

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Ambulant erworbene bakterielle (eitrige) Meningoenzephalitis im Erwachsenenalter



Entwicklungsstufe: S2k

Federführend: Prof. Dr. H.-W. Pfister

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der
Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Version

Vollständig überarbeitet: 31. Dezember 2015

Online auf www.dgn.org seit: 1. Juni 2016

Gültig bis: 30. Dezember 2018

Kapitel: Entzündliche und erregerebedingte Krankheiten

lt. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*

Zitierhinweis

Pfister H.-W. et al. S2k-Leitlinie Ambulant erworbene bakterielle (eitrige) Meningoenzephalitis im Erwachsenenalter. 2015. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

Hans-Walter.Pfister@med.uni-muenchen.de

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.de

Was gibt es Neues?

- [Eine aktualisierte Metaanalyse (25 Studien, 4121 Patienten [1]) zeigte, dass die adjuvante Therapie mit Dexamethason die Letalität bei der Pneumokokken-Meningitis senkt und die Häufigkeit schwerer Hörstörungen bei der Haemophilus-influenzae-Meningitis reduziert. Eine positive Wirkung von Dexamethason bei der Meningokokken-Meningitis konnte nicht belegt werden.
- [Eine Wirksamkeit von Dexamethason bei der bakteriellen Meningitis konnte in klinischen Studien in Entwicklungsländern (z.B. in der Malawi- und Vietnam-Studie) nicht gezeigt werden. Dies liegt wahrscheinlich an folgenden Faktoren: hoher Anteil an HIV-positiven Patienten, Fehlernährung, fortgeschrittenes Krankheitsbild mit später ärztlicher Vorstellung und Versorgung.
- [Klinisch schwer betroffene Patienten mit Pneumokokkenmeningitis (GCS < 9) profitieren von einer Therapie auf einer Intensivstation mit der Möglichkeit zum invasiven Hirndruckmonitoring und zur Hirndrucktherapie [2].
- [In einer prospektiven multizentrischen randomisierten Studie aus Frankreich fand sich bei Patienten mit bakterieller Meningitis eine erhöhte Letalität, wenn sie in der Akutphase der Erkrankung mit therapeutischer Hypothermie behandelt wurden [3]. Hypothermie wird deshalb bei bakterieller Meningitis nicht empfohlen.
- [Die adjuvante Gabe von Glycerol bei Erwachsenen mit bakterieller Meningitis war mit signifikant mehr Komplikationen und einer erhöhten Sterblichkeit (im Vergleich zur Placebogruppe) assoziiert, sodass eine Studie in Malawi abgebrochen werden musste [4].

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- [Bei erwachsenen Patienten mit Verdacht auf eine bakterielle Meningitis (keine Bewusstseinsstörung, kein fokal-neurologisches Defizit, keine epileptischen Anfälle innerhalb der letzten Tage, keine Immunsuppression) soll unmittelbar nach der klinischen Untersuchung die lumbale Liquorentnahme angeschlossen werden. Nach Abnahme von Blutkulturen sollen sofort Dexamethason (10 mg) und Antibiotika i.v. verabreicht werden.
- [Bei schwer bewusstseinsgestörten Patienten und Patienten mit fokal-neurologischem Defizit (z.B. Hemiparese), bei denen der dringende Verdacht auf eine bakterielle Meningitis besteht, sollen bereits unmittelbar nach der Blutentnahme (u.a. für das Anlegen von Blutkulturen) Dexamethason und Antibiotika i.v. gegeben werden; anschließend sollen ein Schädel-CT (oder bei schneller Verfügbarkeit ein MRT) und – wenn der bildgebende Befund nicht dagegen spricht – eine lumbale Liquorentnahme durchgeführt werden.
- [Eine Antibiotikatherapie muss bei Patienten mit Verdacht auf bakterielle Meningitis möglichst schnell begonnen werden. Eine Verzögerung der Antibiotikatherapie um mehr als 3 Stunden nach Krankenhausaufnahme soll unbedingt vermieden werden.

- [Die initiale Antibiotikatherapie bei der ambulant erworbenen bakteriellen Meningitis im Erwachsenenalter beinhaltet eine Kombination aus Ampicillin und einem Cephalosporin Gruppe 3a (z.B. Ceftriaxon).
- [Es soll eine rasche Fokussuche erfolgen, insbesondere eine HNO-ärztliche Konsiliaruntersuchung und Suche nach einem parameningealen Entzündungsherd im CT oder MRT (z.B. Sinusitis).
- [Bei ausbleibender klinischer Besserung innerhalb von 2 Tagen nach Beginn der Antibiotikatherapie sollen vor allem folgende Ursachen bedacht werden: Auftreten von intrakraniellen Komplikationen, persistierender infektiöser Fokus, inadäquate Antibiotikatherapie.
- [Bei Vorliegen eines erhöhten intrakraniellen Drucks sollen hirndrucksenkende Maßnahmen durchgeführt werden, z.B. Oberkörperhochlagerung (30 °), Mannitol i.v. bei Vorliegen eines generalisierten Hirnödems, externe intraventrikuläre Liquordrainage bei Vorliegen eines Hydrozephalus.
- [Es liegen keine prospektiven kontrollierten Studien zur prophylaktischen Antiepileptikatherapie bei bakterieller Meningoenzephalitis vor. Wenn epileptische Anfälle auftreten oder sich im EEG epilepsietypische Potentiale zeigen, soll umgehend mit einer antiepileptischen Behandlung begonnen werden.
- [Bei septischen Sinus-sagittalis- oder Sinus-cavernosus-Thrombosen oder kortikalen Venenthrombosen sollte eine Antikoagulation mit PTT-wirksamem intravenösem Heparin durchgeführt werden.
- [Die routinemäßige Gabe von Glycerol bei bakterieller Meningitis wird nicht empfohlen.

Einführung

Die bakterielle Meningoenzephalitis ist noch immer eine schwerwiegende Erkrankung; nach wie vor versterben etwa 15–20% der Patienten mit einer Pneumokokken-Meningitis. Die Leitlinie gibt einen Überblick über die notwendigen diagnostischen Methoden und die aktuellen Therapieempfehlungen.

Definition, Klinik

Klinische Leitsymptome der bakteriellen (eitrigen) Meningoenzephalitis sind Kopfschmerzen, Meningismus und hohes Fieber. Ferner können initial Übelkeit, Erbrechen, Lichtscheu, ein Verwirrtheitssyndrom, eine Vigilanzstörung und epileptische Anfälle auftreten. Vereinzelt, insbesondere bei älteren Patienten, können typische klinische Symptome der Meningitis fehlen oder nur gering ausgeprägt sein [5;6].

Etwa 10% der Patienten mit bakterieller Meningitis haben eine **Hirnnervenbeteiligung**, der Häufigkeit nach des III., VI., VII. oder VIII. Hirnnervs. **Hörstörungen**, die meist Folge einer eitrigen Labyrinthitis sind, lassen sich bei etwa 10–20% der Patienten nachweisen, bei Patienten mit Pneumokokken-Meningitis sogar bei bis zu 30% [7]. Meningokokken-

Erkrankungen verlaufen bei etwa der Hälfte der Patienten als eitrige Meningitis; bei einem Viertel der Patienten treten primär septische Krankheitsbilder auf und bei einem weiteren Viertel Mischformen aus Sepsis und Meningitis. Etwa 10–15% der Meningokokken-Sepsis-Fälle verlaufen besonders schwer in Form des Waterhouse-Friderichsen-Syndroms. Bei etwa 2/3 der Patienten mit einer Meningokokken-Meningitis sind bei Krankenhausaufnahme **Hautveränderungen** nachweisbar: makulopapulöse oder petechiale Exantheme oder eine ausgedehnte Purpura fulminans mit Hautnekrosen [8].

Die häufigsten Erreger einer bakteriellen Meningoenzephalitis im Erwachsenenalter sind **Streptococcus pneumoniae** und **Neisseria meningitidis**, gefolgt von *Listeria monocytogenes* (< 5% der Fälle), Staphylokokken (je nach Literaturangabe 1–9% der Fälle), gramnegativen Enterobakterien und *Pseudomonas aeruginosa* (< 10% der Fälle) und *Haemophilus influenzae* (1–3%). Die häufigsten Erreger der eitrigen Meningoenzephalitis im Kindesalter sind Pneumokokken und Meningokokken, in der Neugeborenenperiode *Streptococcus agalactiae* (Gruppe-B-Streptokokken) und *Listeria monocytogenes*. Die Inzidenz der invasiven *Haemophilus-influenzae*-Typ-B-Erkrankungen (Hib) ist seit Einführung der Hib-Konjugat-Impfstoffe deutlich zurückgegangen. Gegen Infektionen von Pneumokokken und Meningokokken stehen wirksame Impfungen zur Verfügung (siehe unten).

Diagnostik

Laboruntersuchungen

Der Liquor ist bei der bakteriellen Meningitis meist eitrig-trüb. Er zeigt typischerweise eine granulozytäre Pleozytose über 1000 Zellen/ μ l, eine schwere Blut-Liquor-Schrankendysfunktion und eine Liquorglukose-Erniedrigung (meist <30 mg/dl; Liquor-/Serum-Glukose-Quotient <0,3) oder eine Erhöhung des Liquorlaktats (>3,5 mmol/l). Bei Patienten mit extrem niedrigen Liquorglukose-Konzentrationen (< 5mg/dl) findet sich häufig eine hohe Zahl von Bakterien im Liquor. Bei Patienten mit diabetischer Stoffwechsellage kann der Referenzbereich für den Liquor-/Serum-Glukose-Quotienten unabhängig von einer Meningitis erniedrigt sein (in Studien bis zu 0,3) [9]. Weiterhin kann die Glukose-Bestimmung je nach Probenart (Serum, Plasma oder Blut), Vorbehandlung der Probenröhrchen (Heparin, Natriumfluorid) und Dauer der Probenlagerung variable Referenzwerte liefern [9;10]. Je nach örtlichen Gegebenheiten und Praktikabilität sollte unter Beachtung der präanalytischen Vorgaben die Bestimmung von Glukose oder Laktat erfolgen. Liquorzellzahlen <1000 Zellen/ μ l können bei der bakteriellen Meningitis sehr früh im Krankheitsverlauf, bei mit Antibiotika anbehandelten Patienten, bei fulminanten Krankheitsverläufen und bei abwehrgeschwächten (z.B. leukopenischen) Patienten beobachtet werden.

