

Infezione intracranica da *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi nel paziente neurochirurgico

Revisione sistematica e analisi dei principali fattori di rischio

Carmen De Crescenzo, infermiera presso il presidio ospedaliero centrale "Santissima Annunziata", ASL Taranto

Michele Palazzolo, infermiere presso il presidio ospedaliero centrale "Santissima Annunziata", ASL Taranto

Abstract: *Background.* L'infezione intracranica, conseguente a interventi di craniotomia, craniectomia o cranioplastica, rappresenta una delle complicanze postoperatorie più comuni e gravi in neurochirurgia con un impatto sfavorevole sulla prognosi dei pazienti sottoposti ad intervento. *Metodi.* La revisione sistematica è stata condotta consultando PubMed, Cinhal e Cochrane Library. Sono stati inclusi articoli pubblicati tra il 2014 e il 2025 in lingua inglese e lingua italiana. *Risultati.* La durata della degenza ospedaliera, l'età, BMI, tempo operatorio > di 4 ore, anemia, uso di antibiotici in fase pre-operatoria, posizionamento di drenaggio post-operatorio, diabete mellito e intervento in regime di urgenza sono stati individuati come i principali fattori di rischio predittivi di infezione intracranica. *Conclusione.* Attraverso la stima dei fattori di rischio e l'identificazione di gruppi ad alto rischio è possibile prevenire le infezioni, ridurre la mortalità, la morbilità e l'onere economico dell'assistenza sanitaria.

Parole chiave: craniotomia, craniectomia, cranioplastica, infezione da *Klebsiella Pneumoniae*.

Abstract: *Background.* The most common and dangerous complication in neurosurgery after craniotomy, craniectomy and cranioplasty is represented by intracranial infection, which determines unfavorable impact on prognosis of patients. *Method.* The systematic review was conducted on PubMed, Cinhal and Cochrane Library. *Results.* Length of hospital stay, age, BMI, operative time > 4 hours, anemia, preoperative antibiotic use, postoperative drainage placement, diabetes mellitus and emergency surgery were identified as the main risk factors predictive of intracranial infection. *Conclusion.* By estimating risk factors and identifying high-risk groups, it is possible to prevent infections, reduce mortality, morbidity and the economic burden of health care.

Keywords: Craniotomy, Craniectomy, Cranioplasty, *Klebsiella Pneumoniae* Infection.

I termini sono stati combinati attraverso gli operatori booleani AND ed OR.

Introduzione

La diffusione di batteri resistenti agli antibiotici rappresenta un importante problema in sanità pubblica in quanto causa frequenti infezioni, sia in ambito ospedaliero che comunitario. Questo fenomeno, in crescita in molti Paesi, sta rendendo sempre più complesso il trattamento di numerose infezioni. Il fenomeno è aggravato dalla mancanza di nuovi antibiotici in commercio o in fase di sperimentazione. A partire dagli anni '90 è stata osservata una sempre maggiore resistenza e diffusione di microrganismi Gram-negativi resistenti a diverse classi di antibiotici. In passato il fenomeno della resistenza antibiotica aveva riguardato soltanto le infezioni da *Pseudomonas aeruginosa*, per il quale l'epidemiologia era assai variabile nell'ambito del

singolo ospedale e reparto. La loro diffusione progressiva complica il trattamento dei pazienti. Negli ultimi dieci anni, in tutto il mondo, con particolare attenzione ad alcune zone in cui l'infezione risulta endemica, come Italia, Grecia e Turchia si stanno diffondendo batteri Gram-negativi, appartenenti soprattutto alla famiglia degli enterobatteri e alla specie *Klebsiella pneumoniae*, in grado di produrre carbapenemasi e risultando poi resistenti ai carbapenemi (es. imipenem e meropenem), antibiotici fondamentali per la cura delle infezioni gravi causate da batteri multi-resistenti. Le carbapenemasi sono enzimi capaci di idrolizzare, cioè degradare, i carbapenemi un gruppo di antibiotici appartenente ai β -lattamici per la tipica struttura ad anello. I carbapenemi hanno un'attività ad ampio spettro nei confronti dei batteri Gram-nega-

tivi e un'attività leggermente più bassa contro i batteri Gram-positivi. La preoccupazione per l'aumento dei tassi di resistenza ai carbapenemi, deriva dal fatto che esistono poche opzioni terapeutiche per il trattamento delle infezioni causate da batteri resistenti a questi farmaci. La diffusione dei batteri resistenti ai carbapenemi avviene rapidamente, per espansione clonale; inoltre, la resistenza ai carbapenemi può essere trasmessa ad altre specie batteriche attraverso plasmidi andando a modificare l'espressione genetica della cellula ricevente. Nel 2001, Yigit *et al.* descrivono per la prima volta nell'ambito di uno studio sulla *Klebsiella pneumoniae*, un nuovo fenotipo di resistenza dovuto alla presenza di una carbapenemasi. Le carbapenemasi più diffuse e che causano epidemie in varie parti del mondo sono le carbapenemasi a serina di tipo *Klebsiella pneumoniae* produttrice di carbapenemasi (KPC) ed Oxacillinasi (OXA-48) e le metallo-beta-lattamasi di tipo Verona integrin-encoded metallo-beta-lactamase (VIM) e New Delhi metallo-beta-lattamasi (NDM) (Ministero della Salute, nota del 05/08/2024). A riguardo, le autorità europee già nel 1998, in occasione della conferenza "The Microbial Threat", tenutasi a Copenaghen, sottolineavano l'importanza di adottare o implementare misure di sorveglianza sulla diffusione dei batteri resistenti agli antibiotici. La disseminazione di elementi genetici mobili e di cloni epidemici di KPC, può avvenire tramite il trasferimento di pazienti tra strutture sanitarie in uno stesso Paese, o provenienti da altri Paesi.

