

Diagnostik und antimikrobielle Therapie der bakteriellen Meningitis

Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft „ZNS-Erkrankungen“ der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. (PEG) und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)

Mitgeteilt von Helmut Helwig und Rainer Noack

Die Meningitis ist immer ein diagnostisch-therapeutischer Notfall, der keinen Zeitverlust gestattet. Die Diagnostik der bakteriellen Meningitis erfolgt heute nach etablierten Verfahren zum frühestmöglichen Zeitpunkt im Verlauf der Erkrankung. Besondere Bedeutung haben das veränderte Resistenzverhalten häufiger Erreger und die Möglichkeiten ihrer differenzierten Typisierung. Differentialdiagnostisch muß insbesondere eine nekrotisierende Enzephalitis ausgeschlossen bzw. nachgewiesen werden. Die Standardtherapie hat sich seit den ersten Empfehlungen vor zwölf Jahren in bestimmten Bereichen verändert bzw. erweitert. Die Arbeitsgemeinschaften ZNS der DGPI und der PEG haben kürzlich eine gemeinsame Empfehlung zur Behandlung der Neugeborenenmeningitis verabschiedet, deren Grundsätze auch Teil der hier vorgelegten Gesamtempfehlungen sein werden.

In den Empfehlungen von 1984 spielte die bakterielle Meningitis im Erwachsenenalter eine untergeordnete Rolle. Sie soll in den neuen Empfehlungen breiteren Raum einnehmen. Während diagnostische Standards wenig Ermessensspielraum haben, können Therapieempfehlungen immer nur Grundregeln darstellen, die im Einzelfall oder bei verändertem Erregerverhalten aus guten Gründen abwandelbar sein müssen. Sie haben keine Richtlinienkompetenz.

Die Umsetzung der Empfehlungen muß auch berücksichtigen, daß sie eine Standortbestimmung darstellen, die im Extremfall zum Zeitpunkt der Veröffentlichung in einzelnen Punkten schon überholt sein kann. Es besteht keine Verpflichtung der Arbeitsgemeinschaften zur kurzfristigen Aktualisierung. Die Arbeitsgemeinschaften sind sich im klaren darüber, daß derartige Empfehlungen nie unwidersprochen bleiben können und auch im Kreise der Arbeitsgemeinschaften sind nicht alle Punkte einstimmig verabschiedet worden.

Empfehlungen zur Routinediagnostik der bakteriellen Meningitis

1. Die Diagnose einer bakteriellen Meningitis beruht unverändert auf

der sofortigen, qualifizierten Untersuchung des Liquor cerebrospinalis unter Einschluß der bakterioskopischen und zytologischen Beurteilung sowie der kulturellen Anzucht der Erreger bzw. dem Antigen-schnellnachweis. Vor Therapiebeginn sollte stets auch eine Blutkultur entnommen werden. Diese Untersuchungen müssen im Akutkrankenhaus jederzeit durchführbar sein.

2. Es ist anzustreben, die Erregerempfindlichkeit quantitativ durch Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) zu ermitteln, insbesondere bei Nachweis von *S. pneumoniae* oder selteneren gramnegativen Erregern. Voraussetzung ist die Verfügbarkeit eines für den Routinebetrieb leicht zu handhabenden standardisierten Verfahrens. Gegebenenfalls ist der Beta-Lactamasenachweis erforderlich. Bakterizidietiter im Blut und Liquor sind in ausgewählten Fällen hilfreich. Die Übersendung des Erregers in ein Referenzlabor ist dringend zu empfehlen.

3. Zur ergänzenden Diagnostik haben sich Antigennachweisverfahren wie zum Beispiel der Latextest und die Koagglutination bewährt.

4. Weiterhin besitzen u. a. folgende Untersuchungen diagnostischen Wert:

– Bestimmung der gleichzeitig entnommenen Blut- und Liquorglucose, Liquoreiweißgehalt

– Quantitative CRP-Bestimmung im Serum
– Lactatspiegel im Liquor
– Gramfärbung eines Abklatschpräparates einer Petechie
– Blutbild, Thrombozyten, Gerinnungsstatus, Säure-Basen-Status

5. Bildgebende Verfahren: Sonographie (bei offener Fontanelle) bei Säuglingen großzügig, frühzeitig und häufiger kontrolliert. Computertomographie, MRT und MRT-Angio sind bei entsprechenden klinischen Hinweisen, insbesondere auch bei Pneumokokkenmeningitis zur Früherkennung und sorgfältigen Verlaufskontrolle intrakranieller morphologischer Veränderungen geeignet, jedoch nicht zum routinemäßigen Einsatz.