Im **Blut** finden sich bei der bakteriellen Meningitis eine Leukozytose sowie eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (mögliche Ausnahme: immunsupprimierte Patienten). In klinischen Studien war die Untersuchung von **Procalcitonin im Serum** in der Unterscheidung zwischen bakterieller und viraler Meningitis im Kindes- und Erwachsenenalter hilfreich [11-14]. Es fand sich eine Sensitivität von nahezu 99% bei einer Spezifität von über 80% [11-13] bzw. eine

Sensitivität von 95% bei einer Spezifität von 100% [14]. Allerdings waren die verwendeten Grenzwerte davon abhängig, welcher Assay verwendet und ob einer hohen Sensitivität oder einer hohen Spezifität Priorität eingeräumt wurde. Insbesondere in der Frühphase der Erkrankung ist Procalcitonin sensitiver als das C-reaktive Protein. Eine bakterielle Meningitis kann aber nicht allein auf der Grundlage eines negativen Procalcitonin-Wertes im Serum ausgeschlossen werden [15]. **Procalcitonin** im Liquor könnte hilfreich für die Diagnostik der bakteriellen Meningitis sein: In einer Arbeit an insgesamt 58 Patienten (n=19 mit bakterieller Meningitis, n=11 mit viraler Meningitis und n=28 mit nicht-infektiösen neurologischen Erkrankungen) fanden sich nur bei Patienten mit bakterieller Meningitis deutlich erhöhte Procalcitonin-Werte im Liquor, während sich bei allen Patienten mit viraler Meningitis Procalcitonin-Werte <0,5 ng/ml und allen Patienten mit nicht-infektiösen neurologischen Erkrankungen Procalcitonin-Werte <0,1 ng/ml fanden [16]. Die Procalcitonin-Bestimmung im Liquor ist weniger sensitiv als die Liquor-Laktat-Messung: in einem Kollektiv von 178 Patienten mit vermuteter bakterieller Meningitis nach neurochirurgischen Eingriffen lag die Sensitivität des Procalcitonins bei einem cut-off von 0.075 ng/mL bei 68%, die Spezifität bei 73%, während sich bei einem cut-off von 3.45 mmol/l eine Sensitivität des Liquor-Laktats von 90% und eine Spezifität von 85% zeigte [17]. Infolgedessen wird eine Bestimmung von Procalcitonin im Liquor aktuell nicht empfohlen.

Die Diagnose der bakteriellen Meningitis wird durch den **Erregernachweis** im Liquor und/oder in der Blutkultur gesichert:

- [mikroskopisch mittels Gramfärbung (oder Methylenblau-Färbung) und
- [bakteriologisch mittels Kultur.

Der Nachweis von Bakterien im Liquor ist mit den genannten Methoden bei 70–90 % der Patienten mit eitriger Meningitis möglich. Bei negativen Kulturergebnissen, z.B. nach bereits begonnener Antibiotikatherapie, kann ggf. eine gezielte oder eine universelle Polymerasekettenreaktion (PCR) zum Einsatz kommen [18], wobei die bisherigen kommerziell erhältlichen Systeme nicht ausreichend validiert sind. Bei etwa der Hälfte der Patienten mit bakterieller Meningitis sind die Blutkulturen positiv; Blutkulturen – mindestens zwei Sets – müssen deshalb in jedem Fall vor Beginn der Antibiotikatherapie angelegt werden. Bei Patienten mit Verdacht auf Meningokokken-Meningitis kann bei vorliegenden Hautveränderungen der mikroskopische und kulturelle Erregernachweis aus Hauteffloreszenzen erfolgen. Der **Nachweis bakterieller Antigene** im Liquor mittels kommerziell verfügbarer Latexagglutinationstests (z.B. Antigennachweis von *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* Typ b und *Streptococcus agalactiae*) kann das Ergebnis eines aufgrund des mikroskopischen Präparates geäußerten Verdachts ergänzen oder bestätigen [19;20]. Ein negatives Testergebnis schließt eine Infektion mit dem jeweiligen Erreger allerdings nicht aus. Antigennachweise sind ergänzend möglich:

- [zur Bestätigung/Klärung unsicherer mikroskopischer Liquorbefunde
- [bei Liquor mit deutlicher Pleozytose und negativem mikroskopischem Befund
- [bei Liquor eines Patienten mit Antibiotika-Vorbehandlung

Bei klinischem Verdacht auf eine **Meningokokken**-Erkrankung sollte bei nicht konklusiven mikrobiologischen Testergebnissen eine Polymerasekettenreaktion (PCR) zum Nachweis der

Meningokokken-DNA im Liquor und Blut durchgeführt werden. Falls die Untersuchung im mikrobiologisch-diagnostischen Routinelabor nicht verfügbar ist, sollte sie am Nationalen Referenzzentrum für Meningokokken und Haemophilus influenzae (NRZMHi) angefordert werden: Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg, Josef-Schneider-Straße 2, 97080 Würzburg Tel.: 0931/201-46161; Hinweise zum Transport siehe <http://www.meningococcus.de>. Aus epidemiologischen Gründen sollten dem NRZMHi Kulturen oder bei kulturell negativen Fällen Nativmaterial bereitgestellt werden. Für Österreich: Nationale Referenzzentrale für Meningokokken an der Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit [AGES]; Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Beethovenstraße 6, A-8010 Graz, Tel.: 05 055561200; Fax: 05 055561208. www.ages.at. Für die Schweiz: Hôpitaux Universitaires de Genève [HUG], Laboratoire de Bactériologie, 4, Rue Gabrielle-Perret-Gentil, CH-1211 Genève 14, Tel.: 022 372 92 52, Fax: 022 372 73 04, E-Mail: beatrice.nineth@cuge.ch.

Liquor soll bei Raumtemperatur lichtgeschützt innerhalb von 2 Stunden in das mikrobiologisch-diagnostische Labor transportiert werden. Wenn ein Transport innerhalb von 2 Stunden nicht möglich ist (z.B. außerhalb der Dienstzeiten), sollte wegen möglichen Absterbens empfindlicher Erreger zusätzlich eine „aerobe“ Blutkulturflasche mit mind. 1 ml Liquor beimpft werden. Nach Beimpfung ist diese bis zum Transport ins Labor bei Raumtemperatur zu lagern. Liquor-Nativproben für proteinchemische, serologische und molekularbiologische Untersuchungen sollen im Kühlschrank (2–8 °C) gelagert werden.

Tabelle 1

Typische Parameter im Liquor bei Verdacht auf Meningitis.

Parameter im Liquor	Bakteriell	Viral	Tuberkulös
Zellzahl/ μ l	>1000	<1000	<1000
Zytologie	Granulozytär	Lymphozytär	Gemischtzellig
Liquor-Serum-Glucose-Index	Erniedrigt	Normal	Erniedrigt
Laktat (mmol/l)	>3,5	<3,5	>3,5
Gesamteiweiß (mg/dl)	>100	<100	>100
Blut-Liquor-Schranke	Schwer gestört	Normal bis leicht gestört	Schwer gestört
Intrathekale Ig-Synthese	Im Verlauf IgA, IgG	Im Verlauf IgG	Im Verlauf IgA

Bildgebende Untersuchung

Bei erwachsenen Patienten mit bakterieller Meningoenzephalitis soll innerhalb von 24 h nach Aufnahme eine **cerebrale Schnittbildgebung** durchgeführt werden. Die wesentlichen Ziele der Bildgebung sind die Suche nach möglichen intrakraniellen Komplikationen der Meningoenzephalitis (wie z.B. Zeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks) und nach Hinweisen auf einen entzündlichen Fokus oder eine Eintrittspforte.

Mit der cerebralen Schnittbildgebung lassen sich folgende möglichen direkten Zeichen einer bakteriellen Meningoenzephalitis nachweisen:

- [leptomeningeale und/oder durale Kontrastmittelaufnahme
- [ependymale Kontrastmittelaufnahme
- [entzündliches Exsudat (Eiter) in den kortikalen Furchen und/oder basalen Zisternen

Zusätzlich können folgende **intrakraniellen Komplikationen** nachweisbar sein:

- [Ventrikulitis (Ventrikelempyem)
- [Hydrozephalus (occlusus oder malresorptivus)
- [Zerebritis, Hirnabszess und/oder subdurales Empyem
- [Ischämien (evtl. hämorrhagisch transformiert), z.B. bei zerebraler Begleitvaskulitis oder septisch-embolischer Herdenzephalitis
- [Septische Sinus- oder Hirnvenenthrombose evtl. mit sekundären Komplikationen wie Stauungsödem und/oder – blutung
- [Intrazerebrale Blutung (z.B. bei Verbrauchskoagulopathie)
- [generalisiertes Hirnödem

Die CT ist breit verfügbar und wird in den meisten Kliniken in der neurologischen Notfall-diagnostik als erste cerebrale Schnittbildgebung durchgeführt. Zur Suche nach Zeichen einer intrakraniellen Drucksteigerung ist ein Nativ-CT ausreichend. Diese sollte auch im Knochenfenster analysiert werden, um ggf. Zeichen eines entzündlichen Fokus in den Nasennebenhöhlen oder den Mastoidzellen zu detektieren.