Infatti, la prima evidenza epidemiologica della diffusione intercontinentale di ceppi produttori di KPC è stata descritta in Francia ed Israele, attraverso l'introduzione di tali batteri da pazienti provenienti dagli Stati Uniti. Da allora, numerosi report scientifici hanno descritto l'importazione trans-frontaliera di pazienti infetti o colonizzati da CPE, trasferiti in altre strutture assistenziali, non solo da Paesi europei, ma anche extraeuropei. La trasmissione secondaria di questi batteri nelle strutture sanitarie ha comportato l'insorgenza di focolai epidemici in alcuni Paesi e lo stato di endemicità in altri. Nel 2009 la frequenza di ceppi di *Klebsiella pneumoniae* resistenti ai carbapenemi era al di sotto dell'1-2% nella maggior parte dei Paesi europei, mentre in Grecia e a Cipro la frequenza era elevata e pari, rispettivamente, a 43,5% e a 17% nell'isola di Cipro (ECDC, 2018). In Italia, si è osservato un trend

in drammatico aumento: mentre nel 2009 solo l'1,3% dei ceppi di *Klebsiella pneumoniae* isolati da sangue era resistente, questa percentuale è salita al 16% nel 2010 e al 26,7% ceppi nel 2011 (Ministero della Salute, rapporto AR-ISS, dati 2023). L'aumento della resistenza ai carbapenemi è in gran parte attribuibile all'emergenza e diffusione negli enterobatteri delle carbapenemasi, enzimi appartenenti al gruppo delle β -lattamasi, che riescono a inattivare molti antibiotici β -lattamici, tra cui i carbapenemi, divenendo resistenti alla maggior parte di questi. Gli enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE, carbapenemase producing Enterobacteriaceae) inoltre, hanno spesso acquisito resistenze verso altri antibiotici non β -lattamici, rimanendo spesso sensibili soltanto a pochi antibiotici, quali: la tigeciclina, le polimixine, la fosfomicina e la nitro-furantoina (European Centre for Disease Prevention and Control. Carbapenem-resistant Enterobacterales, 2025). La diffusione delle carbapenemasi, tra ceppi e specie batteriche diverse, è probabilmente correlata, come già detto ad una disseminazione di elementi genetici mobili che trasportano i geni di resistenza che codificano per questi enzimi.

In Europa, i dati sull'andamento dell'antibiotico-resistenza ai carbapenemi dei ceppi di *Klebsiella pneumoniae* sono riportati ogni anno attraverso la rete europea European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Nel report annuale 2023 redatto da EARN-NET i pazienti trattati con cefalosporine di III generazione presentavano resistenza nel 50% dei casi d'infezione. Il dato è davvero allarmante. Importante fattore di rischio è rappresentato dal trasferimento di pazienti ricoverati, o che abbiano ricevuto assistenza medica, in ospedali, anche di altri Paesi, con un alto tasso d'infezioni da CPE. In un report dell'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) nel 2018 è stata descritta l'insorgenza di focolai epidemici in Svezia e Norvegia a causa di 48 connazionali che tra gennaio e aprile avevano viaggiato nelle Gran Canarie dove avevano contratto infezione da OXA-48. Gli ospedali nei Paesi dell'UEE/SEE dovrebbero prendere in considerazione la possibilità di rilevare al momento del ricovero in ospedale una storia dettagliata degli spostamenti dei pazienti ed eventuale isolamento preventivo in attesa dello screening soprattutto per coloro che hanno viaggiato o sono stati ricoverati in un Paese con un'alta preva-

lenza di CPE nei 12 mesi precedenti al viaggio (European Centre for Disease Prevention and Control. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, 2019).

L'attuale spettro di agenti infettivi per le infezioni post-neurochirurgiche, secondo Yadegarynia *et al.* (2014), coinvolge l'*Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* sensibile alla meticillina (MSSA) e *Enterococcus faecalis*. Koubeti *et al.* (2015) nello studio riguardante le caratteristiche microbiologiche delle infezioni tra pazienti sottoposti a craniotomia, ha rivelato che i patogeni Gram-negativi includevano nell'88% dei casi *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* e *Proteus mirabilis*.

La necessità di nuove terapie, ha determinato il graduale impiego di alcuni nuovi antibiotici che tuttavia a causa della farmaco-resistenza che caratterizza le infezioni da CPE e dell'ostruzione della barriera emato-encefalica (BBB), hanno un effetto terapeutico scarso. Inoltre, l'idrocefalo ostruttivo e l'ascesso cerebrale causati dalla meningite da CPE delineano quadri clinici caratterizzati da prognosi infausta.

