

Bakterielle (eitrige) Meningoenzephalitis

Was gibt es Neues?

- Eine aktualisierte Meta-Analyse (18 Studien, 2750 Patienten; Van de Beek et al. 2007) zeigte, dass die adjuvante Therapie mit Dexamethason die Letalität der bakteriellen Meningitis, insbesondere der Pneumokokkenmeningitis, im Erwachsenenalter senkt; ferner reduzierten Kortikosteroide die Zahl schwerer Hörstörungen und neurologischer Residualsymptome (↑↑).
- Eine positive Wirkung von Dexamethason bei der Meningokokkenmeningitis konnte nicht belegt werden (↔).
- Klinische Studien haben gezeigt, dass der verzögerte Beginn einer Antibiotikatherapie mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet ist (Proulx et al. 2005, Auburtin et al. 2006). Eine prospektive klinische Studie zeigte bei erwachsenen Patienten mit Pneumokokkenmeningitis, dass die Letalitätszahlen und die Rate neurologischer Residuen bei den Patienten signifikant niedriger waren, die innerhalb von 3 Stunden nach Krankenhausaufnahme antibiotisch behandelt wurden, im Vergleich zu den Patienten, bei denen eine Antibiotikatherapie erst später als 3 Stunden nach Krankenhausaufnahme erfolgte (Auburtin et al. 2006) (↑↑).
- Kürzlich konnte in einer multizentrischen, retrospektiven Kohortenstudie bei Kindern mit bakterieller Meningitis ein bakterieller Meningitis-Score entwickelt werden, mit dem eine Vorhersagewahrscheinlichkeit der Diagnose möglich ist (Nigrovic et al. 2007). In dieser Studie zeigte sich, dass das Risiko für Kinder, tatsächlich an einer bakteriellen Meningitis erkrankt zu sein, sehr niedrig ist (0,1%), wenn im bakteriellen Meningitis-Score alle folgenden diagnostischen Kriterien **fehlen**: positiver Befund in der Liquor-Gramfärbung, absolute Liquorgranulozytenzahl > 1000 Zellen/µl, Liquor-Gesamteiweiß ≥80 mg/dl, Leukozytenzahl im Blut ≥10000 Zellen/µl sowie Vorliegen eines epileptischen Anfalls vor oder zum Zeitpunkt der Aufnahme.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Bei erwachsenen Patienten mit Verdacht auf eine bakterielle Meningitis (keine Bewusstseinsstörung, kein fokalneurologisches Defizit) soll unmittelbar nach der klinischen Untersuchung die lumbale Liquorpunktion angeschlossen werden. Nach Abnahme von Blutkulturen werden sofort Dexamethason (10 mg) und Antibiotika i. v. verabreicht (**A**).
- Bei schwer bewusstseinsgestörten Patienten und Patienten mit fokalneurologischem Defizit (z. B. Hemiparese), bei denen der dringende Verdacht auf eine bakterielle Meningitis besteht, sollen bereits unmittelbar nach der Blutentnahme (für das Anlegen einer Blutkultur) Dexamethason und Antibiotika i. v. gegeben werden; anschließend werden ein Schädel-Computertomogramm und – wenn der CT-Befund nicht dagegen spricht – eine Liquorpunktion durchgeführt (**C**).
- Die initiale empirische Antibiotikatherapie bei der ambulant erworbenen bakteriellen Meningitis im Erwachsenenalter beinhaltet eine Kombination aus Ampicillin und einem Cephalosporin der 3. Generation (z. B. Ceftriaxon) (**A**); bei dringendem Verdacht auf eine Meningokokkenerkrankung (Alter, Exposition, Hauterscheinungen) ist Penicillin G nach wie vor ausreichend (**C**).
- 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 muss unbedingt vermieden werden (**A**).
- Es muss eine rasche Fokussuche erfolgen, insbesondere eine HNO-ärztliche

Konsiliaruntersuchung und Suche nach einem parameningealen Entzündungsherd im CT oder MRT (z. B. Sinusitis) (A).

- Bei fehlender klinischer Besserung innerhalb von 2 Tagen nach Beginn der Antibiotikatherapie müssen vor allem folgende Ursachen bedacht werden: Auftreten von intrakraniellen Komplikationen, persistierender infektiöser Fokus, inadäquate Antibiotikatherapie (A).
- Bei Vorliegen eines erhöhten intrakraniellen Drucks müssen hirndrucksenkende Maßnahmen durchgeführt werden, z. B. Oberkörperhochlagerung (30°), Osmotherapie, externe intraventrikuläre Liquordrainage bei Vorliegen eines Hydrozephalus (A).
- Für die arteriellen zerebralen Gefäßkomplikationen (Arteriitis, Vasospasmus) gibt es bislang keine gesicherten Therapieoptionen.
- Die Antikoagulation mit PTT-wirksamem intravenösem Heparin ist bei septischen Sinus-sagittalis- oder Sinus-cavernosus-Thrombosen oder kortikalen Venenthrombosen zu empfehlen (C).

Definition, Klinik

Klinische Leitsymptome der bakteriellen (eitrigen) Meningoenzephalitis sind Kopfschmerzen, Meningismus und hohes Fieber. Ferner können initial Übelkeit, Erbrechen, Lichtscheu, ein Verwirrtheitsyndrom, eine Vigilanzstörung und epileptische Anfälle auftreten. 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 Pneumokokkenmeningitis sogar bei bis zu 30% (Kastenbauer u. Pfister 2003). Meningokokkenerkrankungen verlaufen bei etwa der Hälfte der Patienten als eitrige Meningitis; bei einem Viertel der Patienten finden sich primär septische Krankheitsbilder und bei einem weiteren Viertel Mischformen aus Sepsis und Meningitis. Bei etwa 10 – 15% der Meningokokkensepsis-Fälle finden sich besonders schwere Krankheitsverläufe in Form des Waterhouse-Friderichsen-Syndroms. Bei etwa 75% der Patienten mit einer Meningokokkenmeningitis sind bei Krankenhausaufnahme **Hautveränderungen** nachweisbar: makulopapulöse oder petechiale Exantheme oder eine ausgedehnte Purpura fulminans mit Hautnekrosen (Andersen et al. 1997).