Während einige der o.g. Komplikationen (v.a. der Hydrozephalus) ebenfalls gut in der Nativ-CT beurteilt werden können, ist die MRT der CT sowohl hinsichtlich der Detektion von direkten Zeichen einer bakteriellen Meningoenzephalitis als auch im Nachweis einer Begleitventrikulitis sowie der meisten Komplikationen, die das Parenchym betreffen, überlegen. Die Diffusionsgewichtete Sequenz (DWI) und die FLAIR-Sequenz (Fluid Attenuated Inversion recovery) sind dabei besonders sensitiv für Meningitis-assoziierte Veränderungen [21]. Insbesondere bei einer sekundären klinischen Verschlechterung ist daher eine MRT-Untersuchung – sofern verfügbar – zu empfehlen.

In einer aktuellen Studie an 75 Patienten mit einer bakteriellen Meningitis, bei denen innerhalb von 72 h nach Aufnahme eine MRT durchgeführt worden ist, fanden sich in ca. 83% der Fälle Meningitis-assoziierte intrakranielle Signalveränderungen. Diese betrafen v.a. das Ventrikelsystem (ca. 55%), die kortikalen Furchen oder die basalen Zisternen (ca. 30%), den Kortex (20%) und/oder das Marklager (27%). Eine pathologische leptomeningeale oder durale Kontrastmittelaufnahme war bei ca. 27% bzw. 10% der untersuchten Fälle nachweisbar. Folgende intrakraniellen Komplikationen lagen vor: Ischämien (17,3%), Hydrozephalus (9,3%), Zerebritis, subdurale Empyeme und Sinusthrombose (je bei 5,3%) sowie Abszesse (2,7%) [21].

Bei ischämischen oder hämorrhagischen Komplikationen soll eine ergänzende intrakranielle Gefäßdarstellung mittels CT- oder MR-Angiographie erfolgen.

Ergänzende Untersuchungen

Neben der CT und MRT kann in der Diagnostik zerebrovaskulärer Komplikationen einer bakterieller Meningoenzephalitis (zerebrale arterielle Vaskulopathie) auch die transkranielle Dopplersonografie (TCD) zum Einsatz kommen.

Zum Nachweis vestibulokochleärer Funktionsstörungen im Verlauf der Meningitis werden insbesondere eingesetzt: Audiometrie, akustisch evozierte Hirnstammpotenziale und Elektronystagmografie mit Kalorik.

Verlauf

Etwa die Hälfte der erwachsenen Patienten mit einer bakteriellen Meningitis entwickelt in der Akutphase der Erkrankung Komplikationen unterschiedlichen Schweregrades [22;23] (► Tab. 1). Da die erste Woche der Erkrankung als kritische Zeit im Verlauf der bakteriellen Meningitis angesehen wird, sollen Patienten mit einer bakteriellen Meningitis in der Initialphase der Erkrankung auf einer Intensivstation behandelt werden.

Tabelle 2

Zerebrale Komplikationen der bakteriellen Meningitis bei Erwachsenen.

Komplikationen	Häufigkeit
Hirnödem mit der Gefahr der Einklemmung	10–15%
Zerebrovaskuläre Beteiligung:	15–20%
<ul style="list-style-type: none"> [Zerebrale arterielle Gefäßkomplikationen: Arteriitis (Stenosen, Kaliberschwankungen), Vasospasmus, fokale kortikale Hyperperfusion, zerebrale Autoregulationsstörung [Septische Sinusthrombosen (überwiegend des Sinus sagittalis superior) und kortikale Venenthrombosen 	
Hydrozephalus	10–15%
Vestibulokochleäre Beteiligung (Hörstörungen, Vestibulopathie)	10–20%
Hirnnervenpareesen	ca. 10%
Zerebritis (Hirnphegmone)	<5%
Epileptische Anfälle und sekundäre Epilepsie	2-15%
selten als Folge der Meningitis: Hirnabszess, subdurales Empyem	

Eine klinische Fallserie (577 Fälle einer bakteriellen Meningitis) zeigte, dass das Auftreten eines Hydrozephalus mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet ist: Die Letalität lag bei Patienten mit Hydrozephalus bei 46%, bei Patienten ohne Hydrozephalus bei 17% [24].

Eine wichtige Komplikation sind ischämische und hämorrhagische Gefäßkomplikationen [25]. Das Auftreten von Gefäßkomplikationen ist mit einer schlechten Prognose assoziiert. Zerebrale Ischämien treten wahrscheinlich meist auf dem Boden einer Vaskulopathie im Rahmen von Vasospasmen und/oder Vaskulitiden auf, da es bei Patienten mit erhöhten Flusswerten in der transkraniellen Dopplersonographie signifikant gehäuft zu ischämischen Schlaganfällen kommt

[26]. Deshalb kann eine transkranielle Doppleruntersuchung zur Identifikation von Meningitispatienten mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfälle eingesetzt werden.

Von einer holländischen Arbeitsgruppe wurde erstmals über 6 Patienten mit Pneumokokken-Meningitis berichtet, die nach initialer klinischer Besserung spät im Verlauf (7 bis 19 Tage nach Therapiebeginn) schwere zerebrovaskuläre Komplikationen entwickelten [27]. Das klinische Ergebnis war ungünstig: 4 Patienten verstarben, 2 Patienten blieben behindert. Insgesamt ist ein sehr spätes Auftreten von Gefäßkomplikationen nach initialer Besserung unter Therapie bei bakterieller Meningitis eher selten und fand sich in einer prospektiven Untersuchung nur bei 11/1032 Patienten mit bakterieller Meningitis [28]. Mögliche Pathomechanismen sind neben lokalen Gefäßverschlüssen ein verzögert auftretender Vasospasmus in Analogie zum zeitlichen Profil des Vasospasmus nach Subarachnoidalblutung und/oder eine Meningitis-assoziierte Vaskulitis [29].

Epileptische Anfälle sind bei Pneumokokkenmeningitiden wesentlich häufiger als bei Meningokokkenmeningitiden. Beispielsweise hatten in einer klinischen Studie 14,8% der Patienten mit Pneumokokkenmeningitis epileptische Anfälle und nur 1,4% der Patienten mit Meningokokkenmeningitis [30]. Eine sekundäre Epilepsie scheint 4–5 Mal häufiger vorzukommen, wenn früh im Erkrankungsverlauf epileptische Anfälle auftreten, meist mit Beginn innerhalb von 5 Jahren nach bakterieller Meningoenzephalitis [31].

Häufigste **extrakranielle Komplikationen** in der Akutphase der bakteriellen Meningitis sind:

- [septischer Schock
- [Verbrauchskoagulopathie
- [Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS)
- [Arthritis (septisch und reaktiv)
- [Elektrolytstörungen wie Hyponatriämie
- [Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)
- [zerebrales Salzverlustsyndrom oder zentraler Diabetes insipidus
- [Rhabdomyolyse
- [Pankreatitis
- [septische einseitige (selten beidseitige) Endophthalmitis oder Panophthalmitis
- [spinale Komplikationen (z.B. Myelitis oder spinale Vaskulitis)

Die höchste **Letalität** findet sich bei Pneumokokken- und Listerien-Meningitiden mit 15–20 % bzw. 20–30 %; 3–10 % der Patienten mit Meningokokken-Meningitiden versterben. Der Anteil von neurologischen **Residuen** (insbesondere Hörstörungen, neuropsychologische Auffälligkeiten, Hemiparese, epileptische Anfälle, seltener Ataxie, Hirnnervenparesen und Sehstörungen wie z.B. homonyme Hemianopsie) liegt bei 10–40 %.

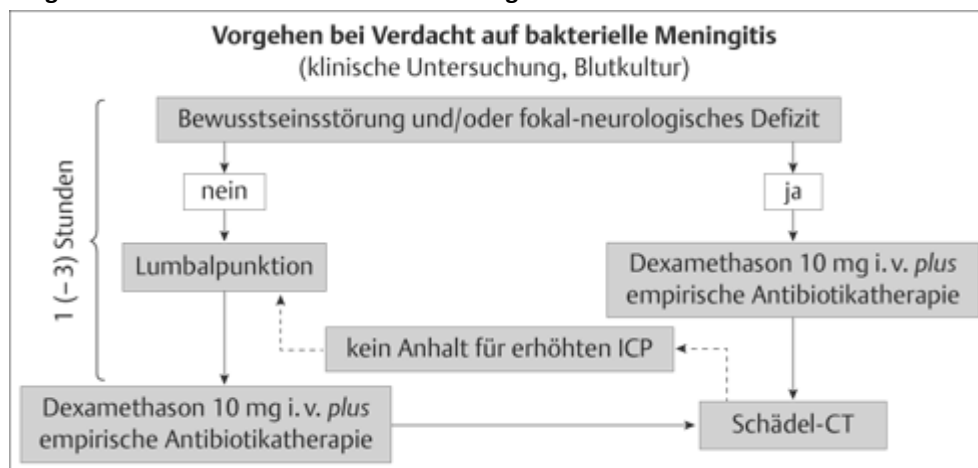
Therapie

Allgemeines Vorgehen im Krankenhaus bei Patienten mit Verdacht auf bakterielle Meningitis

Bei erwachsenen Patienten mit Verdacht auf bakterielle Meningitis (ohne Bewusstseinsstörung, ohne fokal-neurologisches Defizit, ohne epileptische Anfälle in den vergangenen Tagen, ohne Immunsuppression) soll unmittelbar nach der klinischen Untersuchung die lumbale Liquorpunktion angeschlossen werden (► Abb. 1). Ebenso ist die Abnahme von mindestens zwei Blutkultursets erforderlich. Nach Abnahme von Blutkulturen werden sofort Dexamethason (10 mg) und Antibiotika i.v. verabreicht.

Abbildung 1

Vorgehen bei Verdacht auf bakterielle Meningitis.