Gli interventi neurochirurgici raccolgono metodi e approcci diversi, specifici per ogni singola patologia, ciò determina tassi d'infezione post-chirurgica differenti. Nella procedura di derivazione ventricolare esterna (DVE), il tasso d'infezione è molto alto, circa il 45% delle segnalazioni, con rischio di contagio altrettanto elevato (Corsini Campioli *et al.*, 2022). Il tasso d'infezione, tuttavia, può essere ridotto con l'uso di una rigorosa procedura di disinfezione preoperatoria della cute e di rigorose procedure asettiche, incluso l'utilizzo di sterildrape. Tuttavia non sempre ciò è possibile, specialmente in chirurgia d'urgenza. L'infezione del sito chirurgico (SSI) è l'infezione più comune associata all'assistenza sanitaria nei pazienti ricoverati in ospedale, rappresentando il 31% di tutte le infezioni a livello globale (European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 – Surgical site infections.). La prevalenza delle SSI è determinata dalla profilassi antibiotica e dalla tipologia di procedura chirurgica eseguita. L'infezione del sito chirurgico, dopo craniotomia, secondo (Atkinson *et al.*, 2016), costa in media 9.283 sterline in più rispetto al

costo iniziale del trattamento da gestire, oltre alla disabilità prolungata e alla riduzione delle funzionalità del paziente.

L'infezione intracranica, conseguente a interventi di craniotomia, craniectomia e cranioplastica, rappresenta una delle complicanze postoperatorie più comuni e allo stesso tempo più gravi in neurochirurgia. La letteratura difatti è concorde nell'affermare che l'identificazione di KPC come fattore eziologico dell'infezione intracranica, ha un impatto sfavorevole sulla prognosi dei pazienti neurochirurgici dopo la craniotomia (Ojdana *et al.*, 2019). Circa il 4.7% dei pazienti contrae infezioni di varia eziologia, durante il tempo chirurgico (Fang *et al.*, 2017). Sebbene la percentuale riportata sia relativamente bassa, si registra, in questi casi un aumento del rischio di reintervento, morbilità, mortalità, aumento delle spese sanitarie e danni permanenti. Ad oggi, a causa della mancanza di antibiotici sensibili per il trattamento di batteri multifarmaco-resistenti, vi sono pochissime pubblicazioni incentrate sul trattamento dell'infezione intracranica, pertanto i pazienti spesso non riescono a ricevere un trattamento unificato e standardizzato. I pazienti con infezione intracranica da batteri resistenti ai carbapenemi riportano una prognosi sfavorevole e un'elevata mortalità. Lo scopo della ricerca è quello di individuare i principali fattori che espongono il paziente sottoposto ad intervento di neurochirurgia al rischio di infezione intracranica, nello specifico al rischio di infezione di KPC e contestualmente sensibilizzare i professionisti della salute sull'importanza della prevenzione. La KPC, come già detto è un batterio multifarmaco-resistente prevalente in tutto il mondo, che è caratterizzato da forte virulenza, elevata adattabilità ed elevata infettività. L'infezione intracranica causata da KPC come evidenziato in letteratura è una circostanza rara, seppure in costante aumento. Si associa a mortalità piuttosto elevata a causa dell'antibiotico resistenza, circa il 42,14% di coloro che contraggono il batterio, come riportato in uno studio di metanalisi sulla mortalità (Mehreen, 2022). Dalla distribuzione geografica relativa al contagio da KPC, pubblicata dall'ECDC nel 2024, l'Italia assieme a Turchia e Grecia viene definita zona endemica di Stage 5 ovvero il livello di contagio più alto presente in Europa (European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* ST23 carrying carbapenemase genes

in EU/EEA countries, 2024). Nell'anno 2022 i casi di batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE), in Italia sono drasticamente aumentati rispetto all'anno 2021 con aumento del tasso d'incidenza regionale standardizzato di contagio in Puglia, Sicilia e Valle d'Aosta. Sono stati segnalati 3056 casi di batteriemie da CRE con un tasso di incidenza standardizzato per età (IRst) di 4,3 su 100.000 residenti (Iacchini, 2023). Il dato è in aumento se confrontato al 2021 dove si registravano 2396 casi e un tasso di incidenza standardizzato per età (IRst) di 3,5 su 100.000 residenti.

Il trend a partire dal 2014 si può definire in drammatico aumento, si è passati da 1200 casi annui a 3000 casi annui dichiarati nel 2022 (Iacchini *et al.*, 2023). Nel 96,6% dei casi di infezione da CRE il patogeno identificato era *Klebsiella pneumoniae* produttore di carbapenemasi (KPC); nell'80,1% dei casi, i sintomi si manifestavano durante il ricovero ospedaliero. La terapia intensiva e la medicina generale risultano essere le aree con maggiore contagio, rispettivamente il 22,2% ed il 19,5% dei casi (Iacchini *et al.*, 2023).

Il fenomeno della sottotifica e della differente aderenza alla sorveglianza potrebbero aver contribuito alle differenze di incidenza tra le Regioni. Il 2020 e il 2021 sono stati duramente caratterizzati dall'emergenza della pandemia da SARS-CoV-2. L'impatto della pandemia sulle attività assistenziali è stato diffusamente rilevante, a partire dal mese di marzo 2020, sul numero dei ricoveri ospedalieri in alcuni reparti, sulle misure di isolamento dei pazienti e sull'aderenza al sistema di notifica, derivandone una riduzione del numero di segnalazioni (Iacchini *et al.*, 2021).

