

AMB 2006, 40, 81

Akute bakterielle Meningitis bei Erwachsenen: Neue Aspekte in Diagnostik und Therapie

Zusammenfassung: Die akute Meningitis ist ein medizinischer Notfall, der rasches und evidenzbasiertes Handeln erfordert. Sie hat trotz der Fortschritte in Diagnostik und Therapie immer noch eine hohe Letalität. In Europa und Nordamerika ist *Streptococcus pneumoniae* der häufigste Erreger der bakteriellen Meningitis. Daneben gibt es eine Reihe anderer Erreger, insbesondere bei der zunehmenden Zahl immungeschwächter Patienten, die teilweise eine spezielle Therapie erfordern. Bei jedem Verdacht auf infektiöse Meningitis sollte vor der antibiotischen Therapie die Abnahme von Blutkulturen und die Gewinnung von Liquor für die Erregerdiagnostik angestrebt werden. Von diesem Vorgehen sollte nur in Ausnahmesituationen abgewichen werden. Eine europäische, multizentrische, verblindete, plazebokontrollierte, randomisierte Studie, in die über neun Jahre 301 Patienten eingeschlossen wurden, ergab, dass Dexamethason (20 Minuten vor bzw. gleichzeitig mit dem Antibiotikum vier Tage lang gegeben) bei Patienten mit Pneumokokkenmeningitis die Letalität von 34% auf 14% und bleibende neurologische Defizite von 52% auf 14% senkt (1).

Einleitung: Trotz neuerer Entwicklungen der Antibiotikatherapie bleibt die bakterielle Meningitis mit einer hohen Letalität und einer hohen Rate an neurologischen Spätfolgen behaftet (2, 3). Die jährliche Inzidenz in Industrieländern liegt bei 2,6-6 Fällen pro 100000 Einwohnern, in Entwicklungsländern wird die Inzidenz zehnmal höher eingeschätzt (4). Die schnelle Entwicklung meningealer Symptome innerhalb von Stunden bis wenigen Tagen grenzt das Bild der akuten Meningitis vom Krankheitsbild der chronischen Meningitis und der Enzephalitis (Bewusstseinsstörungen ohne Meningismus) ab. Die Ätiologie der akuten Meningitis ist vielfältig. Die virale ist wesentlich häufiger als die bakterielle Genese. Enteroviren sind die häufigste virale Ursache einer akuten Meningitis. Neben den infektiologischen Ursachen müssen auch maligne, immunologische und neurologische Erkrankungen differenzialdiagnostisch bedacht werden.

Meist sind es aber die bakteriellen Meningitiden, die am schwersten verlaufen. In den letzten Jahren kam es durch Einführung der Impfung gegen *Haemophilus influenzae* bei Kindern zu einem deutlichen Rückgang der durch diesen Erreger bedingten Meningitiden. Hierdurch bedingt, erhöhte sich das mediane Erkrankungsalter von 15 Monate auf 25 Jahre im Zeitraum von 1986-1995 in den USA, und als häufigster ambulant erworbener Erreger einer bakteriellen Meningitis wurde *H. influenzae* von *S. pneumoniae* abgelöst (3, 4). Die durch *S. pneumoniae* verursachte Meningitis ist ein ernsthaftes klinisches Problem mit einer noch heute hohen Letalität von 16-37% und bleibenden neurologischen Schäden bei 30-52% (5). Eine Zunahme Beta-Lactam-resistenter Pneumokokken (in Deutschland wurde im Jahr 2000 von 5,8% berichtet; 6) kann die Therapie erschweren.

Im Vergleich zur ambulant erworbenen akuten bakteriellen Meningitis haben nosokomial erworbene Meningitiden häufig eine andere Genese. So sind hier bei den bakteriellen Ursachen Enterobacteriaceae und *Pseudomonas aeruginosa* mit bis zu 40% und Staphylokokken mit bis zu 20% am häufigsten. Bei Patienten mit ausgeprägter Immunsuppression muss auch vermehrt mit *Listeria monocytogenes* und *Cryptococcus neoformans* gerechnet werden (7). Durch die geschilderten Entwicklungen hat sich das Management von Patienten mit akuter bakterieller Meningitis deutlich geändert.