Bei schwer bewusstseinsgestörten Patienten, Patienten mit fokal-neurologischem Defizit (z.B. Hemiparese), Patienten mit epileptischen Anfällen innerhalb der letzten Tage sowie immunsupprimierten Patienten soll vor der Liquoruntersuchung ein Schädel-CT mit der Frage eines erhöhten intrakraniellen Drucks (z.B. Hirnabszess, Hydrozephalus) durchgeführt werden. Hintergrund ist eine Untersuchung an 235 Patienten mit V.a. bakterielle Meningitis, wo das Vorliegen einer Bewusstseinsstörung, epileptische Anfälle, fokale neurologische Defizite und Immunsuppression mit dem computertomographischen Nachweis intrakranieller Veränderungen assoziiert waren [32]. Um keine Zeit durch das Warten auf das CT zu verlieren, sollen bei allen Patienten, die nicht sofort lumbal punktiert werden können, bereits unmittelbar nach der Blutentnahme (für das Anlegen von Blutkulturen) Dexamethason und Antibiotika appliziert werden. Danach wird möglichst schnell ein Schädel-CT durchgeführt, anschließend (wenn der CT-Befund nicht dagegenspricht) eine Liquorpunktion. Kontraindikationen für die Liquorpunktion sind computertomografische Zeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks (z.B. generalisiertes Hirnödem, Hydrozephalus, Hirnabszess) und klinische Zeichen der Einklemmung (z.B. komatöser Patient, einseitig erweiterte und nicht lichtreagible Pupille).

Möglichst bald nach Aufnahme des Patienten soll eine HNO-ärztliche Untersuchung erfolgen. Wenn klinisch (z.B. Otitis) oder im CT ein parameningealer Entzündungsherd (z.B. Sinusitis) als

mögliche Ursache für die bakterielle Meningitis nachgewiesen wird, soll möglichst rasch (wenn möglich am Aufnahmetag) die operative Fokussanierung erfolgen. In Abhängigkeit von der Anamnese und vom klinischen Befund sollte auch nach anderen infektiösen Foci gesucht werden (z.B. Röntgenaufnahmen des Thorax, Abdomen-Sonografie/CT, Echokardiografie).

Antibiotikatherapie der bakteriellen Meningitis

Bei **unbekanntem Erreger** wird kalkuliert unter Berücksichtigung des Alters des Patienten, der prädisponierenden Faktoren und der damit wahrscheinlichsten bakteriellen Erreger behandelt (► Tab. 3, ► Tab. 4). Die Antibiotika-Empfindlichkeit der verursachenden Erreger wird in vitro getestet; nach Antibiogramm wird die intravenöse Antibiotikatherapie gegebenenfalls entsprechend angepasst (► Tab. 4).

Bei **Meningokokken** werden bis zu 19,1% intermediäre und bei ca. 2,9% hoch Penicillin-resistente Erreger in Deutschland nachgewiesen [33]. Eine Behandlung mit Penicillin sollte daher nur bei vorliegendem Antibiogramm erwogen werden [34]. Bei **Pneumokokken** finden sich im deutschsprachigen Raum bei <1% Resistenzen gegen Cephalosporine der Gruppe 3a. Weltweit gibt es Länder, in welchen eine signifikant höhere Rate an Resistenzen der Pneumokokken gegen Cephalosporine der Gruppe 3a und Penicilline zu finden ist (zum Beispiel im südeuropäischen Raum). Dies muss bei entsprechender Reiseanamnese in der Initialtherapie berücksichtigt werden. Invasive *Haemophilus influenzae* Stämme aus Deutschland waren zu 11,6% Ampicillin-resistent [35].

Tabelle 3

Initiale Antibiotikatherapie der bakteriellen Meningitis (ohne Erregernachweis) bei Erwachsenen.

Klinische Konstellation	Empfohlenes Antibiotikaregime
Gesund, keine Abwehrschwäche, ambulant erworben („community-acquired“)	Cephalosporin Gruppe 3a ¹ plus Ampicillin ²
Nosokomial (z. B. nach neurochirurgischer Operation oder Schädel-Hirn-Trauma)	Vancomycin plus Meropenem <i>oder</i> Vancomycin plus Ceftazidim ³ (plus Metronidazol bei operativem Zugang durch Schleimhäute)
Abwehrgeschwächte, ältere Patienten	Cephalosporin Gruppe 3a ¹ plus Ampicillin
Shunt-Infektion	Vancomycin plus Meropenem <i>oder</i> Vancomycin plus Ceftazidim

¹ z.B. Cefotaxim oder Ceftriaxon

² In Regionen mit einem hohen Anteil Penicillin-resistenter Pneumokokken (z.B. Frankreich, Spanien, Ungarn, Australien, Neuguinea, Südafrika und in einzelnen Gebieten in Amerika) wird in der Initialbehandlung eine Kombinationstherapie mit Ceftriaxon + Vancomycin + Ampicillin oder Ceftriaxon + Rifampicin + Ampicillin empfohlen.

³ oder Vancomycin plus Cefepim. Einheitliche Empfehlungen liegen in der Literatur nicht vor. Bei nachgewiesener Staphylokokken-Ventrikulitis stellt die intraventrikuläre Vancomycingabe (z.B. 10 mg/d bei Erwachsenen) eine wichtige Therapieoption dar [36].

Tabelle 4

Antibiotikatherapie der bakteriellen Meningitis bei bekanntem Erreger.

Bakterielle Erreger	Üblicherweise wirksame Antibiotika ¹
<i>Neisseria meningitidis</i>	Penicillin G, Ampicillin, Ceftriaxon (oder Cefotaxim), Rifampicin ²
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <ul style="list-style-type: none"> [Penicillin-empfindlich (MIC ≤0,06 µg/ml) [Penicillin-resistent (MIC >0,06 µg/ml) 	<ul style="list-style-type: none"> [Penicillin G, Ceftriaxon (oder Cefotaxim) [Cefotaxim (oder Ceftriaxon) + Vancomycin oder Cefotaxim (oder Ceftriaxon) + Rifampicin², Meropenem, Cefepim
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ceftriaxon (oder Cefotaxim), Ampicillin
Gruppe-B-Streptokokken (<i>Streptococcus agalactiae</i>)	Penicillin G, Ceftriaxon, Ampicillin, Vancomycin
Gramnegative Enterobacteriaceae (z.B. <i>Klebsiella</i> , <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i>)	Ceftriaxon (oder Cefotaxim), Meropenem, Cefepim
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidim, Meropenem, Cefepim (ggf. jeweils in Kombination mit Fosfomycin)
Staphylokokken (Methicillin-empfindlich)	Cefazolin, Flucloxacillin, ggf. Vancomycin in Kombination mit Fosfomycin ² oder Rifampicin ² , Linezolid ³
Staphylokokken (Methicillin-resistent)	Vancomycin in Kombination mit Fosfomycin oder Rifampicin, Linezolid ³
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicillin (+ Gentamicin ²), Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Meropenem
<i>Bacteroides fragilis</i>	Metronidazol, Meropenem, Clindamycin

¹ Die Wahl der Antibiotika richtet sich nach dem Ergebnis der Resistenzprüfung (Antibiogramm).

² Rifampicin, Fosfomycin und Aminoglykoside dürfen wegen der Gefahr von Resistenzentwicklungen nicht in Monotherapie gegeben werden.

³ Linezolid hat ein dem Vancomycin ähnliches Wirkungsspektrum und ist gut liquorgängig; es gibt mittlerweile mehrere Berichte über den Einsatz von Linezolid bei Staphylokokkeninfektionen des Zentralnervensystems [37; 38]. Linezolid soll nicht als First-line-Präparat gegeben werden. Der Einsatz von Linezolid kommt in Betracht, wenn Linezolid-empfindliche Bakterien als Ursache der vorliegenden ZNS-Infektion nachgewiesen sind und entweder

(a) Vancomycin kontraindiziert ist oder aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt werden muss, oder
 (b) eine klinische Verschlechterung unter Vancomycin vorliegt. Bei Staphylokokkenmeningitis/-Ventriculitis werden mit Linezolid ausreichende Spiegel im Liquorraum erreicht [39], aber die mäßige Bakterizidie der Substanz stellt für die Therapie der Meningitis zumindest ein theoretisches Risiko dar.

Tabelle 5**Dosierung einiger in der Therapie der bakteriellen Meningitis gebräuchlichen Antibiotika bei Erwachsenen.**

Antibiotikum	Dosierung pro Tag
Penicillin G	6x4–5 Mio IE
Ampicillin	6x2 g
Cefotaxim	3x2–4 g
Ceftazidim	3x2 g
Ceftriaxon	1x4 oder 2x2 g
Meropenem	3x2 g
Fosfomycin	3x5 g ²
Rifampicin	1x600 mg
Vancomycin	2x1 g ¹
Linezolid	2x600 mg
Gentamicin	1x240–360 mg ³
Metronidazol	3x500 mg

¹ Serumspiegelbestimmungen erforderlich. Cave: Dexamethason scheint die Liquorgängigkeit von Vancomycin zu beeinträchtigen [40].

² Möglicherweise ist eine Fosfomycin-Dosierung von 3 × 8 g/d in der Behandlung der Ventrikulitis erforderlich [41].

³ Laut Literaturangaben liegt die Gentamicin-Tagesdosis bei 3–6 mg/kg KG.