Il patogeno maggiormente diffuso è *Klebsiella pneumoniae* con enzima KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasi). Tra gli enzimi di tipo metallo beta-lattamasi (MBL), il tipo New Delhi metallo beta lattamasi (NDM) risulta ancora quello maggiormente rilevato (European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* ST23 carrying carbapenemase genes in EU/EEA countries, 2024).

I patogeni identificati sono spesso multi-resistenti. La *Klebsiella pneumoniae* mostra una resistenza alle cefalosporine di terza generazione nel 68,1% e per carbapenemi nel 49,5 di notifica di infezione (Rapporto Antibiotico Resistenza – ISS, 2023).

Dopo un leggero aumento nel 2019 e 2020,

ed una diminuzione nel biennio 2021-2022 si è osservato nel 2023 un nuovo lieve aumento della percentuale di isolati di *Klebsiella pneumoniae* resistenti ai carbapenemi (imipenem, meropenem); complessivamente il valore è passato da 33,2% nel 2015 a 26,5% nel biennio 2021-2022 (Rapporto Antibiotico Resistenza – ISS, 2023). Anche per le cefalosporine di terza generazione (cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone) si osserva nel 2023 un lieve aumento della percentuale di resistenza. Dopo il decremento osservato nel triennio 2020-2022 si osserva un lieve incremento della resistenza ai fluorochinoloni (ciprofloxacina, levofloxacina) che nel 2023 si è attestata al 50,1%. Percentuali di resistenza particolarmente critiche si osservano per la *Klebsiella pneumoniae* ad amoxicillina-acido clavulanico (55,4%) e piperacillina-tazobactam (49,0%), alle cefalosporine di terza generazione (52,1-63,0%) e quarta generazione (cefepime, 49,5%), ai carbapenemi (25,4% per meropenem), ai fluorochinoloni (49,8-53,3%) (Rapporto Antibiotico Resistenza – ISS, 2023).

La cefalosporina è tra gli antibiotici più frequentemente utilizzati per la profilassi in neurochirurgia, grazie al suo ampio spettro di efficacia. Le cefalosporine di prima e seconda generazione presentano inoltre il vantaggio farmacologico che in caso di infezione postoperatoria si può ricorrere alla somministrazione di cefalosporine di terza generazione con una bassa possibilità di sviluppare una resistenza precoce. L'uso diffuso e prematuro di cefalosporine di terza generazione è stato associato ad un aumento nella resistenza mediata dalla β -lattamasi a spettro esteso (ESBL) tra i patogeni Gram-negativi. Pertanto, è necessario limitare l'uso delle cefalosporine di terza generazione per la profilassi perioperatoria in neurochirurgia. Secondo alcuni studi (Li *et al.*, 2023), l'impiego delle cefalosporine di terza generazione non ha dimostrato superiorità rispetto a quello delle cefalosporine di prima e seconda generazione nella profilassi neurochirurgica.

Nello studio di Salmonov *et al.* (2022) di 8741 procedure neurochirurgiche indagate, 1697 sono state interessate da SSI a 90 giorni. Di queste, il 69,5% delle SSI è stato identificato dopo craniotomia e il 30,5% dopo shunt ventricolare. La meningite o ventricolite (20,9%) è risultata essere la condizione di base più comune tra questi pazienti, seguita da infezione intracranica (18,7%). In un periodo di

sorveglianza di 90 giorni, 387 sono deceduti (4,4%). Il 57% dei decessi nei pazienti con SSI era attribuibile a infezione. La meningite, la ventricolite e l'infezione intracranica hanno mostrato tassi di mortalità più elevati. In particolare, la craniotomia è risultata associata a esiti più gravi rispetto allo shunt ventricolare. L'*Escherichia coli* è stato il più comunemente segnalato, rappresentando il 26,3% di tutti gli organismi, seguito da *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*.

Metodi

La ricerca è stata condotta nell'aprile 2025, seguendo lo schema PRISMA 2020 e il modello PICO.

La stringa adoperata per la ricerca degli articoli su PubMed, CINAHL e Cochrane Library è stata:

- craniotomy OR craniectomy OR cranioplasty AND *Klebsiella pneumoniae* infection.

Criteri d'inclusione: articoli in inglese o in italiano pubblicati tra il 2014 e il 2025, studi condotti su pazienti adulti sottoposti a craniotomia (inclusa craniectomia e cranioplastica) e che, dopo l'intervento, presentavano meningite, ventricolite o infezione del sito chirurgico in cui veniva isolato il batterio *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi.

Criteri d'esclusione: articoli antecedenti il 2014, in lingue diverse da inglese ed italiano e studi con dichiarati conflitti di interessi.

Inizialmente gli articoli sono stati selezionati a partire dal titolo, successivamente si è passati ad un'analisi dell'abstract per poi con-

durre un'analisi degli articoli affini al modello PICO.