Klinische Symptome: Bei nicht immunsupprimierten Erwachsenen steht die bekannte Trias von Fieber, Nackensteifigkeit und Vigilanzstörung im Vordergrund. Bei einer retrospektiven Auswertung von Erwachsenen mit akuter bakterieller Meningitis kam heraus, dass zu Beginn der Erkrankung nur zwei Drittel alle drei Symptome hatten, jedoch alle eines dieser drei Symptome (7). Aus dieser wie auch aus der europäischen Studie (3) kann man schließen, dass eine akute bakterielle Meningitis bei Patienten ohne mindestens eines dieser Symptome sehr selten ist. Anders ist es bei Kindern, besonders bei Früh- und Neugeborenen, sowie bei geriatrischen oder immunsupprimierten Patienten. Bei ihnen können die klassischen Meningitiszeichen häufiger fehlen, so dass man die Indikation zur Lumbalpunktion bei dieser Patientengruppe schon stellen sollte, wenn ein unklares fieberhaftes Krankheitsbild nicht mit einem Zeichen der klassischen Trias, sondern nur mit heftigen Kopfschmerzen oder Hirnnerven-Lähmungen, Krampfanfällen oder

petechialen Effloreszenzen verbunden ist. Wichtig ist, dass immer an die Diagnose gedacht wird, auch bei der im Zweifelsfall unbedingt notwendigen Nachuntersuchung solcher Patienten.

Lumbalpunktion: Die Lumbalpunktion ist bei Verdacht auf akute Meningitis die wichtigste diagnostische Maßnahme. Sie führt mit großer Treffsicherheit mikroskopisch und/oder bakteriologisch zur Identifizierung des Erregers. Therapieentscheidungen können sich durch die Ergebnisse komplett ändern, wenn z.B. seltene Erreger, wie Mykobakterien oder Kryptokokken, identifiziert werden. Blutkulturen sind selbst bei den häufigsten bakteriellen Erregern nur bei ca. 50% der Patienten ergiebig (8, 9). Die Komplikationsrate der Lumbalpunktion ist gering. Bei computertomographisch nachgewiesenen Hirndruckzeichen wird zurzeit von einer neurologischen Verschlechterung durch eine Lumbalpunktion von maximal 12% ausgegangen (10). Eine kraniale Computertomographie sollte daher bei Patienten mit einem erhöhten Risiko (Tab. 1) vor der Lumbalpunktion durchgeführt werden (11). Bei Ausschluss dieser Risikokonstellationen kann die Lumbalpunktion im Einklang mit den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sofort ohne vorherige Computertomographie des Schädels durchgeführt werden. Die Basisdiagnostik des Liquors erlaubt in den meisten Fällen schon eine erste Einschätzung hinsichtlich der Genese der Meningitis (Tab. 2). Mit der Gram-Färbung des Liquorpräparats können häufig Bakterien mikroskopisch sichtbar gemacht werden. Spezialfärbungen für den Nachweis säurefester Stäbchen (Ziehl-Neelsen) und *Cryptococcus neoformans* (Tusche) können bei entsprechender Risikokonstellation direkt angeschlossen werden. Mit der mikroskopischen Untersuchung des Liquors bekommt man schnell erste Hinweise auf die Genese der Meningitis, die die Therapie entscheidend beeinflussen können.

Mittels immunologischem Antigennachweis im Liquor können folgende Erreger erkannt werden: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* (Typ B) und *Cryptococcus neoformans*. Virale Erreger können mittels PCR-Technik nachgewiesen werden (z.B. Herpesviren, JC, HIV). Bei Verdacht auf tuberkulöse Meningitis sollte neben der üblichen bakteriellen Kultur auch eine spezielle für Mykobakterien angelegt werden.

