically ill patients: a 6-year experience. *J Neurosurg.* 2005 sep;103(3):468-72