La valutazione qualitativa degli articoli è stata eseguita con il supporto delle Critical Appraisal Tools (CAT) redatte dalla Joanna Briggs Institute, considerando un CUT-OFF del 70% di corrispondenza agli *items* per l'inclusione degli studi. Per la parte relativa ai report epidemiologici e alle norme sul contenimento del rischio clinico, sono stati consultati i siti web della European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) e del Ministero della Salute, sia per la parte. Sono stati inoltre, consultati i riferimenti bibliografici degli articoli inclusi nella revisione sistematica. I *records* e gli articoli sono stati letti in lingua inglese o in lingua italiana ed inseriti nel software Zotero, utilizzato come supporto nella selezione degli articoli e nelle citazioni bibliografiche.

Risultati

Secondo uno studio di meta-analisi (Fang *et al.*, 2017), il numero di operazioni, la perdita di liquido cerebrospinale (CSF), presenza di drenaggio cerebrospinale, la durata dell'operazione (maggiore di quattro ore) e l'apertura del seno venoso sono i fattori di rischio per l'infezione del sito neurochirurgico dopo la craniotomia. L'infezione del sito chirurgico rappresenta un importante fattore predittivo di infezione intracranica (Ojdana *et al.*, 2020). La perdita di liquido cerebrospinale e la scarsa tenuta dei dispositivi di drenaggio possono essere fattori di rischio per infezione intracranica. L'analisi multivariata condotta da Gu *et al.* nel 2024 ha individuato il drenaggio epidurale/subdurale come misura protettiva contro le SSI, mentre gli interventi chirurgici di emergenza, i tempi operatori superiori alle

Tabella 1. Modello PICO per la formulazione del quesito clinico.

Popolazione/problema	Intervento	Confronto	Obiettivo
Infezione da KPC in paziente adulto sottoposto a craniotomia, craniectomia o cranioplastica	Adesione a programmi di prevenzione e controllo	Confronto tra i principali fattori di rischio	Evidenziare i fattori di rischio predisponenti Sensibilizzare il personale sanitario circa le misure di prevenzione dell'infezione

4 ore e gli interventi successivi durante la degenza ospedaliera hanno amplificato il rischio di infezione. In particolare, lo *Staphylococcus coagulans*-negativo è risultato il patogeno più frequentemente isolato con il 28,09%, seguito da *Escherichia coli* (17,98%), *Klebsiella pneumoniae* (10,11%) e *Staphylococcus aureus* (11,24%), sottolineando la necessità di diverse misure profilattiche. A complicare lo scenario di alcuni quadri infettivi è la mancanza di sufficienti agenti immunologici come anticorpi e fagociti presenti nel liquido cerebrospinale (CSF) dopo la sua perdita incontrollata. Di conseguenza, i batteri trovano una via più facile per infiltrarsi nel tessuto cerebrale e nel CSF, causando infezioni difficili da gestire (Gu et al. 2024). Nell'analisi condotta da Ojdana et al. nel 2020 incentrata sui fattori di rischio di infezione intracranica dopo craniotomia, sono stati valutati sistematicamente molteplici determinanti clinici. L'età è emersa come un determinante fondamentale, soprattutto per i pazienti di età superiore ai 60 anni, che presentavano un rischio più elevato di SSI rispetto ai gruppi di età più giovani. Un'osservazione sorprendente è stata la correlazione tra la durata dell'intervento e l'insorgenza di SSI, come fattore predittivo di infezione intracranica. Le procedure che si estendevano oltre le 4 ore predisponavano i pazienti a un rischio significativamente più elevato, sottolineando l'imperativo di rigorose misure intraoperatorie e postoperatorie durante interventi chirurgici di lunga durata. Inoltre, la valutazione dei gradi American Society Anesthesiologists ha fornito informazioni preziose. I pazienti classificati in gradi ASA più elevati, indicativi di un aumento del rischio operatorio dovuto a comorbidità, hanno mostrato una notevole predominanza nel gruppo di pazienti con infezione intracranica post-intervento. I pazienti sottoposti a chirurgia d'urgenza hanno mostrato una probabilità significativamente maggiore rispetto a quelli sottoposti a procedure chirurgiche programmate. Parallelamente, un maggiore indice di rischio era presente in caso di maggiore complessità chirurgica. Lo spettro delle cure postoperatorie presentava una serie di determinanti del rischio. In particolare, i pazienti che necessitavano di degenze prolungate in terapia intensiva, superiori a tre giorni, erano più suscettibili. L'analisi condotta da Feng et al. (2024) si è concentrata su diversi potenziali fattori di rischio, tra cui perdita di sangue intraoperatoria, durata della degenza ospedalie-

ra, età, BMI, tempo operatorio, stato anemico, uso di antibiotici preoperatori, posizionamento di drenaggio postoperatorio, diabete mellito e inclusione di procedure invasive. I risultati hanno rivelato che diversi fattori avevano una significativa associazione con l'insorgenza di infezione. Sono state di fatti osservate associazioni significative nell'uso di drenaggio postoperatorio (80% nei pazienti infetti vs 30% nei pazienti non infetti, $p < 0,001$), diabete mellito (52% vs 12%, $p < 0,001$) e inclusione di procedure invasive (76% vs 20%, $p < 0,001$). Anche l'anemia ha mostrato un'associazione significativa (32% nei pazienti infetti vs 6% nei non infetti, $p = 0,007951$).