Die häufigsten Erreger einer bakteriellen Meningoenzephalitis im Erwachsenenalter sind **Streptococcus pneumoniae** und **Neisseria meningitidis**, gefolgt von Listerien (<5% der Fälle), Staphylokokken (je nach Literaturangabe 1– 9% der Fälle), gramnegativen Enterobakterien inkl. *Pseudomonas aeruginosa* (<10% der Fälle) und *Haemophilus influenzae* (1– 3%). Die häufigsten Keime der eitrigten Meningoenzephalitis im Kindesalter sind Pneumokokken und Meningokokken und in der Neugeborenenperiode *Streptococcus agalactiae* (Gruppe-B-Streptokokken) und *Listeria monocytogenes*. Die Inzidenz der invasiven *Haemophilus influenzae* Typ B (Hib)-Erkrankungen ist nach Einführung der Hib-Konjugat-Impfstoffe vor über 15 Jahren deutlich zurückgegangen, so dass heutzutage *Streptococcus pneumoniae* der wichtigste Erreger der bakteriellen Meningitis ist (Dery u. Hasbun 2007).

Diagnostik

Der **Liquor** ist bei der bakteriellen Meningitis meist eitrig-trüb. Er zeigt typischerweise eine granulozytäre Pleozytose über 1000 Zellen/µl, eine schwere Blut-Liquor-Schrankenstörung und eine Liquorglukoseerniedrigung (meist <30 mg/dl; Liquor-/Serum-Glukose-Quotient <0,3). Bei Patienten mit extrem niedrigen Liquor-Glukose-Konzentrationen (<5 mg/dl) findet sich häufig eine sehr große Zahl von Bakterien im Liquor (Bakterienrasen im Gram-Präparat). An einzelnen Zentren wird die

Bestimmung von Liquorlaktat (Werte meist $>3,5$ mmol/l) der Glukosebestimmung vorgezogen. Liquorzellzahlen <1000 Zellen/ μ l können bei der bakteriellen Meningitis sehr früh im Krankheitsverlauf, bei antibiotisch anbehandelten Patienten, bei fulminanten Krankheitsverläufen und bei abwehrgeschwächten (z. B. leukopenischen) Patienten beobachtet werden. Kürzlich wurde erneut auf den möglichen Beitrag des **Serum-Prokalzitonins ($> 0,5$ ng/ml)** – im Kontext mit der klinischen Beurteilung – bei der Unterscheidung einer bakteriellen von einer nicht-bakteriellen Meningitis hingewiesen (Ray et al. 2007).

Die Diagnose der bakteriellen Meningitis wird durch den **Erregernachweis im Liquor** 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 etwa der Hälfte der Patienten mit bakterieller Meningitis sind die Blutkulturen positiv; Blutkulturen müssen deshalb vor Beginn der Antibiotikatherapie angelegt werden. Bei Patienten mit Verdacht auf Meningokokkenmeningitis (vorliegende Hautveränderung) kann der mikroskopische und kulturelle Erregernachweis auch in den Hauteffloreszenzen erfolgen.

Im **Blut** finden sich bei der bakteriellen Meningitis eine Leukozytose sowie eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (mögliche Ausnahme: immunsupprimierte Patienten).

Der **Nachweis bakterieller Antigene** im Liquor mittels kommerziell verfügbarer Latexagglutinationsteste (z. B. Antigennachweis von *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* und *Streptococcus agalactiae*) kann das Ergebnis eines aufgrund des mikroskopischen Präparates geäußerten Verdachts ergänzen oder bestätigen (Kniehl et al. 2001). Als Indikationen für den Einsatz von Verfahren zum Antigen-Nachweis klassischer Meningitis-Erreger gelten (Kniehl et al. 2001):

- Bestätigung unklarer mikroskopischer Liquorbefunde
- Liquor mit deutlicher Pleozytose und negativem mikroskopischem Befund
- Liquor eines Patienten mit antibiotischer Vorbehandlung

Bei klinischem Verdacht auf eine Meningokokkenkrankung und negativem mikroskopischem sowie kulturellem Ergebnis kann eine Polymerase-Kettenreaktion (PCR) zum Nachweis der **Meningokokken-DNA** im Liquor und Blut (vorzugsweise EDTA-Blut) in die Wege geleitet werden (Untersuchung im Nationalen Referenzzentrum für Meningokokkenkrankungen, Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg, Josef-Schneider-Straße 2, 97080 Würzburg Tel. 0931/201– 46160 oder -46802; Hinweise zum Transport siehe <http://www.meningococcus.de>. 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).

Kürzlich wurde in einer klinischen Studie bei Kindern mit bakterieller Meningitis ein möglicherweise auch bei Erwachsenen anwendbarer bakterieller **Meningitis-Score** entwickelt, mit dem die Wahrscheinlichkeit der Diagnose abgeschätzt werden kann (Nigrovic et al. 2007). Es zeigte sich, dass das Risiko für Kinder, tatsächlich an einer bakteriellen Meningitis erkrankt zu sein, sehr niedrig ist (0,1%), wenn im bakteriellen Meningitis-Score alle folgenden diagnostischen Kriterien fehlen:

- Positiver Befund in der Liquor-Gramfärbung
- Absolute Liquorgranulozytenzahl > 1000 Zellen/ μ l

- Liquor-Gesamteiweiß ≥ 80 mg/dl
- Leukozytenzahl im Blut ≥ 10000 Zellen/ μ l
- Vorliegen eines epileptischen Anfalls vor oder zum Zeitpunkt der Aufnahme

Bei jedem erwachsenen Patienten mit bakterieller Meningoenzephalitis muss am Aufnahmezeitpunkt eine **bildgebende Untersuchung** durchgeführt werden, in der Regel ein Schädel-CT mit Knochenfenster. Mögliche Befunde, die im Schädel-CT bei einem Patienten mit bakterieller Meningoenzephalitis nachgewiesen werden können, sind:

- Hirnschwellung (Hirnödem; Hirnvolumenzunahme bei Sinus-/Venenthrombose)
- Hydrozephalus
- Infarkte (evtl. hämorrhagisch transformiert) bei zerebraler Vaskulitis oder septisch-embolischer Herdenzephalitis oder Stauungsinfarkte bei Sinus-/Venenthrombose
- Intrazerebrale Blutung (Blutung bei Verbrauchskoagulopathie; Stauungsblutung bei Venenthrombose)
- Zerebritis (Hirnphegmone)
- Ventrikulitis (Ventrikelempyem)
- Hirnabszess oder subdurales Empyem (die sekundär zu einer Meningitis geführt haben)
- Parameningealer Infektionsherd im Knochenfenster, z. B. Sinusitis, Mastoiditis
- Intrakranielle freie Luft bei Duraleck
- Meningeale und ventrikuläre endependymale Kontrastmittelaufnahme

Neben der Schädelcomputertomographie kommen in der Diagnostik zerebrovaskulärer Komplikationen insbesondere zum Einsatz: transkranielle Doppler-Sonographie (TCD) und – wenn vorhanden – Kernspintomographie (insbesondere T2-Wichtung, perfusions- und diffusionsgewichtete MRT) sowie Kernspinalangiographie. Zum Nachweis vestibulokokleärer Funktionsstörungen im Verlauf der Meningitis werden insbesondere eingesetzt: Audiometrie, akustisch evozierte Hirnstammpotenziale und Elektronystagmographie mit Kalorik.