6. Verlaufskontrollen zur Früherkennung von Spätschäden (neurologisch-psychologische Untersuchungen, EEG, Hörprüfung, AEP, OAE = oto-akustische Emissionen) besonders im ersten Jahr nach der Erkrankung.

Empfehlungen zur Therapie der bakteriellen Meningitis

Die antibakterielle Initialtherapie muß bei der primären bakteriellen Meningitis der altersabhängigen Erregerhäufigkeit Rechnung tragen und sollte alle in einer Altersgruppe in Frage kommenden Erreger optimal und mit ausreichenden intrathekalen Konzentrationen erreichen. In der Regel gelingt dies mit unter-

Prof. Dr. Helmut Helwig, Fachabteilung für Kinderheilkunde und Jugendmedizin St. Hedwig des St. Josefskrankenhauses, 79104 Freiburg i. Br.
Dr. Rainer Noack, Institut für Infektiologie, Mikrobiologie und Hygiene, Klinikum Berlin-Buch, 13122 Berlin

schiedlichen Beta-Lactamantibiotika, u.U. auch in Kombinationen. Dosierungen der Antibiotika sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Eine differenzierte Therapie erfordern die intermediär penicillinempfindlichen (MHK 0,12 bis 1 mg/l) oder penicillinresistenten Pneumokokken (MHK über 2 mg/l), die allerdings in Deutschland bisher bei Meningitis kaum beobachtet wurden.

Die Empfehlungen müssen drei Altersgruppen berücksichtigen:

1. Neugeborene und Säuglinge unter 6 Wochen (u. U. bis 12 Wochen):

Häufigste Erreger und ihre Therapie:

- *Bei unbekanntem Erreger initial:* Cefotaxim (oder Cefotaxidim) in Kombination mit Ampicillin (oder Piperacillin), evtl. zusätzlich ein Aminoglykosid
- *Bei bekannten Erregern:*
 - *Streptococcus agalactiae:* Benzylpenicillin (Penicillin G) oder Ampicillin plus Aminoglykosid
 - *D-Streptokokken:* Ampicillin plus Aminoglykosid
 - *S. aureus:* Vancomycin plus Aminoglykosid
 - *Listeria monocytogenes:* Ampicillin plus Aminoglykosid
 - *E. coli, Klebsiellen, Proteus, Serratia, H. influenza:* Cefotaxim plus Aminoglykosid
 - *P. aeruginosa:* Cefotaxidim plus Aminoglykosid.

Behandlungsdauer: mindestens 14 Tage, bei fehlendem Erregernachweis, Listerien oder gramnegativen Erregern 21 Tage.

2. Säuglinge und Kinder > 6 Wochen bis 12 Jahre

Häufigste Erreger: N. meningitidis, S. pneumoniae und H. influenzae Typ B (ausnahmsweise auch bei Geimpften möglich). *Therapie der Wahl* ist hier die initiale Monotherapie mit Cefotaxim oder Ceftriaxon.

Beim Nachweis von Meningokokken oder penicillinsensiblen Pneumokokken kann auch Benzylpenicillin (Penicillin G) als Monotherapie angewandt werden. Eine Kombinationstherapie ist nur bei

Tab. 1: Antibiotikadosierungen bei bakterieller Meningitis

Antibiotikum	Kinder > 6. Woche – 12 Jahre	Jugendliche und Erwachsene	Bemerkungen
Amikacin	10–15 mg/kg KG/ Tag in 3 Dosen	750–1000 mg, in 1–3 Dosen	Blutspiegel (Spitzen- und Talspiegel)
Cefotaxim	200 mg/kg/Tag	3–4 x tgl 2 g	
Ceftazidim	200 mg/kg/Tag	3–4 x tgl 2 g	
Ceftriaxon	100 mg/kg am 1. Tag 75 mg/kg ab 2. Tag (max. 4 g/Tag)	1 x 2 (-4) g/Tag	
Gentamicin Netilmicin Tobramycin	5 mg/kg/Tag (in 3 Dosen)	240–320 mg/Tag (in 1–3 Dosen)	Blutspiegel- kontrollen (Spitzen- und Talspiegel)
Benzylpenicillin	0,3–0,5 Mio IE/kg KG/ Tag in 4–6 Dosen	20–30 Mio IE/Tag (in 3–4 Dosen)	
Vancomycin	50 mg/kg/Tag (in 2–4 Dosen)	4 x 0,5–1 g/Tag	
Chloramphenicol	3–4 x 25 mg/kg/Tag	4 x 0,5–0,75 g/Tag	Blutspiegel kontrollen in der Mitte des Applikations- intervalls
Ampicillin	200–400 mg/kg KG/ Tag in 4 Dosen	4 x 2 g	

begründetem Verdacht auf Listerien (bei Erwachsenen regional bis 10%) erforderlich.