Der **schnelle Behandlungsbeginn** bei Verdacht auf eine bakterielle Meningitis ist sehr wichtig und beeinflusst die Prognose. Klinische Studien haben gezeigt, dass der verzögerte Beginn einer Antibiotikatherapie mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet ist [42-44]. Eine prospektive klinische Studie zeigte bei erwachsenen Patienten mit Pneumokokken-Meningitis, dass die Letalitätsszahlen und die Rate neurologischer Residuen bei den Patienten signifikant niedriger waren, die innerhalb von 3 Stunden nach Krankenhausaufnahme mit einem wirksamen Antibiotikum behandelt wurden, im Vergleich zu den Patienten, bei denen eine Antibiotikatherapie erst später als 3 Stunden nach Krankenhausaufnahme erfolgte [45]. In einer retrospektiven Datenanalyse (119 Patienten mit einem Alter ≥ 16 Jahren und einer bakteriellen Meningitis; 56% hatten eine Pneumokokken-Meningitis) zeigte sich, dass Patienten, die später als 6 Stunden nach Krankenhausaufnahme mit Antibiotika behandelt wurden, ein 8,4-fach höheres Risiko hatten, an der Meningitis zu versterben [43]. In einer aktuellen schwedischen Registerstudie konnte gezeigt werden, dass sich der Behandlungsbeginn bei bakterieller Meningitis in Schweden zwischen 2010 und 2012 im Vergleich zu den Vorjahren 2005 bis 2009 durchschnittlich um 1,2 Stunden reduzierte. Dies war mit einer signifikanten Reduktion von Folgeschäden (von 49% auf 38%) assoziiert. Die Wahrscheinlichkeit zu versterben stieg mit jeder Stunde Verzögerung des Beginns der Antibiotikatherapie um 12,6% an [42].

Diese Studien untermauern die Bedeutung der **frühzeitigen Antibiotikatherapie** bei Patienten mit Verdacht auf bakterielle Meningitis. Sie zeigen, dass eine Verzögerung der Antibiotikatherapie um mehr als 3 Stunden nach Krankenhausaufnahme unbedingt vermieden werden soll.

Die **empfohlene Dauer der Antibiotikatherapie** der bakteriellen Meningitis richtet sich nach dem Ansprechen auf die Therapie und nach der Erregerart. Die empfohlene Behandlungsdauer bei unkompliziertem Verlauf liegt für die Haemophilus-influenzae-Meningitis und die Meningokokken-Meningitis bei 7–10 Tagen und für die Pneumokokken-Meningitis bei 10–14 Tagen. Bei der Listerien-Meningitis und der durch gramnegative Enterobakterien verursachten Meningitis wird oft 3 Wochen oder länger mit Antibiotika therapiert [46].

Bei **fehlender klinischer Besserung** innerhalb von 2 Tagen nach Beginn der Antibiotikatherapie sollen vor allem folgende Ursachen erwogen werden:

- [Auftreten von intrakraniellen Komplikationen
- [persistierender infektiöser Fokus (insbesondere ein nicht sanierter oder unzureichend operierter parameningealer Fokus, wie z.B. eine Mastoiditis, Sinusitis oder Otitis media)
- [inadäquates Antibiotikaregime (z.B. unwirksames Antibiotikum oder zu niedrige Dosis)

Entsprechende diagnostische Maßnahmen (z.B. Bildgebung, HNO-ärztliche Untersuchung) sollen rasch in die Wege geleitet werden. Wenn der Erreger der eitrigen Meningitis nicht isoliert werden konnte, sollte bei fehlendem Ansprechen auf die Antibiotikatherapie eine Erweiterung bzw. ein Umsetzen der Antibiotika in Erwägung gezogen werden.

Therapie wichtiger intrakranieller Komplikationen

Bei Vorliegen eines erhöhten intrakraniellen Drucks sollen **hirndrucksenkende Maßnahmen** durchgeführt werden, z.B. Oberkörperhochlagerung (30 °), Osmotherapie mit 20% Mannitol i.v. (oder 85% Glycerol p.o. [47]), externe Ventrikeldrainage (EVD), bei beatmeten Patienten möglichst kurzzeitige Hyperventilation mit einem Zielwert des pCO₂ um 32–35 mmHg, tiefe Sedierung. In einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie mit bei Aufnahme schwer bewusstseinsgetrübten Patienten wurden 52 zusätzlich aggressiv hirndrucksenkend behandelt (externe Ventrikeldrainage, n=48; Osmotherapie, n=21; Hyperventilation, n=13; externe Kühlung, n=9; hohe Dosen Methylprednisolon, n = 3; Barbituratnarkose, n=2; Ziele: ICP <20 mmHg und zerebraler Perfusionsdruck >50 mmHg) und ihr Behandlungsergebnis mit 53 Patienten, die die Standardtherapie (Antibiotika und Kortikosteroide nach Leitlinie, Beatmung, Sedierung) erhielten, verglichen. Die aggressive hirndrucksenkende Therapie reduzierte die Sterblichkeit von 30% auf 10%. In der Interventionsgruppe hatten 54%, in der Kontrollgruppe 32% ein gutes Behandlungsergebnis (Glasgow Outcome Scale 5). Die Autoren führen dieses Ergebnis insbesondere auf die frühzeitige Liquordrainage zurück [2]. Einschränkend ist allerdings anzumerken, dass die Kontrollpatienten alle auf Intensivstationen in Krankenhäusern ohne Möglichkeit einer invasiven Hirndruckmessung behandelt wurden und die Auswahl der Kontrollpatienten nicht prospektiv erfolgte. Zudem bleibt unklar, welche hirndrucksenkende(n) Maßnahme(n) letztlich zu einer Verbesserung der Prognose der Patienten geführt hat. Deshalb kann aus der Studie keine Indikation für ein routinemäßiges Hirndruckmonitoring bei komatösen Patienten mit bakterieller Meningitis abgeleitet werden.

Dennoch soll aufgrund der Ergebnisse bei Erwachsenen mit bakterieller Meningitis, die initial komatös sind, die Indikation für die Anlage einer externen Ventrikeldrainage geprüft werden; insbesondere besteht die Indikation bei klinisch relevantem Hydrocephalus. Darüber hinaus zeigen Fallberichte, dass einzelne Patienten von einer operativen Dekompressionsbehandlung profitieren können [48-50]. Kontrollierte Studien dazu liegen nicht vor.

Für die **arteriellen zerebralen Gefäßkomplikationen** (Arteriitis, Vasospasmus) gibt es bislang keine gesicherten Therapieformen. Bei MR-angiografischem oder dopplersonografischem Nachweis eines Vasospasmus großer Hirnbasisarterien kann eine Nimodipin-Gabe erwogen werden. Ein Abfall des mittleren zerebralen Perfusionsdrucks soll unbedingt vermieden werden. Deshalb soll im Falle einer Therapie mit Nimodipin ein engmaschiges Blutdruckmonitoring, optimalerweise mittels invasiver arterieller Blutdruckmessung, sichergestellt werden.

Die Wirksamkeit einer **Antikoagulation septischer Sinus-/Venenthrombosen** bei der bakteriellen Meningitis ist unklar; prospektive kontrollierte Studien liegen nicht vor. In einer retrospektiven Studie zeigte sich ein günstiger Effekt der Heparintherapie bei Patienten mit septischer Sinus-cavernosus-Thrombose [51]. Die Antikoagulation mit intravenösem Heparin (PTT-wirksam) kann bei MR-angiografisch oder in der DSA nachgewiesenen septischen Sinus-/Venenthrombosen infolge einer bakteriellen Meningitis erwogen werden. Bei Patienten mit Meningitis-assoziiierter Thrombose des Sinus transversus wurde eine erhöhte Blutungsgefahr berichtet [51].

Es liegen keine prospektiven kontrollierten Studien zur prophylaktischen Antiepileptikatherapie bei bakterieller Meningoenzephalitis vor. Dementsprechend gibt es keine generellen Therapieempfehlungen. Im Falle von epileptischen Anfällen oder Nachweis Epilepsie-typischer Potentiale soll mit einem Antiepileptikum behandelt werden. Die antiepileptische Therapie sollte sich an den Leitlinien der Therapieempfehlungen für die Behandlung epileptischer Anfälle orientieren. Aufgrund der geringen Medikamenten-Interaktionen könnte sich bei der bakteriellen Meningitis z.B. Levetiracetam durchsetzen.

Dexamethason

Eine aktuelle Cochrane-Analyse von 25 Studien zu **Kortikosteroiden** bei bakterieller Meningitis an 4121 Patienten zeigte eine signifikante Reduktion der Letalität bei Pneumokokken (RR 0,84, 95% KI 0,72–0,98), aber nicht bei Haemophilus influenzae oder Neisseria meningitidis [1]. Eine Therapie mit Kortikosteroiden führte zu einer signifikanten Reduktion von Hörschäden (RR 0,74, 95% KI 0,63–0,8) und neurologischen Folgeschäden (RR 0,83, 95% KI 0,69–1,00). Eine Wirksamkeit von Dexamethason bei der bakteriellen Meningitis fand sich in Studien aus Ländern mit einem hohen Grad der medizinischen Versorgung. In klinischen Studien aus Entwicklungsländern (z.B. Malawi) fand sich kein positiver Effekt einer adjuvanten Kortikosteroidtherapie bei bakterieller Meningitis. Mögliche Ursachen für den fehlenden Effekt sind: hoher Anteil an HIV-positiven Patienten, Fehlernährung, fortgeschrittenes Krankheitsstadium mit später ärztlicher Vorstellung und Versorgung. Eine Kortikosteroidtherapie war mit einer erhöhten Rate rezidivierender Fieberepisoden, aber nicht mit klinischen Komplikationen assoziiert.

Aufgrund der Ergebnisse einer niederländischen kontrollierten Therapiestudie [52] und den Daten der Metaanalysen [1;53;54] wird in Deutschland, in Österreich und in der Schweiz die Gabe von Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit klinischem Verdacht auf eine ambulant erworbene bakterielle Meningitis zusätzlich zu den Antibiotika empfohlen. Dexamethason wird in einer Dosis von 10 mg i.v. unmittelbar vor Gabe des Antibiotikums (oder zeitgleich) verabreicht. Daraufhin wird mit 10 mg Dexamethason alle 6 Stunden behandelt. Ein Nutzen einer Kortisontherapie bei bakterieller Meningitis wurde bisher nur für einen Beginn vor oder mit der initialen Antibiotikagabe beschrieben. Zu einem möglichen Nutzen eines Therapiebeginns mit Dexamethason zu einem späteren Zeitpunkt gibt es keine Untersuchungen, allerdings erscheint ein Beginn einer Dexamethasonbehandlung bis wenige Stunden nach Beginn der antibiotischen Therapie noch gerechtfertigt.