Verlauf

Etwa die Hälfte der erwachsenen Patienten mit einer bakteriellen Meningitis entwickelt in der Akutphase der Erkrankung **Komplikationen** unterschiedlichen Schweregrades (Pfister et al. 1993, Kastenbauer u. Pfister 2003) (**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 1 Zerebrale Komplikationen der bakteriellen Meningitis bei Erwachsenen

| Komplikationen | Häufigkeit |
|---|------------|
| Hirnödem mit der Gefahr der Einklemmung | 10– 15% |
| Zerebrovaskuläre Beteiligung: <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 | 15– 20% |

| Komplikationen | Häufigkeit |
|--|------------|
| kortikale Venenthrombosen | |
| Hydrozephalus | 10– 15% |
| Vestibulokochleäre Beteiligung (Hörstörungen, Vestibulopathie) | 10– 20% |
| Hirnnervenparesen | ca. 10% |
| Zerebritis (Hirnhlemone) | <5% |
| Sterile subdurale Effusion ¹ | ca. 2% |
| Selten als Folge der Meningitis: Hirnabszess, subdurales Emyem | |

¹ Bei 15– 45% der bakteriellen Meningitiden bei Kindern unter 18 Monaten nachweisbar.

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

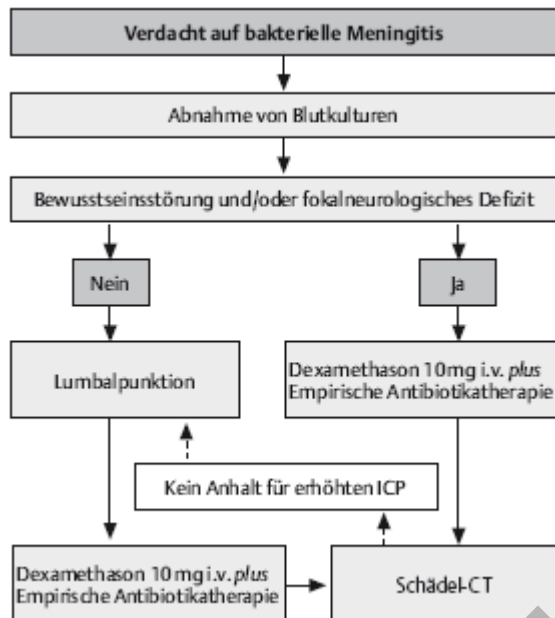
- Septischer Schock
- Verbrauchskoagulopathie
- Adult respiratory distress syndrome (ARDS)
- Arthritis (septisch und reaktiv)
- Elektrolytstörungen wie Hyponatriämie
- Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)
- Zerebrales Salzverlustsyndrom oder zentraler Diabetes insipidus
- Rhabdomyolyse
- Pankreatitis
- Septische einseitige (selten beidseitige) Endophthalmitis oder Panophthalmitis
- Blindheit als Folge einer Vaskulitis
- Spinale Komplikationen (z. B. Myelitis oder spinale Vaskulitis) (Durand et al. 1993, Pfister 2002)

Die höchste **Letalität** findet sich bei Pneumokokken- und Listerienmeningitiden mit 20– 40%; 3– 10% der Patienten mit Meningokokkenmeningitiden versterben (Durand et al. 1993, Pfister 2002, Stephens et al. 2007). Der Anteil von neurologischen **Residuen** (insbesondere Hörstörungen, neuropsychologische Auffälligkeiten, Hemiparese, epileptische Anfälle, seltener Ataxie, Hirnnervenparesen und Sehstörungen wie z. B. homonyme Hemianopsie) liegt bei 20– 40%.

Therapie

Allgemeines Vorgehen im Krankenhaus bei Patienten mit Verdacht auf bakterielle Meningitis

Bei erwachsenen Patienten mit Verdacht auf bakterielle Meningitis (ohne Bewusstseinsstörung, ohne fokalneurologisches Defizit) soll unmittelbar nach der klinischen Untersuchung die lumbale Liquorpunktion angeschlossen werden (**Abb. 1**). Nach Abnahme von Blutkulturen werden sofort Dexamethason (10 mg) und Antibiotika i. v. verabreicht (Pfister 2002, Tunkel et al. 2004).

Abbildung 1 Vorgehen bei Verdacht auf bakterielle Meningitis.


Bei schwer bewusstseinsgestörten Patienten und Patienten mit fokalneurologischem Defizit (z. B. Hemiparese) sollte vor der Liquoruntersuchung ein Schädel-CT mit der Frage eines erhöhten intrakraniellen Drucks (z. B. Hirnabszess, Hydrozephalus) durchgeführt werden. Um keine Zeit durch das Warten auf das CT zu verlieren, müssen bei diesen Patienten bereits unmittelbar nach der Blutentnahme (für das Anlegen einer Blutkultur) Dexamethason und Antibiotika appliziert werden. Danach wird möglichst schnell ein Schädel-CT durchgeführt, anschließend (wenn der CT-Befund nicht dagegen spricht) eine Liquorpunktion. Kontraindikationen für die Liquorpunktion sind computertomographische 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 muss eine **HNO-ärztliche Konsiliaruntersuchung** 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 soll nach anderen infektiösen Foci gesucht werden (z. B. Röntgenaufnahmen des Thorax, Abdomen-Sonographie/CT, Echokardiographie).

Antibiotikatherapie der bakteriellen Meningitis

Bei unbekanntem Erreger wird empirisch unter Berücksichtigung des Alters des Patienten, der prädisponierenden Faktoren und der damit wahrscheinlichsten Bakterien behandelt (**Tab. 2** und **4**). Die Antibiotika-Empfindlichkeit der verursachenden Erreger wird in vitro getestet; nach Antibiogramm soll die intravenöse Antibiotikatherapie entsprechend angepasst werden (**Tab. 3**).