Allgemeine Gesichtspunkte zur Therapie: Die akute bakterielle Meningitis ist ein medizinischer Notfall, der schnelles und evidenzbasiertes Handeln erfordert. Obwohl es bisher keine prospektiven Daten zur Verschlechterung der Prognose durch einen verzögerten Beginn der Therapie gibt, sind sich doch alle Experten darin einig, dass möglichst rasch mit der Therapie begonnen werden sollte. In Deutschland dürfte es bei der Dichte der medizinischen Versorgung möglich sein, einen Patienten mit Verdacht auf bakterielle Meningitis innerhalb von 1-2 h in eine Einrichtung zu bringen, in der eine Lumbalpunktion durchgeführt werden kann. Insbesondere bei dem häufigsten ambulant erworbenen bakteriellen Erreger der akuten Meningitis, *S. pneumoniae*, ist die Gabe von Dexamethason 20 Minuten vor oder spätestens zusammen mit der ersten Gabe des Antibiotikums für die Prognose des Patienten von entscheidender Bedeutung. Wenn der Patient rasch in ein Krankenhaus gebracht werden kann, ist die Gabe von Antibiotika vor der Lumbalpunktion (z.B. bereits durch den Hausarzt) übereilt und bedenklich, da eine spätere Zugabe von Dexamethason den klinischen Verlauf nicht mehr positiv beeinflusst. Auch können bei 81%-93% der Patienten mit Pneumokokken-Meningitis die Erreger im mikroskopischen Liquorpräparat (Gramfärbung) sofort gesehen werden (5). Mit dem Ergebnis der Blutkultur ist wesentlich später zu rechnen. Es kommt also für die erforderlichlich frühe Gabe von Dexamethason zu spät.

Bei hochgradigem Verdacht auf eine durch *Neisseria meningitidis* verursachte Meningitis (Meningismus, Vigilanzstörung, typisches petechiales Exanthem) kann eventuell vom üblichen Vorgehen abgewichen werden und bereits vom Haus- oder Notarzt eine intravenöse Therapie mit Penicillin G oder einem Cephalosporin eingeleitet werden. Gesicherte Daten gibt es hierzu allerdings nicht.

Therapie bei Erwachsenen: Es besteht Einigkeit darüber, dass unmittelbar nach der Liquorpunktion mit einer empirischen Therapie begonnen werden sollte. Gibt es Hinweise für eine bakterielle Meningitis (s. Tab. 2) oder sogar den direkten mikroskopischen Nachweis des Erregers, wird vor oder zusammen mit der antibiotischen Therapie Dexamethason verabreicht (10 mg, gefolgt von täglich viermal 10 mg vier Tage lang). Sollte sich im Verlauf der Verdacht auf eine Pneumokokken-Meningitis entkräften, kann die Dexamethason-Therapie nach 48 h abgesetzt werden. Zur empirischen antiinfektiösen Therapie werden Antibiotika

empfohlen, die gegen die häufigsten potenziell gefährlichen Meningitis-Erreger wirksam sind. Das bedeutet bei nicht-immunsupprimierten Erwachsenen: Ceftriaxon (zweimal 2 g/d) gegen *S. pneumoniae* und *N. meningitidis* und Ampicillin (sechsmal 2 g/d) gegen *L. monocytogenes*. Zusätzlich sollte unseres Erachtens bis zum Ausschluss einer Herpes-Virus-Infektion (PCR negativ bzw. anderer Erreger entdeckt) Aciclovir gegeben werden (dreimal 10-12,5 mg/kg). Wenn kein Erreger gefunden wird, aber auf Grund des Liquorbefunds der Verdacht auf eine bakterielle Meningitis besteht, sollte die antibiotische Therapie 14 Tage lang durchgeführt werden. Bei Nachweis eines Erregers sollte das Schema gezielt umgesetzt werden (Tab. 3). Bei Pneumokokken-Meningitiden können Probleme auftreten, wenn die Resistenzlage des Erregers den Einsatz von Vancomycin erforderlich macht. Die Durchlässigkeit der Blut-Hirnschranke wird nämlich durch die antiinflammatorische Wirkung von Dexamethason vermindert, und Vancomycin kommt in geringerer Menge am Zielort, den Meningen, an.