Bei Nachweis von Pneumokokken als Erreger der bakteriellen Meningitis wird die Dexamethasontherapie insgesamt über 4 Tage fortgesetzt. Bei Nachweis anderer Erreger soll eine bereits begonnene Dexamethason-Therapie beendet werden. Bei Patienten mit Meningokokkenmeningitis konnte in einer Studie an 258 Patienten zwar kein signifikanter positiver Effekt einer Dexamethasontherapie gezeigt werden [55]; allerdings fand sich eine nicht-signifikante Reduktion von Letalität und Hörschäden und es zeigten sich keine signifikanten Nebenwirkungen. Infolgedessen wird bei Meningokokkenmeningitis generell keine Kortikosteroidtherapie empfohlen. Es ist aber kein Fehler, wenn Kortikosteroide bei Meningokokkenmeningitis verabreicht wurden.

Bei Patienten mit einer Meningitis als Folge einer bakteriellen Endokarditis und bei der bakteriellen Meningitis im Neugeborenenalter wird der Einsatz von Kortikosteroiden nicht empfohlen. Inwieweit Dexamethason die kernspintomografisch (oder angiografisch) nachgewiesenen arteriellen zerebralen Gefäßkomplikationen (Arteriitis, Vasospasmus) beeinflusst (und evtl. sogar zu einer Zunahme von Infarkten führen kann), ist bislang unklar. Dexamethason scheint die Liquorgängigkeit von Vancomycin in der Therapie der Pneumokokken-Meningitis zu beeinträchtigen [40]. Wenngleich die klinischen Daten zur möglichen Beeinflussung der Vancomycin-Liquorpenetration durch eine Kortikosteroidtherapie bei Patienten mit bakterieller Meningitis noch uneinheitlich sind, sollte sicherheitshalber der Kombination Ceftriaxon/Rifampicin gegenüber Ceftriaxon/Vancomycin der Vorzug gegeben werden, wenn gleichzeitig Dexamethason verabreicht wird. Allerdings muss dabei sichergestellt werden, dass Rifampicin gegen die lokal isolierten Pneumokokken wirksam ist.

Andere adjuvante Therapieoptionen

In einer prospektiven multizentrischen Studie in Frankreich wurde ein möglicher Nutzen einer **Hypothermiebehandlung** bei schwer betroffenen Patienten mit bakterieller Meningitis evaluiert. Hypothermie führte jedoch zu einer signifikanten Zunahme der Letalität von 31% auf 51% [3], sodass die Untersuchung abgebrochen wurde. Bei Erwachsenen war eine **adjuvante Gabe von Glycerol** mit signifikant mehr Komplikationen und einer erhöhten Sterblichkeit (im Vergleich zur Placebogruppe) assoziiert, sodass eine Studie in Malawi abgebrochen werden musste (Anmerkung: 83% der Patienten waren HIV-positiv) [4]. Infolgedessen wird eine routinemäßige adjuvante Therapie mit Glycerol oder Hypothermie bei bakterieller Meningitis nicht empfohlen.

Besonderheiten bei Meningokokken-Erkrankung: Isolierung des Patienten, hygienische Maßnahmen, Chemoprophylaxe, Impfung

Meningokokken werden durch engen Kontakt mit Übertragung von oropharyngealen Sekreten von einem Keimträger oder Erkrankten übertragen. Die Inkubationszeit liegt in der Regel bei 3–4 Tagen (Spanne 2–10 Tage). Patienten mit Verdacht auf eine Meningokokken-Meningitis (z.B. petechiales Exanthem, gramnegative Kokken im Liquor-Grampräparat) müssen bis 24 Stunden nach Beginn einer wirksamen Antibiotikatherapie isoliert werden; danach ist mit einer Ansteckungsfähigkeit nicht mehr zu rechnen (siehe auch Empfehlungen des Robert-Koch-Instituts, Internetadresse: www.rki.de). Innerhalb der ersten 24 Stunden müssen Pflege- und ärztliches Personal sowie Besucher die bei Isolierung erforderlichen Maßnahmen zur Infektionsprävention (Tragen von persönlicher Schutzausrüstung - Schutzkittel, Atemschutzmasken und Handschuhen - bei direktem Kontakt mit dem Patienten, hygienische Händedesinfektion und alle weiteren Maßnahmen der Standardhygiene) beachten. Bereits bei begründetem Verdacht auf eine Meningokokken-Meningitis muss eine Meldung an die zuständigen Gesundheitsbehörden erfolgen, damit eine lokale Häufung von Erkrankungsfällen rechtzeitig erkannt werden kann (s.u.). Enge Kontaktpersonen (z. B. enge Haushaltsmitglieder) müssen vom Gesundheitsamt ausfindig gemacht, über das erhöhte Risiko und mögliche Symptome einer Meningokokken-Erkrankung (z. B. Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen) aufgeklärt und ihnen eine Chemoprophylaxe empfohlen werden (► Tab. 6). In Betracht kommen die Substanzen Rifampicin, Ciprofloxacin und Ceftriaxon. Alle 3 Präparate führen mit hoher Wahrscheinlichkeit zur Eradikation von Meningokokken im Nasopharynx [56]. Die Chemoprophylaxe muss schnellstmöglich begonnen werden; sinnvoll ist sie maximal bis 10 Tage nach dem letzten Kontakt mit dem Erkrankten. Bei Haushaltskontakten sowie engen Kontakten mit haushaltsähnlichem Charakter sollte nach Empfehlung der ständigen Impfkommision in Abstimmung mit dem Gesundheitsamt – sofern der Indexfall an einer impfpräventablen Serogruppe erkrankte – zusätzlich eine postexpositionelle Meningokokken-Impfung mit einem Impfstoff erfolgen, der die entsprechende Serogruppe abdeckt [57;58]. Dies gilt mittlerweile für die Serogruppen A, C, W, Y und B. Wird eine Meningokokkenmeningitis mit Penicillin G behandelt, ist vor Entlassung eine Behandlung mit Rifampicin, Ciprofloxacin oder Ceftriaxon zur Eradikation der Keime im Nasen-Rachenraum anzuschließen [34].

Tabelle 6
Chemoprophylaxe der Meningokokken-Meningitis¹.

Antibiotikum und Altersgruppen	Dosierung
Rifampicin ^{1,2} :	
[Jugendliche und Erwachsene ab 60 kg	[600 mg alle 12 h für 2 Tage p. o.
[Säuglinge, Kinder und Jugendliche bis 60 kg	[10 mg/kg alle 12 h für 2 Tage p. o.
[Neugeborene	[5 mg/kg alle 12 h für 2 Tage p. o.
Ciprofloxacin ^{2,3} :	
[Erwachsene	[500 mg als Einzeldosis p. o.
Ceftriaxon:	
[Erwachsene und Kinder ≥ 12 Jahre	[250 mg als Einzeldosis i. m.
[Kinder bis 12 Jahre	[125 mg als Einzeldosis i. m.

¹ Siehe auch Empfehlungen des Robert-Koch-Instituts, Internetadresse: www.rki.de

² Nicht bei Schwangeren

³ Nicht bei Personen < 18 Jahre sowie Schwangeren und stillenden Frauen

Bezüglich der empfohlenen Impfstrategien zur Prävention von Haemophilus-, Pneumokokken- und Meningokokkenerkrankungen möchten wir auf die Empfehlung der Impfkommisionen der einzelnen Länder verweisen (Deutschland: www.rki.de, Österreich: www.bmg.gv.at, Schweiz: www.bag.admin.ch).

Meldepflicht

In Deutschland sind nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG, § 6 Meldepflichtige Krankheiten) der Krankheitsverdacht, die Erkrankung sowie der Tod an **Meningokokken-Meningitis oder – Sepsis** meldepflichtig. Die namentliche Meldung muss durch den feststellenden Arzt unverzüglich, d.h. ohne zeitliche Verzögerung, jedoch innerhalb von 24 Stunden an das Gesundheitsamt erfolgen, das für den Aufenthalt des Betroffenen zuständig ist. Der Meldepflichtige hat dem Gesundheitsamt unverzüglich mitzuteilen, wenn sich eine Verdachtsmeldung nicht bestätigt hat.

In Deutschland wurden im Jahr 2014 275 Fälle [59], in Österreich 2014 37 Fälle [60] und in der Schweiz im Jahr 2014 35 Fälle [61] von Meningokokken-Erkrankungen gemeldet; dies entspricht in Deutschland einer Inzidenz von etwa 0,4 Erkrankungen pro 100000 Einwohner (Österreich: ~0,4/100000, 58% Meningitis; Schweiz ~0,7/100000). Die Analyse der Erreger zeigte ein Überwiegen der Serogruppe-B-Meningokokken und Serogruppe-C-Meningokokken.

Der § 7 des IfSG regelt die meldepflichtigen Nachweise von Krankheitserregern. Dementsprechend muss der Leiter des untersuchenden Labors namentlich den direkten oder indirekten Nachweis von Krankheitserregern melden, soweit die Nachweise auf eine akute Infektion hinweisen. Hierzu zählen z.B. **Haemophilus influenzae** (Meldepflicht nur für den direkten Nachweis aus Liquor oder Blut), **Listeria monocytogenes** (Meldepflicht nur für den direkten Nachweis aus Blut, Liquor oder anderen normalerweise sterilen Substraten sowie aus

Abstrichen von Neugeborenen) und **Neisseria meningitidis** (Meldepflicht nur für den direkten Nachweis aus Liquor, Blut, hämorrhagischen Hautinfiltraten oder anderen normalerweise sterilen Substraten sowie aus Abstrichen von Neugeborenen).