Tabelle 2 Initiale Antibiotikatherapie der bakteriellen Meningitis (ohne Erregernachweis)

| Altersgruppe | Empfohlenes Antibiotikaregime |
|---|---|
| Neugeborene | Cefotaxim plus Ampicillin ¹ |
| Kleinkinder und Kinder | Cephalosporin der 3. Generation ^{2,3} |
| Erwachsene: | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Gesund, keine Abwehrschwäche, ambulant erworben („Community-acquired“) | <ul style="list-style-type: none"> • Cephalosporin der 3. Generation² plus Ampicillin⁴ |
| <ul style="list-style-type: none"> • Nosokomial (z. B. nach neurochirurgischer Operation oder Schädel-Hirn-Trauma) | <ul style="list-style-type: none"> • Vancomycin plus Meropenem <i>oder</i> Vancomycin plus Ceftazidim⁵ (plus Metronidazol bei operativem Zugang durch Schleimhäute) |
| <ul style="list-style-type: none"> • Abwehrgeschwächte, ältere Patienten | <ul style="list-style-type: none"> • Cephalosporin der 3. Generation plus Ampicillin⁶ |
| <ul style="list-style-type: none"> • Shunt-Infektion | <ul style="list-style-type: none"> • Vancomycin plus Meropenem <i>oder</i> Vancomycin plus Ceftazidim |

¹ Zusätzlich kann ein Aminoglykosid – insbesondere bei schwerstkranken Patienten – eingesetzt werden (DGPI, 2003).

² z. B. Cefotaxim oder Ceftriaxon

³ laut Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie

⁴ In Regionen mit einem hohen Anteil Penicillin-resistenter Pneumokokken (z. B. Frankreich, Spanien, Ungarn, Australien, Neuguinea, Südafrika und in einzelnen Gebieten in Amerika) muss in der Initialtherapie eine Kombinationsbehandlung wie z. B. Ceftriaxon + Vancomycin oder Ceftriaxon + Rifampicin durchgeführt werden (Tunkel et al. 2004).

⁵ 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 (Pfausler et al. 2003).

⁶ In Regionen mit einem hohen Anteil Penicillin-resistenter Pneumokokken muss in der Initialtherapie eine Kombinationsbehandlung wie z. B. Ceftriaxon + Ampicillin + Vancomycin oder Ceftriaxon + Ampicillin + Rifampicin durchgeführt werden (Tunkel et al. 2004).

Tabelle 3 Antibiotikatherapie der bakteriellen Meningitis (bei bekanntem Erreger)

| Bakterieller 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 • Penicillin intermediär empfindlich (MIC 0,1– 1 µg/ml) • Penicillin-resistent (MIC > 1 µg/ml) | <ul style="list-style-type: none"> • Penicillin G, Ceftriaxon (oder Cefotaxim) • Ceftriaxon (oder Cefotaxim), Meropenem, Cefepim • Cefotaxim (oder Ceftriaxon) + Vancomycin <i>oder</i> Cefotaxim (oder Ceftriaxon) + Rifampicin² |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | Ceftriaxon (oder Cefotaxim), Ampicillin |
| Gruppe-B-Streptokokken (<i>Streptococcus agalactiae</i>) | Penicillin G (+ Gentamicin ²), Ceftriaxon, Ampicillin (+ Gentamicin ²), Vancomycin |
| Gramnegative Enterobacteriaceae (z. B. <i>Klebsiella</i> , <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i>) | Ceftriaxon (oder Cefotaxim), Meropenem |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Ceftazidim + Aminoglykosid ² , Meropenem+ Aminoglykosid, Cefepim+ Aminoglykosid, Ciprofloxacin |
| Staphylokokken (Methicillin-empfindlich) | Cefazolin, Fosfomycin ² , Rifampicin, Vancomycin, Linezolid ³ (oder Flucloxacillin) |
| Staphylokokken (Methicillin-resistent) | Vancomycin, Fosfomycin oder Rifampicin ² (in Kombination mit Vancomycin), Linezolid ³ , Trimethoprim-Sulfamethoxazol |
| <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 (Zyvoxid) hat ein dem Vancomycin ähnliches Wirkungsspektrum und ist gut liquorgängig; es gibt mittlerweile mehrere Berichte über den Einsatz von Linezolid bei Staphylokokkeninfektionen des Zentralnervensystems (z. B. Rupprecht u. Pfister 2004, Ntziora u. Falagas 2007). 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/Ventrikulitis werden mit Linezolid ausreichende

Spiegel im Liquorraum erreicht (Beer et al. 2007), aber die mäßige Bakterizidie der Substanz stellt für die Therapie der Meningitis zumindest ein theoretisches Risiko dar.

Tabelle 4 Dosierung einiger in der Therapie der bakteriellen Meningitis gebräuchlichen Antibiotika bei Erwachsenen

| Antibiotikum (Handelsname) | Tagesdosis (Dosisintervall) |
|--------------------------------------|--|
| Penicillin G (Penicillin) | 20– 30 × 10 ⁶ U/d (alle 4– 6 h) |
| Ampicillin (Binotal) | 12– 15 g/d (alle 4– 6 h) |
| Cefotaxim (Claforan) | 6– 12 g/d (alle 8 h) |
| Ceftazidim (Fortum) | 6 g/d (alle 8 h) |
| Ceftriaxon (Rocephin) | 2– 4 g/d (alle 12 oder 24 h) |
| Meropenem (Meronem) | 6 g/d (alle 8 h) |
| Fosfomycin (Infectofos) | 15 g/d (alle 8 h) ² |
| Rifampicin (Rifa) | 600 mg/d (alle 24 h) |
| Vancomycin ¹ (Vancomycin) | 2 g/d (alle 6– 12 h) |
| Ciprofloxacin (Ciprobay) | 1,2 g/d (alle 8 h) |
| Metronidazol (Clont) | 1,5 g/d (alle 8 h) |

¹ Serumspiegelbestimmungen erforderlich. Cave: Dexamethason scheint die Liquorgängigkeit von Vancomycin zu beeinträchtigen (Paris et al. 1994).

² Möglicherweise ist eine Fosfomycin-Dosierung von 3 × 8 g/d in der Behandlung der Ventrikulitis erforderlich (Pfausler et al. 2004).

Der **schnelle Behandlungsbeginn** bei Verdacht auf eine bakterielle Meningitis ist extrem wichtig und beeinflusst die Prognose; dies ist vor allem deshalb von Bedeutung, weil zwischen dem Beginn der Erstsymptome z. B. einer Meningokokkenkrankung und der ersten medizinischen Kontaktaufnahme bei über 60% der Patienten mehr als 12 Stunden vergehen (median 16 Stunden!) (Lala et al. 2007). Diese Verzögerung ist nicht unmittelbar beeinflussbar, so dass durch einen schnellen Beginn der Therapie im Krankenhaus eine weitere Verlängerung des Intervalls zwischen Symptom- und Therapiebeginn verhindert werden muss.