Isolierung, Meldepflicht, Postexpositionsprophylaxe: Grundsätzlich sollten alle Patienten mit akuter Meningitis zunächst isoliert werden. Das heißt, sie sollten in einem separaten Raum, der mit Nasen/Mund-Maske, Handschuhen und Überkittel betreten wird, behandelt werden. Die Isolierung kann meistens wenige Tage nach Beginn der Therapie wieder aufgehoben werden. Der Verdacht auf Meningokokken-Meningitis (er wird verstärkt, wenn die Meningitis mit petechialem Exanthem einhergeht) ist meldepflichtig. Personen, die im selben Haushalt mit einem Patienten mit Meningokokken-Meningitis leben, haben ein bis zu 4000-fach höheres relatives Risiko für eine Infektion im Vergleich zur Normalbevölkerung; das absolute Risiko ist jedoch weiterhin gering (12). Daher wird eine Chemoprophylaxe nur für solche Personen empfohlen, die engen Kontakt zum erkrankten Patienten im Zeitraum 10 Tage vor bis 24 h nach Therapiebeginn hatten (13). Als enger Kontakt gilt das Leben im gleichen Haushalt, Schlafen im gleichen Zimmer, für Kinder bis zu sechs Jahren die Teilnahme an Kindergruppen oder direkter Kontakt mit Nasen- oder Rachensekret (z.B. Küssen, Reanimation, Intubation oder nasotracheales Absaugen; 13, 14). Die Chemoprophylaxe kann bei Erwachsenen mit Ciprofloxacin (500 mg per os einmalig) erfolgen oder mit Rifampicin (zweimal 600 mg/d zwei Tage lang). Kinder sollten Rifampicin erhalten (zweimal 10 mg/kg/d zwei Tage lang).

Impfungen: Auf die Wirksamkeit der Impfung gegen *H. influenzae* wurde oben bereits hingewiesen. Eine Impfung gegen *S. pneumoniae* steht zur Verfügung und wird bei bestimmten Risikopatienten (z.B. nach Splenektomie, in höherem Lebensalter, neuerdings auch bei Kleinkindern; 15) empfohlen. Die zurzeit zugelassenen und empfohlenen Impfstoffe gegen *N. meningitidis* umfassen allerdings nur die Serogruppen A, C, Y und W-135, nicht aber die Serogruppe B, die gerade in Europa und Nordamerika einen Großteil der Meningokokken-Meningitiden ausmachen. An Impfstoffen, die auch die Serogruppe B von *N. meningitidis* erfassen, wird zurzeit gearbeitet. Eine gründliche Recherche zum Stand der Impfung gegen *N. meningitidis* findet sich in einer aktuellen Publikation des N. Engl. J. Med. (14).