In Österreich sind nach dem Epidemiegesetz seit 2005 alle bakteriellen Meningitiden und nicht nur die Meningokokken-Meningitis und -Sepsis (invasive bakterielle Erkrankungen) meldepflichtig.

In der **Schweiz** erfolgen Meldungen an den kantonsärztlichen Dienst des Wohn- bzw. Aufenthaltsortes der Patientin/des Patienten:

- [bei invasiven Meningokokken-Erkrankungen: bei Verdacht und nach Laborbestätigung, Frist ein Tag
- [bei invasiven Pneumokokken-Erkrankungen: nach Laborbestätigung, Frist eine Woche

Versorgungskoordination

Die Behandlung (intravenöse Antibiotikatherapie) findet unter stationären Bedingungen statt. In der Initialphase sollen die Patienten auf einer Intensivstation behandelt werden.

Expertengruppe

Dr. Robert Bühler, Abteilung Neurologie, Bürgerspital Solothurn, Schweiz, Mandat der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG)

Prof. Dr. Helmut Eiffert, Abteilung Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Göttingen, Deutschland, Mandat der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)

Dr. Beatrice Grabein, Klinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München, Deutschland, Mandat der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG)

PD Dr. Matthias Klein, Neurologische Klinik, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München

Prof. Dr. Jennifer Linn, Abteilung für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Deutschland, Mandat der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)

Prof. Dr. Roland Nau, Geriatriisches Zentrum, Evangelisches Krankenhaus Göttingen-Weende, und Abt. Neuropathologie, Georg-August-Universität Göttingen, Deutschland, Mandat der Deutschen Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin (DGNI)

Prof. Dr. Hans-Walter Pfister, Neurologische Klinik, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München

Prof. Dr. Bernd Salzberger, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, Universitätsklinikum Regensburg, Universität Regensburg, Deutschland, Mandate der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI) und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Prof. Dr. Hayrettin Tumani, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Ulm, Universität Ulm, Deutschland, Mandat der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie (DGLN)

Prof. Dr. Jörg R. Weber, Neurologische Abteilung, Klinikum Klagenfurt, Österreich, Mandat der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie (ÖGN)

Federführend:

Prof. Dr. Hans-Walter Pfister, Neurologische Klinik, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München, Marchioninistraße 15, 81377 München,

Tel. 089/4400-72560, Fax 089/4400-75561

E-Mail: Hans-Walter.Pfister@med.uni-muenchen.de

Finanzierung der Leitlinie

Die Autoren leisteten die Arbeit zur Erstellung der Leitlinie unentgeltlich.

Methodik der Leitlinienentwicklung

Es handelt sich um ein modifiziertes Delphi-Verfahren, überarbeitet durch die Leitlinienkommission der DGN. Besonderheiten für Österreich und Schweiz wurden eingearbeitet.

Literatur

1. M.C. Brouwer, P.McIntyre, K.Prasad, and D.van de Beek, Corticosteroids for acute bacterial meningitis, *Cochrane. Database. Syst. Rev.* 9:CD004405. (2015) CD004405.
2. M. Glimaker, B.Johansson, H.Halldorsdottir, M.Wanecek, A.Elmi-Terander, P.H.Ghatan, L.Lindquist, and B.M.Bellander, Neuro-intensive treatment targeting intracranial hypertension improves outcome in severe bacterial meningitis: an intervention-control study, *PLoS. ONE.* 9 (2014) e91976.
3. B. Mourvillier, F.Tubach, B.D.van de, D.Garot, N.Pichon, H.Georges, L.M.Lefevre, P.E.Bollaert, T.Boulain, D.Luis, A.Cariou, P.Girardie, R.Chelha, B.Megarbane, A.Delahaye, L.Chalumeau-Lemoine, S.Legriel, P.Beuret, F.Brivet, C.Bruehl, F.Camou, D.Chatellier, P.Chillet, B.Clair, J.M.Constantin, A.Duguet, R.Galliot, F.Bayle, H.Hyvernat, K.Ouchenir, G.Plantefevre, J.P.Quenot, J.Richecoeur, C.Schwebel, M.Sirodot, M.Esposito-Farese, T.Y.Le, and M.Wolff, Induced hypothermia in severe bacterial meningitis: a randomized clinical trial, *JAMA.* 310 (2013) 2174-2183.
4. K.M. Ajdukiewicz, K.E.Cartwright, M.Scarborough, J.B.Mwambene, P.Goodson, M.E.Molyneux, E.E.Zijlstra, N.French, C.J.Whitty, and D.G.Laloo, Glycerol adjuvant therapy in adults with bacterial meningitis in a high HIV seroprevalence setting in Malawi: a double-blind, randomised controlled trial, *Lancet Infect. Dis.* 11 (2011) 293-300.
5. P. Domingo, V.Pomar, B.N.de, and P.Coll, The spectrum of acute bacterial meningitis in elderly patients, *BMC. Infect. Dis.* 13:108. doi: 10.1186/1471-2334-13-108. (2013) 108-113.
6. C. Cabellos, P.F.Viladrich, J.Ariza, J.M.Maiques, R.Verdaguer, and F.Gudiol, Community-acquired bacterial meningitis in cirrhotic patients, *Clin. Microbiol. Infect.* 14 (2008) 35-40.
7. S. Kastenbauer and H.W.Pfister, Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases, *Brain.* 126 (2003) 1015-1025.
8. S.G. Heckenberg, J.de Gans, M.C.Brouwer, M.Weisfelt, J.R.Piet, L.Spanjaard, A.van der Ende, and D.van de Beek, Clinical features, outcome, and meningococcal genotype in 258 adults with meningococcal meningitis: a prospective cohort study, *Medicine (Baltimore).* 87 (2008) 185-192.
9. H. Hegen, M.Auer, and F.Deisenhammer, Serum glucose adjusted cut-off values for normal cerebrospinal fluid/serum glucose ratio: implications for clinical practice, *Clin. Chem. Lab Med.* 52 (2014) 1335-1340.

10. W.G. Leen, M.A.Willemsen, R.A.Wevers, and M.M.Verbeek, Cerebrospinal fluid glucose and lactate: age-specific reference values and implications for clinical practice, PLoS. ONE. 7 (2012) e42745.
11. F. Dubos, B.Korcowski, D.A.Aygun, A.Martinot, C.Prat, A.Galetto-Lacour, J.Casado-Flores, E.Taskin, F.Leclerc, C.Rodrigo, A.Gervaix, S.Leroy, D.Gendrel, G.Breart, and M.Chalumeau, Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: a European multicenter case cohort study, Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 162 (2008) 1157-1163.
12. D. Krysan, Serum procalcitonin levels aid in distinguishing bacterial from aseptic meningitis in children, J. Pediatr. 154 (2009) 773.
13. R. Prasad, R.Kapoor, O.P.Mishra, R.Srivastava, and S.U.Kant, Serum Procalcitonin in Septic Meningitis, Indian J Pediatr. (2013).
14. A. Viallon, N.Desseigne, O.Marjollet, A.Birynczyk, M.Belin, S.Guyomarch, J.Borg, B.Pozetto, J.C.Bertrand, and F.Zeni, Meningitis in adult patients with a negative direct cerebrospinal fluid examination: value of cytochemical markers for differential diagnosis, Crit Care. 15 (2011) R136.
15. M. Klein and H.W.Pfister, [Bacterial infections of the central nervous system], Nervenarzt. 81 (2010) 150-161.
16. T. Konstantinidis, D.Cassimos, T.Gioka, C.Tsigalou, T.Parasidis, I.Alexandropoulou, C.Nikolaidis, G.Kampouromiti, T.Constantinidis, A.Chatzimichael, and M.Panopoulou, Can Procalcitonin in Cerebrospinal Fluid be a Diagnostic Tool for Meningitis?, J Clin. Lab Anal. 29 (2015) 169-174.
17. Y. Li, G.Zhang, R.Ma, Y.Du, L.Zhang, F.Li, F.Fang, H.Lv, Q.Wang, Y.Zhang, and X.Kang, The diagnostic value of cerebrospinal fluids procalcitonin and lactate for the differential diagnosis of post-neurosurgical bacterial meningitis and aseptic meningitis, Clin. Biochem. 48 (2015) 50-54.
18. M.C. Brouwer, G.E.Thwaites, A.R.Tunkel, and D.van de Beek, Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis, Lancet. 380 (2012) 1684-1692.
19. E. Kniehl, R.Dörries, and H.K.Geiß, Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik, Hrsg. MiQ, Infektionen des Zentralnervensystems, München: Urban&Fischer (2001).
20. S.K. Saha, G.L.Darmstadt, A.H.Baqui, B.Hossain, M.Islam, D.Foster, H.Al-Emran, A.Naheed, S.E.Arifeen, S.P.Luby, M.Santosham, and D.Crook, Identification of serotype in culture negative pneumococcal meningitis using sequential multiplex PCR: implication for surveillance and vaccine design, PLoS. ONE. 3 (2008) e3576.
21. N. Lummel, M.Koch, M.Klein, H.W.Pfister, H.Bruckmann, and J.Linn, Spectrum and Prevalence of Pathological Intracranial Magnetic Resonance Imaging Findings in Acute Bacterial Meningitis, Clin. Neuroradiol. (2014).