Discussione

Nello studio di Ojdana (2019) come fattore predisponente alla maggiore virulenza e antibiotico resistenza di ceppi di KPC hanno individuato la lunga ospedalizzazione e il ricovero in strutture residenziali per anziani. La conoscenza approfondita di questi fattori è cruciale per ottimizzare i protocolli chirurgici e le strategie di assistenza postoperatoria volte a mitigare l'incidenza di infezioni del SSI prima ed infezioni intracraniche poi (Gu et al., 2024). Studi emergenti hanno identificato una serie di fattori di rischio che aumentano la suscettibilità alle infezioni intracraniche nella coorte di pazienti sottoposti a craniotomia. Questi fattori di rischio spaziano da condizioni preoperatorie, come emorragia intraventricolare o subaracnoidea e fratture craniche con conseguenti perdite di liquido cerebrospinale, a variabili intraoperatorie e postoperatorie come la durata della procedura chirurgica, l'uso dell'irrigazione con catetere e il tipo e la durata del drenaggio postoperatorio (Fang et al., 2017). La scelta della metodologia di drenaggio, infatti, esercitava un'influenza significativa. Sia il drenaggio ventricolare esterno che il drenaggio epidurale/subdurale presentavano una maggiore associazione con il rischio di infezione, suggerendo la necessità di rigorosi protocolli di controllo delle infezioni per questi interventi. Tuttavia, nonostante i molteplici fattori di rischio identificati, alcuni aspetti come il sesso e la presenza di malattie croniche non mostravano disparità definitive tra i due gruppi (Ojdana et al., 2020). Le linee guida tradizionali hanno sostenuto l'uso di drenaggi epidurali, subdurali e ventricola-

ri nel postoperatori come fattori protettivi del rischio di infezione. Tuttavia, un crescente numero di prove suggerisce che tali sistemi di drenaggio potrebbero talvolta risultare superflui o persino controproducenti, contribuendo ad aumentare i tassi di infezione, poiché forniscono un ulteriore canale per l'intrusione batterica (Salmanov *et al.*, 2020).

Caso clinico

Lo studio condotto da Min Zhou *et al.* nel 2022 su un caso clinico di infezione intracranica da *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi seleziona fra i fattori di rischio predisponenti: alta tensione del lembo, scarsa guarigione della ferita e perdita di liquido cerebrospinale causata da accumulo di liquido sottocutaneo dopo craniotomia per emorragia intracerebrale. Poiché il paziente era esposto al rischio di infezione intracranica secondaria all'accumulo di liquido sottocutaneo, è stato adottato il metodo di drenaggio conti-

nuo sottocutaneo. Nel contempo il paziente ha iniziato a presentare febbre alta, dall'esame colturale del liquido cerebrospinale è stato individuato il batterio *Klebsiella pneumoniae* resistente a più farmaci e suscettibile a pochi.

In questo caso è stato adottato il trattamento con iniezione intratecale di gentamicina, uso endovenoso di amikacina e somministrazione orale di bactrim (trimetoprim/sulfametossazolo), la condizione di infezione intracranica è stata infine controllata, con conseguente ripristino dello stato di coscienza. Due studi hanno dimostrato come l'irrigazione con gentamicina può ridurre significativamente l'infezione del sito chirurgico a 28 giorni dopo un intervento di neurochirurgia d'urgenza (Li *et al.*, 2023; Yue *et al.*, 2023). Diversi antibiotici si rivelano inefficaci poiché non superano la barriera emato-encefalica, con conseguente alto tasso di mortalità. Il drenaggio continuo ed efficace, l'applicazione di antibiotici sensibili e l'aumento dell'immunità individuale sono gli aspetti essenziali del trattamento dell'infezione intracranica.

Tabella 2. Esame colturale liquido cerebrospinale (Min Zhou *et al.*, 2022).

Antibiotici	Valore MIC	Sensibilità ai farmaci
Ampicillina	≥32	Resistente
Piperacillina e tazobactam	≥128/4	Resistente
Ceftazidima	≥32	Resistente
Cefoperazone/Sulbactam	≥64/32	Resistente
Cefepima	≥32	Resistente
Imipenem	≥16	Resistente
Meropenem	≥16	Resistente
Minociclina	≥16	Resistente
Cefazolina	≥8	Resistente
Cefuroxima	≥32	Resistente
Cefoxitina	≥32	Resistente
Ciprofloxacina	≥4	Resistente
Ampicillina/Sulfametossazolo	≥64/32	Resistente
Ceftriaxoma	≥64	Resistente
Levofloxacina	≥8	Resistente
Cloramfenicolo	16	Resistente
Ceftazidima	≥32	Resistente
Acido ticarcillina-clavulanico	≥128/2	Resistente
Colistina	≥2	Suscettibile
Trimetoprim/Sulfametossazolo	≥0,5/9,5	Suscettibile
Gentamicina	≥1	Suscettibile
Amikacina	≥4	Suscettibile

A causa dello stato di malattia del paziente, queste tre condizioni si verificano raramente, pertanto la capacità immunitaria del corpo è generalmente bassa. L'iniezione intratecale si è rivelata una misura efficace per aumentare la concentrazione degli antibiotici a livello intracranico.