Die *Mindestbehandlungsdauer* sollte bei unbekanntem Erreger, H. influenzae oder S. pneumoniae nicht weniger als sieben Tage, bei Meningokokken nicht weniger als vier Tage betragen. Fieber oder Pleozytosen im keimfreien Liquor sind allein kein Grund für eine Therapieverlängerung.

3. Bakterielle Meningitis bei Kindern über 12 Jahre, Jugendlichen und Erwachsenen

Häufigste Erreger: S. pneumoniae und N. meningitidis, H. influenzae (Typ B) nur noch extrem selten zu erwarten, Listerien regional bis 10%.

Initial kann in Regionen mit fehlender oder seltener Penicillinresistenz mit Benzylpenicillin oder Ampicillin behandelt werden. Als gleichwertig ist jedoch die Therapie mit Cefotaxim oder Ceftriaxon, ggf. in Kombination mit Ampicillin, anzusehen.

Bei begründetem Verdacht auf verminderte Penicillinempfindlichkeit der Pneumokokken sollte hier initial in jedem Fall Cefotaxim oder Ceftriaxon eingesetzt werden.

Die *Behandlungsdauer* sollte, ähnlich wie bei den Kindern, bei Pneumokokken nicht weniger als sieben Tage, bei Meningokokken nicht weniger als vier Tage betragen.

Der bakteriologische Therapieerfolg sollte möglichst, mit Ausnahme der Meningokokkenmeningitis, durch eine Kontrollpunktion nach 24 (bis 48) Stunden belegt werden. Eine Abschlußpunktion am oder nach Ende der Behandlung ist bei komplikationslosem Verlauf nicht erforderlich.

Die Antibiotika sollten in der Regel als intravenöse Kurzinfusionen appliziert werden. Bei Anwendung von Vancomycin und Aminoglykosiden sowie Chloramphenicol sind regelmäßige Blut- und soweit möglich auch Liquorspiegelkontrollen zu empfehlen.

Shuntinfektionen oder Hirnabszesse müssen gezielt nach Erregerisolierung und deren Empfindlichkeit bzw. Resistenz ausreichend hoch dosiert und ausreichend lange behandelt werden. Es ist nicht möglich, hierfür generelle Empfehlungen zu geben. Bei Shuntinfektionen kann eine zusätzliche intrathekale Antibiotikagabe empfehlenswert sein, zum Beispiel bei Staphylo-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

kokken- oder Enterokokkeninfektionen: Vancomycin 10 bis 20 mg, Teicoplanin 10 mg tgl. für sieben (bis 14) Tage, bei Pseudomonasinfektionen Tobramycin 2 bis 5 (bis 10) mg/Dosis.

Adjuvante Therapie

Die große Hirnödembereitschaft bei jeder bakteriellen Meningitis erfordert kritische Begrenzung der enteralen und parenteralen Flüssigkeitszufuhr (etwa 30 bis 50 ml/kg Körpergewicht) und sechsstündliche Bilanzierung in der Akutphase der ersten Behandlungstage. Die Behandlung des manifesten Hirnödems erfolgt nach den Regeln der Intensivmedizin.

Die adjuvante Dexamethasongabe, mindestens 20 bis 30 Minuten vor der ersten Antibiotikaapplikation durchgeführt, wird von verschiedenen Arbeitsgruppen als sinnvoll betrachtet zur Vermeidung von Spätschäden, insbesondere von Hörminderungen. Die publizierten Statistiken machen dies jedoch nicht zwingend erforderlich. Andererseits sind die beobachteten Risiken in den Studien bei Kindern weitgehend zu vernachlässigen. Es muß also der Entscheidung des behandelnden Arztes überlassen werden, ob er Dexamethason bei kindlicher Meningitis durch Haemophilus influenzae Typ B oder Pneumokokken einsetzt. Dabei haben sich zwei Schemata bewährt:

1. Zweimal tgl. 0,4 mg/kg während zwei Tagen oder

2. viermal tgl. 0,15 mg/kg während 4 Tagen.

Bezüglich der weiteren supportiven und Allgemeinthherapie (Infusion, Beatmung, Hirnödembehandlung) sei auf die Spezialliteratur der Intensivmedizin und der Pädiatrie verwiesen.