22. H.W. Pfister, W.Feiden, and K.M.Einhaupl, Spectrum of complications during bacterial meningitis in adults. Results of a prospective clinical study, *Arch. Neurol.* 50 (1993) 575-581.
23. S. Kastenbauer and H.W.Pfister, Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases, *Brain.* 126 (2003) 1015-1025.
24. E.S. Kasanmoentalib, M.C.Brouwer, A.van der Ende, and D.van de Beek, Hydrocephalus in adults with community-acquired bacterial meningitis, *Neurology.* 75 (2010) 918-923.
25. J. Bodilsen, M.ager-Pedersen, H.C.Schonheyder, and H.Nielsen, Stroke in community-acquired bacterial meningitis: a Danish population-based study, *Int. J Infect. Dis.* 20 (2014) 18-22.
26. M. Klein, U.Koedel, T.Pfefferkorn, G.Zeller, B.Woehrl, and H.W.Pfister, Arterial cerebrovascular complications in 94 adults with acute bacterial meningitis, *Crit Care.* 15 (2011) R281.
27. E.S. Schut, M.C.Brouwer, J.de Gans, S.Florquin, D.Troost, and D.van de Beek, Delayed cerebral thrombosis after initial good recovery from pneumococcal meningitis, *Neurology.* 73 (2009) 1988-1995.
28. M.J. Lucas, M.C.Brouwer, and D.van de Beek, Delayed cerebral thrombosis in bacterial meningitis: a prospective cohort study, *Intensive Care Med.* 39 (2013) 866-871.
29. M. Klein, U.Koedel, S.Kastenbauer, H.W.Pfister, B.D.van de, E.S.Schut, M.C.Brouwer, and I.Steiner, Delayed cerebral thrombosis after initial good recovery from pneumococcal meningitis: past as prologue: delayed stroke as a parainfectious process of bacterial meningitis?, *Neurology.* 75 (2010) 193-194.
30. L.J. Baraff, S.I.Lee, and D.L.Schriger, Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis, *Pediatr. Infect. Dis. J.* 12 (1993) 389-394.
31. J.M. Murthy and S.Prabhakar, Bacterial meningitis and epilepsy, *Epilepsia.* 49 Suppl 6:8-12. (2008) 8-12.
32. R. Hasbun, J.Abrahams, J.Jekel, and V.J.Quagliarello, Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis, *N. Engl. J Med.* 345 (2001) 1727-1733.
33. Nationales Referenzzentrum für Meningokokken und Haemophilus influenzae am Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg, Daten zur Laborüberwachung von Meningokokken 2014, www.meningococcus.uni-wuerzburg.de/ Daten 2014 (2015).
34. RKI (Robert Koch Institut), Meningokokken, invasive Erkrankung, *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2013* (2014) 154-156.
35. T.T. Lam, H.Claus, J.Elias, M.Frosch, and U.Vogel, Ampicillin resistance of invasive Haemophilus influenzae isolates in Germany 2009-2012, *Int. J Med. Microbiol.* 305 (2015) 748-755.
36. B. Pfausler, H. Spiss, R. Beer, A. Kampl, K. Engelhardt, M. Schober, and E. Schmutzhard,

Treatment of staphylococcal ventriculitis associated with external cerebrospinal fluid drains: a prospective randomized trial of intravenous compared with intraventricular vancomycin therapy, *J. Neurosurg.* 98 (2003)1040-1044.

37. T.A. Rupprecht, H.W. Pfister. Clinical experience with linezolid for the treatment of central nervous system infections, *Eur. J. Neurol.* 12 (2005) 536-542.

38. F. Ntziora, M.E. Falagas. Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection, *Ann. Pharmacother.* 41 (2007) 296-308.

39. R. Beer, K.W. Engelhardt, B. Pfausler, G. Broessner, R. Helbok, P. Lackner, C. Brenneis, S.T.Kaehler, A. Georgopoulos, and E. Schmutzhard, Pharmacokinetics of intravenous linezolid in cerebrospinal fluid and plasma in neurointensive care patients with staphylococcal ventriculitis associated with external ventricular drains, *Antimicrob. Agents Chemother.* 51 (2007) 379-382.

40. M.M. Paris, S.M.Hickey, M.I.Uscher, S.Shelton, K.D.Olsen, and G.H.McCracken, Jr., Effect of dexamethasone on therapy of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis, *Antimicrob. Agents Chemother.* 38 (1994) 1320-1324.

41. B. Pfausler, H.Spiss, P.Dittrich, M.Zeitlinger, E.Schmutzhard, and C.Joukhadar, Concentrations of fosfomycin in the cerebrospinal fluid of neurointensive care patients with ventriculostomy-associated ventriculitis, *J Antimicrob. Chemother.* 53 (2004) 848-852.

42. M. Glimaker, B.Johansson, O.Grindborg, M.Bottai, L.Lindquist, and J.Sjolin, Adult bacterial meningitis: earlier treatment and improved outcome following guideline revision promoting prompt lumbar puncture, *Clin. Infect. Dis.* 60 (2015) 1162-1169.

43. N. Proulx, D.Frechette, B.Toye, J.Chan, and S.Kravcik, Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis, *QJM.* 98 (2005) 291-298.

44. R. Koster-Rasmussen, A.Korshin, and C.N.Meyer, Antibiotic treatment delay and outcome in acute bacterial meningitis, *J. Infect.* 57 (2008) 449-454.

45. M. Auburtin, M.Wolff, J.Charpentier, E.Varon, T.Y.Le, C.Girault, I.Mohammedi, B.Renard, B.Mourvillier, F.Bruneel, J.D.Ricard, and J.F.Timsit, Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: the PNEUMOREA prospective multicenter study, *Crit Care Med.* 34 (2006) 2758-2765.

46. K.L. Roos, A.Tunkel, D.van de Beek, and M.Scheld, Acute bacterial Meningitis, *Infections of the Central Nervous System* (2014) 365-419.

47. R. Nau, Osmotherapy for elevated intracranial pressure: a critical reappraisal, *Clin. Pharmacokinet.* 38 (2000) 23-40.

48. B. Baussart, G.Cheisson, M.Compain, P.E.Leblanc, M.Tadie, D.Benhamou, and J.Duranteau, Multimodal cerebral monitoring and decompressive surgery for the treatment of severe bacterial meningitis with increased intracranial pressure, *Acta Anaesthesiol. Scand.* 50 (2006) 762-765.

49. A. Perin, E.Nascimben, and P.Longatti, Decompressive craniectomy in a case of intractable intracranial hypertension due to pneumococcal meningitis, *Acta Neurochir. (Wien)*. (2008).
50. J. Bordes, H.Boret, G.Lacroix, B.Prunet, E.Meaudre, and E.Kaiser, Decompressive craniectomy guided by cerebral microdialysis and brain tissue oxygenation in a patient with meningitis, *Acta Anaesthesiol. Scand.* 55 (2011) 130-133.
51. F.S. Southwick, Septic thrombophlebitis of major dural venous sinuses, *Curr. Clin. Top. Infect. Dis.* 15:179-203. (1995) 179-203.
52. J. de Gans and D.van de Beek, Dexamethasone in adults with bacterial meningitis, *N. Engl. J Med* 347 (2002) 1549-1556.
53. M.C. Brouwer, P.McIntyre, J.de Gans, K.Prasad, and D.van de Beek, Corticosteroids for acute bacterial meningitis, *Cochrane. Database. Syst. Rev.* (2010) CD004405.
54. M.C. Brouwer, P.McIntyre, K.Prasad, and D.van de Beek, Corticosteroids for acute bacterial meningitis, *Cochrane. Database. Syst. Rev.* 6:CD004405 (2013) CD004405.
55. S.G. Heckenberg, M.C.Brouwer, A.van der Ende, and D.van de Beek, Adjunctive dexamethasone in adults with meningococcal meningitis, *Neurology.* 79 (2012) 1563-1569.
56. RKI (Robert Koch Institut), Meningokokkenerkrankungen, RKI Ratgeber Infektionskrankheiten - Merkblätter für Ärzte, [www. rki. de](http://www.rki.de) (2010).
57. RKI (Robert Koch Institut), Empfehlungen der ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut/Stand August 2015, *Epidemiologisches Bulletin* 37 (2015) 394-410.
58. Bundesministerium für Gesundheit (BMG), Impfplan Österreich, [www. bmg. gv. at/Impfgremium](http://www.bmg.gv.at/Impfgremium) Version 2 (2015).
59. RKI (Robert Koch Institut), Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland, *Epidemiologisches Bulletin* 3 (2015) 23.
60. G. Steindl, Ch.Kornschober, and D.Schmidt, Nationale Referenzzentrale für Meningokokken, Jahresbericht 2014, Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES) (2015).
61. Hp. Hinrikson, S.Emonet, and J.Schrenzel, 2014 Annual Report, Swiss National Reference Center for Meningococci, [www. meningo. ch](http://www.meningo.ch) (2015).



Impressum

© 2016 Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Reinhardstr. 27 C, 10117 Berlin

Kommission Leitlinien der DGN

Vorsitzende

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener
Prof. Dr. med. Christian Gerloff (stellv.)

Redaktionsleitung

Prof. Dr. med. Christian Weimar

Mitglieder (alphabetisch)

Prof. Dr. med. Peter Berlit (Vertreter der Chefärzte), Prof. Dr. med. Dr. h.c. Günther Deuschl, PD Dr. med. Karla Eggert, Prof. Dr. med. Christian Elger, Prof. Dr. med. Ralf Gold, Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann, Prof. Dr. med. Andreas Hufschmidt, Prof. Dr. med. Thomas Lempert, Prof. Dr. med. Heinrich Mattle (Vertreter der SNG), Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen), Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang H. Oertel, Prof. Dr. med. Hans Walter Pfister, Prof. Dr. med. Heinz Reichmann, PD Dr. Christiane Schneider-Gold, Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff, Prof. Dr. med. Lars Timmermann, Prof. Dr. med. Claus W. Wallesch, Prof. Dr. med. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN), Prof. Dr. med. Christian Weimar, Prof. Dr. med. Michael Weller

Editorial Office der DGN

Leitlinienbeauftragter der DGN: Christian Weimar, Essen

Redaktion: Frank Miltner, Katja Ziegler, Markus Heide, albertZWEI media GmbH, Englmannstr. 2, 81673 München
Clinical Pathways: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt

Kontakt: leitlinien@dgn.org