Poiché la maggior parte degli antibiotici non riesce ad attraversare la barriera emato-encefalica o la velocità di permeazione della barriera emato-encefalica è molto bassa e non riesce a raggiungere concentrazioni batteriostatiche o battericide efficaci, le infezioni intracraniche causate da bacilli Gram-negativi multiresistenti hanno esiti clinici gravi e difficili da trattare. La meningite da CRE è una delle infezioni più difficili da curare perché i batteri hanno un'elevata resistenza ai farmaci, una maggiore tossicità e gravi reazioni sistemiche, ed è più facile che si formi un idrocefalo ostruttivo, che porta alla morte dei pazienti (Li et al., 2023).

Conclusioni

Per la ricerca futura è molto importante ampliare gli orizzonti sulle possibilità di trattamento dei pazienti con infezione intracranica causata da batteri multifarmaco-resistenti.

Attraverso la stima dei fattori di rischio e l'identificazione di gruppi ad alto rischio è possibile prevenire le infezioni, ridurre la mortalità, la morbilità e l'onere economico dell'assistenza sanitaria.

Ad oggi ci sono poche evidenze sui fattori che influenzano negativamente la prognosi della meningite nosocomiale e di conseguenza pochissime misure preventive.

Il trattamento delle infezioni intracraniche è complesso e la ricerca ha ancora molto da scoprire.

Tra le infezioni intracraniche causate da vari batteri, sebbene l'incidenza della meningite da CRE sia bassa, risulta difficile da curare ed è caratterizzata da un'elevata mortalità. Considerando che il meccanismo di resistenza alla CRE è complesso, è facile formare patogeni Pan Drug Resistant (PDR) e la maggior parte degli antibiotici ha una bassa capacità di passare la barriera ematoencefalica, e risulta complesso controllare l'infezione intracranica da CRE mediante la sola via endovenosa. Pertanto, vi è un urgente bisogno di nuovi antibiotici con una buona permeabilità della barriera emato-en-

cefalica e una buona attività antibatterica. Inoltre, l'idrocefalo ostruttivo causato dalla CRE rimane un problema difficile nel campo della neurochirurgia. L'implementazione di programmi di prevenzione, in un contesto in cui i trend d'incidenza dell'infezione sono in costante aumento rappresenta, ad oggi, la principale strategia di contenimento disponibile.

Limiti

La revisione sistematica ha evidenziato pochissimi studi condotti sui fattori di rischio dell'infezione intracranica da KPC nonostante al momento sia l'infezione batterica più temuta in ambito ospedaliero. Molti invece, sono gli studi che in misura generale indagano i fattori di rischio e le misure preventive nell'infezione intracranica da CRE (classe a cui appartiene la stessa *Klebsiella pneumoniae*), senza tuttavia approfondire la diversificazione batterica delle specie che vi appartengono.

Non vi sono conflitti di interessi.

Riferimenti bibliografici

- Albiger B. et al. (2015), *The European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (Euscape) Working Group. Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Europe: Assessment by National Experts From 38 Countries*, «Euro Surveill», 20(45).
- AR-ISS Sorveglianza nazionale dell'Antibiotico-Resistenza (2024), https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss/RIS-5_2024.pdf.
- Atkinson R. et al. (2016), *Cerebrospinal Fluid Infection Associated With Silver-Impregnated External Ventricular Drain Catheters*, «World Neurosurgery», pp. 505-509.
- Bokop et al. (2020), *Postoperative Infections: Aetiology, Incidence and Risk Factors Among Neurosurgical Patients in Mthatha, South Africa*, «South African Medical Journal», 110(5), pp. 403-408.
- Corsini Campioli et al. (2022), *Overview and Risk Factors for Postcraniotomy Surgical Site Infection: A Four-Year Experience*, «Antimicrobial Stewardship & Healthcare Epidemiology», 2(1).
- Dakson A. et al. (2021), *A Nationwide Prospective Multi-center Study of External Ventricular Drainage: Accuracy, Safety, and Related Complications*, «Journal of Neurosurgery», 26, pp. 1-9.
- European Centre for Disease Prevention and Control, *Annual Epidemiological Report 2016 – Surgical site Infections*, <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-HCAI-SSI.pdf> (ultima consultazione: 19 aprile 2025).
- European Centre for Disease Prevention and Control, *Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Second Update* – 26 September 2019. ECDC: Stockholm;