In kürzlich veröffentlichten klinischen Studien wurde auf die Bedeutung einer frühzeitigen Antibiotikatherapie bei Verdacht auf bakterielle Meningitis hingewiesen (Proulx et al. 2005, Auburtin et al. 2006). In einer retrospektiven Datenanalyse (119 Patienten mit einem Alter ≥16 Jahren und einer bakteriellen Meningitis; 56% hatten eine Pneumokokkenmeningitis) 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 (Proulx et al. 2005).

Ferner wurde in einer prospektiven multizentrischen Studie die prognostische Bedeutung einer verzögerten Antibiotikatherapie bei 156 erwachsenen Patienten mit Pneumokokkenmeningitis

untersucht (Auburtin et al. 2006). Diese Studie zeigte klar, dass eine Verzögerung der Antibiotikatherapie mit einer ungünstigen Prognose der Pneumokokkenmeningitis vergesellschaftet ist. Ein Intervall von > 3 Stunden zwischen Krankenhausaufnahme und Beginn der Antibiotikatherapie war mit einer höheren Sterblichkeitsrate verbunden und bei 37 von 51 Verstorbenen (73%) gegenüber nur 37 von 105 Überlebenden (35%) nachweisbar. Das mediane Intervall zwischen ersten klinischen Symptomen und der ersten Antibiotikagabe betrug bei den Überlebenden 14 Stunden, bei den Verstorbenen 20 Stunden. Auch eine Auswertung im Hinblick auf einen ungünstigen klinischen Verlauf (d. h. Tod oder neurologische Beeinträchtigung) zeigte einen signifikanten Unterschied: Die Zahl ungünstiger klinischer Verläufe war in der Gruppe von Patienten, die innerhalb von 3 Stunden nach Krankenhausaufnahme behandelt wurden, signifikant niedriger im Vergleich zu den Patienten, die erst nach 3 Stunden die erste Antibiotikagabe erhielten. Ein weiterer prognostisch ungünstiger Faktor war der Nachweis Penicillin-resistenter Pneumokokken.

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 muss.

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 Meningokokkenmeningitis bei 7– 10 Tagen und für die Pneumokokkenmeningitis bei 10– 14 Tagen. In der Behandlung der Listerienmeningitis und der durch gramnegative Enterobakterien verursachten Meningitis wird oft 3 Wochen mit Antibiotika therapiert.

Bei **fehlender klinischer Besserung** innerhalb von 2 Tagen nach Beginn der Antibiotikatherapie müssen 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-Konsiliaruntersuchung) müssen in die Wege geleitet werden. Wenn der Erreger der eitrigen Meningitis nicht isoliert werden konnte, soll 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 müssen **hirndrucksenkende Maßnahmen** durchgeführt werden, z. B. Oberkörperhochlagerung (30°), Osmotherapie mit Mannit, Sorbit oder Glycerin, bei beatmeten Patienten Normoventilation, bei sonst nicht beherrschbarem intrakraniellen Druck möglichst kurzzeitige Hyperventilation mit einem Zielwert des pCO₂ um 32 mmHg, evtl. Gabe von TRIS-Puffer, milde Hypothermie, Thiopental-Narkose; bei Hydrozephalus externe Liquordrainage (Nau 2000, Kramer u. Bleck 2007). Aufgrund unserer klinischen Erfahrungen sollte bei erwachsenen Patienten mit bakterieller Meningitis, die 24 (bis 48) Stunden nach Beginn der Antibiotikatherapie weiterhin komatös und damit klinisch nur eingeschränkt beurteilbar sind, eine intraventriculäre Drainage zur Messung des intrakraniellen Drucks (und ggf. zur Senkung des intrakraniellen Drucks mittels Liquorablassen) erwogen werden (Winkler et al. 2002).

Für die **arteriellen zerebralen Gefäßkomplikationen** (Arteriitis, Vasospasmus) gibt es bislang keine

gesicherten Therapieformen. Bei MR-angiographischem oder dopplersonographischem Nachweis eines Vasospasmus großer Hirnbasisarterien kann in Analogie zum Vorgehen bei einer Subarachnoidalblutung eine Nimodipin-Gabe (Nimotop) und hypervolämische-hypertensive Therapie (untere systolische Blutdruckgrenze beispielsweise 140 mmHg) erwogen werden (\leftrightarrow).

Die Wirksamkeit einer **Antikoagulation septischer Sinus-/Venenthrombosen** bei der bakteriellen Meningitis ist unklar; prospektive kontrollierte Studien liegen bisher nicht vor. In einer retrospektiven Studie zeigte sich allerdings ein günstiger Effekt der Heparintherapie bei Patienten mit septischer Sinus-cavernosus-Thrombose (Southwick 1995). Die Antikoagulation mit intravenösem Heparin (PTT-wirksam) kann bei MR-angiographisch oder in der DSA nachgewiesenen septischen Sinus-/Venenthrombosen infolge einer bakteriellen Meningitis erwogen werden (\leftrightarrow). Bei Patienten mit Meningitis-assoziiierter Thrombose des Sinus transversus wurde eine erhöhte Blutungsgefahr berichtet (Southwick 1995).

Dexamethason

In einer Meta-Analyse von insgesamt 11 seit 1988 durchgeführten kontrollierten klinischen Studien ($\uparrow\uparrow$) (McIntyre et al. 1997) konnte ein günstiger Effekt einer Dexamethasontherapie bei Patienten mit eitriger Meningitis gezeigt werden: Dexamethason senkte die Inzidenz von Hörstörungen bei Kindern mit Haemophilus-influenzae-Meningitis und die Inzidenz von Hörstörungen bei der Pneumokokkenmeningitis (wenn es früh im Krankheitsverlauf gegeben wurde). Im Gegensatz dazu zeigte eine prospektive, randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudie bei 598 Kindern mit eitriger Meningitis unter in einem Entwicklungsland herrschenden Bedingungen (Studienzentrum: Malawi) keinen Vorteil von Dexamethason gegenüber Plazebo (Molyneux et al. 2002).

In einer europäischen, prospektiven, randomisierten, multizentrischen Studie wurde die Wirksamkeit von Dexamethason (im Vergleich zu Plazebo) bei 301 Erwachsenen mit bakterieller Meningitis untersucht (De Gans u. Van de Beek 2002). Dexamethason (10 mg) oder Plazebo wurden in dieser Studie 15– 20 Minuten vor oder zeitgleich mit der ersten Antibiotikumgabe appliziert und dann alle 6 Stunden für insgesamt 4 Tage. In der Studie konnte ein günstiger Effekt der Dexamethason-Behandlung gezeigt werden: Dexamethason führte zu einer signifikanten Reduktion der Letalität und der Häufigkeit ungünstiger klinischer Verläufe. Die Subgruppenanalyse zeigte, dass Dexamethason nur bei den Patienten mit Pneumokokkenmeningitis wirksam war, nicht bei Meningitiden anderer Ätiologie, wie z. B. der Meningokokkenmeningitis (De Gans u. Van de Beek 2002).

In tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass Dexamethason den Meningitis-assoziierten hippokampalen, neuronalen apoptotischen Zelluntergang verstärkte und das Lernverhalten der Tiere ungünstig beeinflusste (Übersichten von Nau u. Brück 2002, Meli et al. 2002). Das Risiko neurokognitiver Störungen war allerdings in klinischen Verlaufsuntersuchungen durch die Dexamethasontherapie nicht erhöht (Weisfelt et al. 2006).

In drei in den letzten Jahren publizierten Meta-Analysen konnte der günstige Effekt von **Kortikosteroiden** bei Patienten (Kinder und Erwachsene) mit akuter bakterieller Meningitis bestätigt werden (Van de Beek et al. 2003, 2004, 2007). In der zuletzt publizierten Meta-Analyse wurden die Daten von 18 klinischen Studien (2750 Patienten) ausgewertet (Van de Beek et al. 2007). Insgesamt konnte mit Kortikosteroiden die Letalität der bakteriellen Meningitis gesenkt werden; auch war die Häufigkeit schwerer Hörstörungen und neurologischer Residualsymptome mit Kortikosteroiden vermindert. Subgruppenanalysen zeigten den günstigen Effekt von Kortikosteroiden auf die Letalität nur für die Pneumokokkenmeningitis. Bei der Meningokokkenmeningitis konnten Letalität und

Häufigkeit neurologischer Residuen nur tendenziell mit Dexamethason reduziert werden.

Zusammengefasst kann aufgrund der Ergebnisse der klinischen kontrollierten Therapiestudie und den Daten der Metaanalysen die Gabe von Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit Verdacht auf bakterielle Meningitis (d. h. klinischer Verdacht **plus** trüber Liquor) empfohlen werden (↑↑); Dexamethason (Fortecortin) sollte in einer Dosis von 10 mg i. v. unmittelbar vor Gabe des Antibiotikums verabreicht werden. Daraufhin wird mit 10 mg Dexamethason alle 6 Stunden für insgesamt 4 Tage behandelt. Die Nebenwirkungsrate (z. B. gastrointestinale Blutung) scheint unter Dexamethason im Vergleich zu Plazebo nicht erhöht zu sein. Es wird eine Behandlung mit Magenschutzmitteln (z. B. Pantoprazol) empfohlen, ferner eine Low-dose-Heparinisierung zur Thrombose-Prophylaxe.

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 kernspintomographisch (oder angiographisch) nachgewiesenen arteriellen zerebralen Gefäßkomplikationen (Arteriitis, Vasospasmus) beeinflusst, ist bislang unklar (↔).

Dexamethason scheint die Liquorgängigkeit von Vancomycin in der Therapie der Pneumokokkenmeningitis zu beeinträchtigen; dies zeigten experimentelle Studien (Paris et al. 1994). 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 dazu sichergestellt werden, dass Rifampicin gegen die lokal isolierten Pneumokokken seine Aktivität beibehalten hat, was nicht überall der Fall ist.

Meningokokkenerkrankung: Isolierung des Patienten, hygienische Maßnahmen, Chemoprophylaxe

Meningokokken werden entweder durch direkten Kontakt oder durch Tröpfchen-Aerosole übertragen. Die Inkubationszeit liegt in der Regel bei 3– 4 Tagen (Spanne 2– 10 Tage). Patienten mit Verdacht auf eine Meningokokkenmeningitis (z. B. petechiales Exanthem, gramnegative Kokken im Liquor-Grampräparat) müssen bis 24 Stunden nach Beginn einer adäquaten Antibiotikatherapie isoliert werden; danach ist mit einer Ansteckungsfähigkeit nicht mehr zu rechnen (siehe auch Empfehlungen des Robert-Koch-Instituts, Internetadresse: www.rki.de). Unterdessen müssen Pflege- und ärztliches Personal sowie Besucher die bei Isolierung erforderlichen Hygienemaßnahmen (Tragen von Schutzkitteln, Nasen-Mund-Schutz, Handschuhe, Händedesinfektion) beachten. Bereits bei begründetem Verdacht auf eine Meningokokkenmeningitis muss eine Meldung an die zuständigen Gesundheitsbehörden erfolgen, damit eine lokale Häufung von Erkrankungsfällen rechtzeitig erkannt werden kann. Enge Kontaktpersonen sollen ausfindig gemacht, über das erhöhte Risiko und mögliche Symptome einer Meningokokkenerkrankung (z. B. Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen) aufgeklärt und ihnen eine Chemoprophylaxe empfohlen werden (**Tab. 5**). Die Chemoprophylaxe muss schnellstmöglich begonnen werden; sinnvoll ist sie maximal bis 10 Tage nach dem letzten Kontakt mit dem Erkrankten (Inkubationszeit 2– 10 Tage!).

Tabelle 5 Chemoprophylaxe der Meningokokkenmeningitis¹

| Antibiotikum und Altersgruppe | Dosierung |
|---|--|
| Rifampicin (Rifa) ^{1, 2} : <ul style="list-style-type: none"> • Jugendliche und Erwachsene ab 60 kg • Säuglinge, Kinder und Jugendliche bis 60 kg • Neugeborene | <ul style="list-style-type: none"> • 600 mg alle 12 h für 2 Tage p. o. • 10 mg/kg alle 12 h für 2 Tage p. o. • 5 mg/kg alle 12 h für 2 Tage p. o. |
| Ciprofloxacin (Ciprobay) ^{2, 3} : <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene | <ul style="list-style-type: none"> • 500 mg als Einzeldosis p. o. |
| Ceftriaxon (Rocephin): <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene und Kinder ab 12 Jahre • Kinder bis 12 Jahre | <ul style="list-style-type: none"> • 250 mg als Einzeldosis i. m. • 125 mg als Einzeldosis i. m. |

¹ siehe auch Empfehlungen des Robert-Koch-Instituts, Internetadresse: www.rki.de, RKI, 2007

² nicht bei Schwangeren

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

Impfungen

Die derzeit verfügbaren Polysaccharid-(PS-)Impfstoffe gegen **Meningokokken der Serogruppe A und C** (Meningokokkenimpfstoff A+C Merieux) bzw. A, C, Y und W135 (Mencevax ACWY) enthalten als Antigene die jeweiligen Kapselpolysaccharide; sie stehen für die Impfung von Kindern ab 2 Jahren und für Erwachsene zur Verfügung. Für die **Serogruppe-C-Meningokokken (MenC)** gibt es konjugierte Impfstoffe (Menjugate, NeisVac-C, Meningitec), mit denen bereits Kinder ab dem 3. Lebensmonat geimpft werden können. Weil das Kapselpolysaccharid der **Serogruppe B** nicht ausreichend immunogen ist, konnte bislang noch kein Impfstoff gegen Erreger der Serogruppe B, die in Deutschland die Mehrzahl der Meningokokkenerkrankungen verursachen, entwickelt werden.