Literatur

1. de Gans, J., et al.: N. Engl. J. Med. 2002, **347**, 1549.
2. van de Beek, D., et al.: N. Engl. J. Med. 2004, **351**, 1849.
3. Schuchat, A., et al.: N. Engl. J. Med. 1997, **337**, 970.
4. Weisfelt, M., et al.: Lancet Neurol. 2006, **5**, 332.
5. Reinert, R.R., et al.: J. Antimicrob. Chemother. 2002, **49**, 61.
6. Durand, M.L., et al.: N. Engl. J. Med. 1993, **328**, 21.
7. Talan, D.A., et al.: Rev. Infect. Dis. 1988, **10**, 365.
8. Coant, P.N., et al.: Pediatr. Emerg. Care 1992, **8**, 200.
9. Korein, J., et al.: Neurology 1959, **9**, 290.
10. Hasbun, R., et al.: N. Engl. J. Med. 2001, **345**, 1727.
11. Riedo, F.X., et al.: Pediatr. Infect. Dis. J. 1995, **14**, 643.
12. Empfehlungen der ständigen Impfkommision am Robert Koch-Institut, Stand: Juli 2003. Epidemiol. Bull. 2003, **32**, 245.
http://www.rki.de/cln_006/nn_225576/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2003/32_03,templated=raw,property=publicationFile.pdf/32_03
13. Ehrenstein, B.P., et al.: Med. Klin. 2005, **100**, 325. Erratum: Med. Klin. 2005, **100**, 452.
14. Gardner, P.: N. Engl. J. Med. 2006, **355**, 1466.
15. Empfehlungen der ständigen Impfkommision: Epidemiol. Bull. 2006, **31**, 255.
http://www.rki.de/cln_006/nn_226862/DE/Content/Infekt/Impfen/STIKO_Empfehlungen/Aktuelles/aktuelles_

Tabelle 1

Einschätzung des Risikos vor einer Lumbalpunktion

Risiko erhöht
<ul style="list-style-type: none">• Alter > 60 Jahre• Immunsuppression• Neurologische Vorerkrankung• Krampfanfall in den vorausgegangenen sieben Tagen

Tabelle 2

Typische Liquorbefunde bei Meningitis (Ausnahmen sind möglich!)

Liquorbefund	Bakterielle Meningitis	Virale Meningitis	Tuberkulöse Meningitis
Aspekt	trüb	klar	meist trüb
Zellzahl/ μ l	> 10^3	50-500	50- 10^3
Zellart	granulozytär	lymphozytär	lymphozytär
Glukose (% Serumglukose)	< 50	> 50	< 30
Eiweiß (mg/dl)	> 100	< 100	> 200

Tabelle 3
Therapie bei verschiedenen Meningitiserregern

Erreger	Therapie	Therapie-dauer
<i>S. pneumoniae</i> (Penicillin-sensibel)	Penicillin G (4-5 x 5-6 Mio IE) + Dexamethason	14 Tage
<i>S. pneumoniae</i> (Penicillin-resistent)	Ceftriaxon (2 x 2 g) + Dexamethason oder Rifampicin (1 x 600 mg) + Dexamethason	14 Tage
<i>N. meningitidis</i>	Ceftriaxon (2 x 2 g)	10 Tage
<i>H. influenzae</i>	Ceftriaxon (2 x 2 g)	14 Tage
<i>L. monocytogenes</i>	Ampicillin (6 x 2 g) + Gentamicin (1,7 mg/kg) oder Co-trimoxazol (4-5 x 25 mg/kg)	28 Tage
Enterobacteriaceae	Ceftriaxon (2 x 2g)	14 Tage
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)	Flucloxacillin (4 x 2 g) oder Rifampicin (1 x 600 mg) oder Fosfomycin (3 x 5 g)	21 Tage
<i>Staphylococcus aureus</i> (Vancomycin-resistent)	Linezolid (2 x 0,6 g) + Rifampicin (1 x 600 mg) oder + Fosfomycin (3 x 5 g)	28 Tage
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidim (3 x 2 g) + Ciprofloxacin (3 x 0,4 g) oder Meropenem (3 x 1 g) oder Imipenem (3-4 x 0,5 g) (Auf das Antibiogramm achten! Multiple Resistenzen sind möglich, auch gegen Imipenem und Meropenem)	21 Tage
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Isoniazid + Rifampicin + Pyrazinamid + Ethambutol + Dexamethason Isoniazid + Rifampicin	2 Monate 1 Monat weitere 4-6 Monate
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Amphotericin B (1 x 0,5-0,8 mg/kg) + Flucytosin (4 x 37,5 mg/kg)	6 Wochen