- 2019, <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/carbapenem-resistant-enterobacteriaceae-risk-assessment-rev-2.pdf> (ultima consultazione: 20 maggio 2025).
- European Centre for Disease Prevention and Control, *Carbapenem-resistant Enterobacterales, Third Update* – 3 February 2025. ECDC: Stockholm; 2025, https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/risk-assessment-carbapenem-resistant-enterobacterales-third-update-february-2025_0.pdf.
- European Centre for Disease Prevention and Control, *Carbapenemase-producing (OXA-48) Klebsiella Pneumoniae ST392 in Travellers Previously Hospitalised in Gran Canaria, Spain* – 10 July 2018, Stockholm, 2018, <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/28-06-2018-RRR-Klebsiella-pneumoniae-Spain-Sweden-Finland-Norway.pdf> (ultima consultazione: 24 giugno 2025).
- Fang C. et al. (2017), *Risk Factors of Neurosurgical Site Infection After Craniotomy: A Systematic Review and Meta-Analysis*, «American Journal of Infection Control», 45(11).
- Feng et al. (2024), *Risk Assessment and Pathogen Profile of Surgical Site Infections in Traumatic Brain Injury Patients Undergoing Emergency Craniotomy: A Retrospective Study*, «International Wound Journal», 21(3).
- Gu et al. (2024), *Comprehensive Analysis of Risk Factors and Pathogenetic Characteristics Associated With Surgical Site Infections Following Craniotomy Procedures*, «International Wound Journal», 21(4).
- Ha et al. (2022), *Postoperative Infection After Cranioplasty in Traumatic Brain Injury: A Single Center Experience*, «Journal of Trauma and Injury», 35(4), pp. 255-260.
- Hussein K. et al. (2019), *Risk Factors for Meningitis in Neurosurgical Patients With Cerebrospinal Fluid Drains: Prospective Observational Cohort Study*, «Acta Neurochirurgica», pp. 517-524.
- Iacchini S. et al. (a cura di) (2021), *Rapporto ISS Sorveglianza RIS-2/2021 – CRE: sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenemi. Dati 2020*, https://www.iss.it/documents/20126/9840216/RIS-2_2021.pdf/a9ff2e-e1-f24d-839b-3225-ee46a4ff0757?t=1734615713899 (ultima consultazione: 25 giugno 2025).
- Iacchini S. et al. (a cura di) (2024), *Rapporto ISS Sorveglianza RIS-4/2024 – CRE: sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenemi. Dati 2023*, <https://www.iss.it/-/rapporto-iss-sorveglianza-ris-4/2024> (ultima consultazione: 23 aprile 2025).
- Jamjoom AAB et al. (2018), *Prospective, Multicentre Study of External Ventricular Drainage-Related Infections in the UK and Ireland*, «Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry», pp. 120-126.
- Khalaveh F. et al. (2021), *Risk Factors Promoting External Ventricular Drain Infections in Adult Neurosurgical Patients at the Intensive Care Unit – A Retrospective Study*, «Frontiers in Neurology».
- Kim J. et al. (2020), *Ventricular Catheter Tract Hemorrhage as a Risk Factor for Ventriculostomy-Related Infection*, «Operative Neurosurgery», pp. 69-74.
- Kohli G. et al. (2018), *Infection Incidence Associated With External Ventriculostomy Placement: A Comparison of Outcomes in the Emergency Department, Intensive Care Unit, and Operating Room*, «World Neurosurgery», 110, pp. e135-e140.
- Li et al. (2023), *Treatment of Ventriculitis and Meningitis After Neurosurgery Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE): A Challenging Topic*, «Infection and Drug Resistance», 16, pp. 3807-3818.
- Mehreen SF et al. (2022), *Clinical and Microbiological Spectrum of External Ventricular Drain Related Infections (EVDRI) From a Tertiary Care Center*, «Iranian Journal of Microbiology», pp. 168-173.
- Ministero della Salute (2013), Circolare “Sorveglianza, e controllo delle infezioni da batteri produttori di carbapenemasi (CPE)”.
- Ojdana et al. (2020), *Infection Caused by Klebsiella Pneumoniae ST11 in a Patient After Craniectomy*, «Folia microbiologica», 65(1), pp. 205-209.
- Phan K. et al. (2016), *External Ventricular Drain Infections at the Canberra Hospital: A Retrospective Study*, «Journal of Clinic Neuroscience», pp. 95-98.
- Resistenza antimicrobica, *Klebsiella pneumoniae ipervirulenta – situazione globale, 2024*, https://www.pnrr.salute.gov.it/imgs/C_17_eventiEpidemiologici_2582_comunicato_itemComunicato0_files_itemFiles0_fileAzione.pdf (ultima consultazione: 25 giugno 2025).
- Salmanov et al. (2020), *Surgical Site Infections After Neurosurgical Procedures in Ukraine: Results of a Multicenter Study (2018-2020)*, «Wiadomosci lekarskie Medical Advances», pp. 27-33.
- Sam J. et al. (2018), *The Organisms and Factors Affecting Outcomes of External Ventricular Drainage Catheter-Related Ventriculitis: A Penang Experience*, «Asian Journal of Neurosurgery», 13(2), pp. 250-257.
- Sweid A. et al. (2020), *Predictors of Ventriculostomy Infection in a Large Single-Center Cohort*, «Journal of Neurosurgery», 134(3), pp. 1218-1225.
- Walek et al. (2022), *Risk Factors and Outcomes Associated With External Ventricular Drain Infections*, «Infection Control & Hospital Epidemiology», pp. 1859-1866.
- Yigit et al. (2001), *Novel Carbapenem-Hydrolyzing Beta-Lactamase, Kpc-1, From a Carbapenem-Resistant Strain of Klebsiella Pneumoniae*, «Antimicrobial Agents and Chemotherapy», April, 45(4), pp. 1151-1161.
- Yue et al. (2023), *Trattamento e fattori di rischio prognostici per l'infezione intracranica dopo chirurgia craniocerebrale*, «Neurosurgical Review», 46, p. 99.
- Zhu et al. (2021), *Influence of Ward Environments on External Ventricular Drain Infections: A Retrospective Risk Factor Analysis*, «Surgical Infections», 22(2), pp. 211-216.