Die Ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut (STIKO) empfiehlt die Impfung gegen Meningokokken der Serogruppe C mit einem konjugierten Meningokokken-C-Impfstoff für alle Kinder im 2. Lebensjahr zum frühestmöglichen Zeitpunkt (RKI 2007). Der Impfausschuss des Obersten Sanitätsrates hat im Impfplan 2007 für Österreich vergleichbare Empfehlungen formuliert (Impfplan 2007 Österreich: <http://www.bmgf.gv.at>). Primäres Impfziel ist es, die Morbidität invasiver Meningokokkenerkrankungen der Serogruppe C und deren Folgen zu vermindern.

Ferner empfiehlt die ständige Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut eine Meningokokkenimpfung für folgende gefährdete Personen bzw. Konstellationen (RKI 2007):

- Reisende in Länder mit epidemischem/hyperendemischem Vorkommen der Meningokokkenmeningitis (z. B. für Entwicklungshelfer, Mitarbeiter von Hilfsorganisationen, Expeditionsteilnehmer vor Aufenthalt im Meningitisgürtel Afrikas, wo große Epidemien durch Meningokokken der Serogruppe A auftreten)
- Personen mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten mit T- und/oder B-zellulärer Restfunktion, insbesondere Komplement-/Properdindefekte, Hypogammaglobulinämie; Asplenie
- Pilgerreisende nach Mekka (Hadj): Voraussetzung für die Einreise nach Saudi-Arabien ist eine mindestens 10 Tage vorher erfolgte und nicht länger als 3 Jahre zurückliegende Impfung
- Schüler/Studenten vor Langzeit-Aufenthalt in Ländern mit empfohlener allgemeiner Impfung für

Jugendliche oder selektiver Impfung für Schüler/Studenten

- Gefährdetes Laborpersonal (bei Arbeiten mit dem Risiko eines Meningokokken-Aerosols)
- In Deutschland im Rahmen von Krankheitsausbrüchen oder regionalen Häufungen durch Meningokokken der Serogruppe C auf Empfehlung der Gesundheitsbehörden

Zur aktiven Immunisierung gegen **Pneumokokkeninfektionen** stehen Polysaccharid-Impfstoffe zur Verfügung (Pneumovax). Für die Impfung von Säuglingen und Kleinkindern (vom vollendeten 2. Lebensmonat bis zum vollendeten 2. Lebensjahr) findet ein Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff (Prevenar) Verwendung. Mittlerweile konnte in epidemiologischen Untersuchungen in den Vereinigten Staaten von Amerika der positive Effekt des siebervalenten Pneumokokken-Konjugat-Impfstoffs bei Kindern gezeigt werden (in den USA eingeführt im Jahr 2000) (Albrich et al. 2007). Seit 2000 fand sich eine signifikante Abnahme der Häufigkeit von invasiven Pneumokokkenpneumonien und -meningitiden im Kindesalter und bei Erwachsenen. In Deutschland werden derzeit im Rahmen einer Studie (PneumoWeb), an der bisher 270 Laboratorien teilnehmen, die Inzidenzzahlen von invasiven Pneumokokkenerkrankungen aller Altersgruppen erfasst (RKI 2007).

Die Grundimmunisierung gegen Pneumokokken mit einem Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff soll zum frühestmöglichen Zeitpunkt erfolgen, in der Regel zeitgleich mit den anderen im Säuglingsalter empfohlenen Impfungen (RKI 2007). Primäres Impfziel einer generellen Impfung für alle Kinder bis 24 Monate ist es, die Morbidität invasiver Pneumokokkeninfektionen und deren Folgen zu reduzieren (RKI 2007).

Ferner wird die Impfung gegen Pneumokokkenerkrankungen für Personengruppen empfohlen, die ein erhöhtes Risiko haben, an einer Pneumokokkeninfektion zu erkranken, z. B. Personen mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten mit T-und/oder B-zellulärer-Restfunktion, wie z. B. Hypogammaglobulinämie, Komplement- und Properdinddefekten, bei funktioneller oder anatomischer Asplenie, bei Sichelzellanämie, bei Krankheiten der blutbildenden Organe, bei neoplastischen Erkrankungen, bei HIV-Infektion und nach Knochenmarktransplantation oder Personen (insbesondere bei einem Alter über 60 Jahren) mit chronischen Erkrankungen, wie z. B. Herz-Kreislauf-Krankheiten, Krankheiten der Atmungsorgane (inkl. Asthma und COPD), Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankungen, Liquorfistel (RKI 2007).

Genauere Angaben zu Indikationen und Anwendungshinweisen der Impfungen gegen Meningokokken- und Pneumokokkeninfektionen sowie aktuelle Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) finden sich im Epidemiologischen Bulletin des Robert Koch Instituts (RKI 2007), auf der Internetseite www.rki.de und in der Roten Liste.

Meldepflicht

Meldepflichtig ist in Deutschland nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG, § 6 Meldepflichtige Krankheiten) der Krankheitsverdacht, die Erkrankung sowie der Tod an Meningokokkenmeningitis oder -sepsis. 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 2006 555, in Österreich 76 Meningokokkenerkrankungen gemeldet (2005: 627); dies entspricht einer Inzidenz von etwa 0,7 Erkrankungen pro 100000 Einwohner (Österreich: 0,94/100000). Die Analyse der Erreger zeigte ein Überwiegen der Serogruppe-B-Meningokokken (ca. 68%) (Österreich: 59,2% im Jahre 2006) und Serogruppe-C-Meningokokken (ca. 27%) (Österreich: 37,0% im Jahre 2006) (Heuberger u. Pekard-Amenitsch 2007).

Der § 7 des IfSG regelt auch 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 der Schweiz erfolgen Arzt- und Labormeldungen laut Meldeverordnung an das Bundesamt für Gesundheit. Meldepflichtig sind Meningokokken-, Haemophilus-influenzae- und Pneumokokkenmeningitiden.

In Österreich sind nach dem Epidemiegesetz die Meningokokkenmeningitis (übertragbare Genickstarre) und Meningokokkensepsis meldepflichtig. In Österreich wurde die Meldepflicht geändert, nach dem Epidemiegesetz 2005 sind nun alle bakteriellen Meningitiden und nicht nur Meningokokkenmeningitis und -Sepsis meldepflichtig.