Literatur

1. DGPI-Handbuch 1995, Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. Deutsche Ges. für pädiatr. Infektiologie e.V. (DGPI), Hrsg. München: Futuramed Verlag, 1995.
2. Friedland IR, McCracken GH. Management of Infections Caused by Antibiotic-Resistant Streptococcus Pneumoniae. Drug Ther 1994;6:377-82.
3. Hakenbeck R. Epidemiologie penicillin-resistenter Pneumokokken. Chemother J 1995;3:124-8.
4. Helwig H. Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft „Meningitis“ der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. zur Diagnostik und Therapie der bakteriellen Meningitis. ZAC 1984;4:209-13.
5. Helwig H. Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft „Meningitis“ der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. zur Diagnostik und Therapie der bakteriellen Meningitis. Pädiatr Prax 1985;31:629-32.
6. Helwig H. Therapie der bakteriellen Meningitis im Kindesalter. Dtsch Med Wochenschr 1991;116:1293-4.
7. Helwig H. Therapie der bakteriellen Meningitis im Kindesalter 1991. Kinderarzt 1992;1:103-4.
8. Helwig H. Therapie der bakteriellen Meningitis im Kindesalter. Dtsch Ärztebl 1993;4:197-8.
9. Helwig H. Protokoll der 8. Arbeitssitzung der Arbeitsgemeinschaft „Meningitis“. Chemother J 1992;1:36-7.

10. Helwig H. 10. Sitzung der Arbeitsgemeinschaft ZNS-Erkrankungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft. Chemother J 1995;3:167-8.

11. Helwig H, Noack R. Dexamethason bei bakterieller Meningitis im Kindesalter. Monatsschr Kinderheilk 1993;141:453-4.

12. Helwig H, Noack R. Dexamethason bei bakterieller Meningitis. Chemother J 1993;2:78.

13. Noack R, Helwig H, Roos R. Empfehlungen der DGPI und PEG für die antibiotische Behandlung der bakteriellen Meningitis beim Neugeborenen. Chemother J 1995;3:160-1.

Mitglieder der AG ZNS-Erkrankungen der PEG:

Prof. Dr. Dr. Adam, München; Frau Dr. v. Arnim, Heidelberg; Prof. Dr. Belohradsky, München; Dr. Kullmann, Grenzach-Wyhlen; PD Dr. Dalhoff, Wuppertal; Dr. Dirdl, Wien; Dr. Fröscher, Basel; Prof. Dr. Handrick, Leipzig; Prof. Dr. Heimann, Aachen; Dr. Helmerking, München; Prof. Dr. Helwig, Freiburg; PD Dr. Hoppe, Tübingen, Dr. Isenberg, Darmstadt; PD Dr. Just, Nürnberg; Frau Dr. Kienle, Aachen; Prof. Dr. Knothe, Frankfurt; Prof. Dr. v. Loewenich, Frankfurt; Prof. Dr. Mortier, Wuppertal-Barmen; Prof. Dr. Naber, Straubing; Dr. Noack, Berlin; Dr. Pelz, Freiburg; PD Dr. Pfister, München; Prof. Dr. Pichler, Wien; Prof. Dr. Ringelmann, Karlsruhe; Prof. Dr. Ritter, Münster; Dr. Rohde, Bad Soden a. T.; Prof. Dr. Roos, München; Prof. Dr. Rosin, Dortmund; Prof. Dr. Simon, Kiel; Prof. Dr. Sonntag, Heidelberg; Prof. Dr. Schaad, Basel; Dr. Schäfer, Leverkusen; Doz. Dr. Scholz, Berlin; Prof. Dr. Stille, Frankfurt; Prof. Dr. Töllner, Fulda; Dr. Wettich, Bad Homburg

Mitglieder der AG ZNS-Erkrankungen der DGPI:

Prof. Dr. Belohradsky, München; Frau Dr. Dittmer, Cottbus; Dr. Graf, Stuhl; Prof. Dr. Harms, Erlangen; Prof. Dr. Helwig, Freiburg; Dr. Hobusch, Rostock; Priv.-Doz. Dr. Hoppe, Tübingen; Dr. Isenberg, Darmstadt; Frau Dr. Kabus, Dresden; Dr. Müller, Saalfeld; Dr. Noack, Berlin; Frau Dr. Schille, Leipzig; Priv.-Doz. Dr. Schroter, Düsseldorf.

Berichtigung

Kresken M, Zühlsdorf M, Machka K, Hafner D.

Zeitliche Entwicklung und aktuelle Resistenzlage bei wichtigen Bakteriengruppen gegenüber Aminoglykosiden

Chemotherapie Journal 1996;5:54-63

Tabelle 5, Seite 56: Der Prozentsatz der gegen Amikacin resistenten Proteus mirabilis beträgt 1,5%, für indolpositive Proteus 2,8%.