Expertengruppe

Prof. Dr. Helmut Eiffert, Abt. Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Göttingen

Prof. Dr. Roland Nau, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Göttingen

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

Prof. Dr. Erich Schmutzhard, Neurologische Intensivstation, Univ.-Klinik für Neurologie, Universität Innsbruck

Prof. Dr. Martin Täuber, Universitätsspital Insel und Institut für Infektionskrankheiten, Universität Bern

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

Tel. 089/7095– 3676, Fax 089/7095– 6673

E-Mail:

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

Der Konsensus kam im Delphi-Verfahren zustande.

Literatur

Albrich WC, Baughman W, Schmotzer B, Farley MM. Changing characteristics of invasive pneumococcal disease in Metropolitan Atlanta, Georgia, after introduction of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. Clin Infect Dis 2007;44:1569–1576.

Andersen J, Backer V, Voldsgard P, et al. Acute meningococcal meningitis. Analysis of features of the disease according to the age of 255 patients. J Infect 1997;34:227– 235.

Auburtin M, Wolff M, Charpentier J, et al. 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 2006;34:2758– 2765.

- Beer R, Engelhardt KW, Pfausler B, et al. Pharmacokinetics of intravenous linezolid in cerebrospinal fluid and plasma in neurointensive care patients with staphylococcal ventriculitis associated with external ventricular drains. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:379– 382.
- De Gans J, Van de Beek D. For the European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002; 347:1549– 1556.
- Dery M, Hasbun R. Changing epidemiology of bacterial meningitis. *Curr Infect Dis Rep* 2007;9:301– 307.
- DGPI (Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie). Meningitis, 4. Auflage. München: Futuramed Verlag, 2003:882– 889.
- Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS, Jr. Swartz MN. Acute bacterial meningitis. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993;328:21– 28.
- Heuberger S, Pekard-Amenitsch S. Jahresbericht der Nationalen Referenzzentrale für Meningokokken. *Mitt Österr Sanitätsverw* 2007;108:15– 18.
- Kastenbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults: Spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain* 2003;126:1015– 1025.
- Kniehl E, Dörries R, Geiß HK, Matz B, Neumann-Häfelin D, Pfister HW, et al., Hrsg. MiQ (Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik). Infektionen des Zentralnervensystems. München: Urban & Fischer, 2001.
- Kramer AH, Bleck TP. Neurocritical care of patients with central nervous system infections. *Curr Infect Dis Rep* 2007;9:308– 314.
- Lala HM, Mills GD, Barratt K, et al. Meningococcal disease deaths and the frequency of antibiotic administration delays. *J Infect* 2007;54:551– 557.
- McIntyre PB, Berkey CS, King SM, et al. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis: a meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *JAMA* 1997;278:925– 931.
- Meli DN, Christen S, Leib SL, Tauber MG. Current concepts in the pathogenesis of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:253– 257.
- Molyneux EM, Walsh AL, Forsyth H, Tembo M, Mwenechanya J, Kay B, et al. Dexamethasone treatment in childhood bacterial meningitis in Malawi: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360: 211– 218.
- Nau R. Osmotherapy for elevated intracranial pressure. A critical reappraisal. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:23– 40.
- Nau R, Brück W. Neuronal injury in bacterial meningitis: mechanisms and implications for therapy. *Trends Neurosci* 2002;25:38 – 45.
- Nigrovic LE, Kuppermann N, Macias CG, et al. Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis. *JAMA* 2007;297:52– 60.
- Ntziora F, Falagas ME. Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection. *Ann Pharmacother* 2007;41: 296– 308.
- Paris MM, Hickey SM, Uscher MI, Shelton S, Olsen KD, McCracken GH jr. Effect of dexamethasone on therapy of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38:1320– 1324.
- Pfausler B, Spiss H, Beer R, Kampl A, Engelhardt K, Schober M, Schmutzhard E. Treatment of staphylococcal ventriculitis associated with external cerebrospinal fluid drains: a prospective randomized trial of intravenous compared with intraventricular vancomycin therapy. *J Neurosurg* 2003;98:1040– 1044.
- Pfausler B, Spiss H, Dittrich P, Zeitlinger M, Schmutzhard E, Joukhadar C. Concentrations of fosfomicin in the cerebrospinal fluid of neurointensive care patients with ventriculostomy-associated ventriculitis. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:848– 852.
- Pfister HW, Feiden W, Einhüpl KM. The spectrum of complications during bacterial meningitis in adults: Results of a prospective clinical study. *Arch Neurol* 1993;50:575– 580.
- Pfister HW. Meningitis. Stuttgart: Kohlhammer, 2002.
- Proulx N, Fréchette D, Toye B, Chan J, Kravcik S. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *Q J Med* 2005;98:291– 298.
- Ray P, Badarou-Acossi G, Viallon A, et al. Accuracy of the cerebrospinal fluid results to differentiate bacterial from non bacterial meningitis, in case of negative gram-stained smear. *Am J Em Med* 2007;25:179– 184.
- RKI. Empfehlungen der ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert-Koch-Institut/Stand Juli 2007. *Epidemiologisches Bulletin* 2007;30:267– 286.

- RKI. PneumoWeb: Laborsentinel zur Erfassung invasiver Pneumokokken-Infektionen. Epidemiologisches Bulletin 2007;21:179.
- Rupprecht T, Pfister HW. Clinical experience with linezolid for the treatment of central nervous system infections. Eur J Neurol 2005;12:536– 642.
- Southwick FS. Septic thrombophlebitis of major dural venous sinuses. Curr Clin Trop Infect Dis 1995;15:179– 203.
- Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococemia, and Neisseria meningitidis. Lancet 2007;369: 2196– 2210.
- Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos RL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2004;39:1267– 1284.
- Van de Beek D, deGans J, McIntyre P, et al. Corticosteroids in acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev 2003; CD 004305.
- Van de Beek D, deGans J, McIntyre P, Prasad K. Steroids in adults with acute bacterial meningitis: a systematic review. Lancet Infect Dis 2004;4:139– 143.
- Van de Beek D, deGans J, McIntyre P, Prasad K. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev 2007; CD 004405.
- Weisfelt M, Hoogman M, Van de Beek D, deGans J, Dreschler WA, Schmand BA. Dexamethasone and long-term outcome in adults with bacterial meningitis. Ann Neurol 2006;60:456– 468.
- Winkler F, Kastenbauer S, Yousry TA, Maerz U, Pfister HW. Discrepancies between brain CT imaging and severely raised intracranial pressure proven by ventriculostomy in adults with pneumococcal meningitis. J Neurol 2002;249:1292– 1297.