

# Meningitis bei Erwachsenen

Dr. med. Sebastian von Arx<sup>a</sup>, Prof. Dr. med. Stephen L. Leib<sup>b</sup>, Prof. Dr. med. Mathias Sturzenegger<sup>a</sup>,  
PD Dr. med. Parham Sendi<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> Universitätsklinik für Neurologie, Inselspital Bern, Universität Bern; <sup>b</sup> Institut für Infektionskrankheiten, Universität Bern;

<sup>c</sup> Universitätsklinik für Infektiologie, Inselspital Bern, Universität Bern



Die bakterielle Meningitis kommt selten vor. Sie muss aber wegen den potentiellen Langzeitfolgen und der hohen Letalität rasch erkannt werden. Die möglichst frühzeitige Einleitung einer antimikrobiellen Therapie ist für die Prognose entscheidend. Die Lumbalpunktion ist die wichtigste diagnostische Untersuchung.

## Einleitung

Infektionen des zentralen Nervensystems (ZNS) stellen eine diagnostische Herausforderung dar. Fieber, Kopfschmerzen oder Verwirrheitszustand sind häufige Gründe für eine Konsultation in einer Praxis oder auf einer Notfallstation. Die Differentialdiagnose dieser Symptome und Befunde ist breit. Die Kombination von (a) einem im klinischen Alltag häufig vorkommenden Symptom, (b) einer seltenen Erkrankung und (c) fatalen Konsequenzen bei verzögerter Diagnose und Therapie unterstreicht diese Herausforderung.

In einer zweiteiligen Übersicht sollen praxis- und anwendungsrelevante Punkte des Themas aufgezeigt werden. Wenn ein Erreger zu einer Infektion der Hirnhäute und des Liquorraums führt, spricht man von einer *Meningitis*. Bei einer Infektion des Hirnparenchyms spricht man von einer *Enzephalitis*. Traditionellerweise wird die Meningitis durch die Trias von Fieber, Kopfschmerzen und Nackensteifigkeit (Meningismus) beschrieben. Bei einer Enzephalitis stehen Verhaltensänderungen, fokale neurologische Ausfälle oder epileptische Anfälle als Ausdruck einer Schädigung des Hirnparenchyms im Vordergrund. Die Enzephalitis geht häufig auch mit Fieber einher. Im klinischen Alltag ist diese Differenzierung oft nicht so klar, da nicht immer alle klassischen Zeichen auftreten. Auch können sich die Meningitis und Enzephalitis in ihren Symptomen überlappen, da bei beiden Infektionsformen eine Entzündung der Hirnhäute und des Hirnparenchyms vorhanden sein kann. Eine *Meningoenzephalitis* ist eine Infektion, welche die Hirnhäute, den Liquorraum und das Hirnparenchym umfasst. Da sich die Erreger und die Behandlung der Entitäten oft unterscheiden, wird für diese Übersicht die didaktisch hilfreiche Unterscheidung zwischen *Meningitis* (Teil 1) und *Enzephalitis* (Teil 2 [1]) beibehalten. Aspekte der Meningoenzephalitis werden entsprechend in beiden Teilen erwähnt. Auf

eher chronisch verlaufende Infektionen (Beispiele: HIV-Enzephalopathie, Hirnabszess, subdurales Empyem) wird in dieser Übersichtsarbeit nicht eingegangen.

## Epidemiologie und Erreger

### Bakterien

Die Inzidenz der bakteriellen Meningitis beträgt 1–2 pro 100 000 Einwohner pro Jahr in Westeuropa. Während sie somit eine seltene Erkrankung ist, weist sie dennoch eine Letalität von 10–30% auf. Die Verteilung der häufigsten Erreger unterscheidet sich dabei je nach Lebensalter. Bei Erwachsenen überwiegen *Streptococcus pneumoniae* (ca. 50% aller Fälle) und – vor allem bei Adoleszenten – *Neisseria meningitidis* (ca. 25%). *Haemophilus influenzae* und *Listeria monocytogenes* sind mit je ca. 3–5% bereits deutlich seltener [2].

Die zunehmende Impfrate gegen *H. influenzae* Serotyp b hat zu einem deutlichen Rückgang dieses Erregers geführt. Mit der steigenden Impfrate gegen Pneumokokken und Meningokokken der Gruppe C ist auch hier ein Rückgang der Krankheitsfälle zu beobachten. Dieser Rückgang betrifft hauptsächlich Fälle, die durch Erreger verursacht werden, deren Serotyp in der Impfung enthalten ist. Sowohl die Pneumokokken- wie auch die Meningokokkenimpfungen sind in der Schweiz als «empfohlene ergänzende Impfungen» kassenpflichtig (siehe auch Bundesamt für Gesundheit [BAG], Schweizerischer Impfplan [3]). Durch eine Herdenimmunität wird auch ein gewisser Schutz der nicht geimpften Erwachsenen erreicht.

Eine Borrelienmeningitis (*Borrelia burgdorferi*) verläuft sehr selten akut. Sie manifestiert sich hinsichtlich Klinik und Liquorbefund oft wie eine aseptische virale Meningitis. Deshalb wird die Diagnose oft zu einem späten Zeitpunkt im Krankheitsverlauf gestellt.

\* «Infektionen des zentralen Nervensystems Teil 2: Enzephalitis beim Erwachsenen» erscheint in der nächsten Ausgabe des SMF.



Sebastian von Arx

*Mycobacterium tuberculosis* kann eine Meningitis, eine Enzephalitis oder eine Meningoenzephalitis verursachen. Auch wenn diese Differentialdiagnose typischerweise bei immunsupprimierten Patienten, älteren Personen oder Menschen mit Migrationshintergrund aus einem Endemiegebiet im Vordergrund steht, soll erwähnt werden, dass die tuberkulöse Meningitis auch bei immunkompetenten jungen Personen auftreten kann.

### Pilze

Als seltenere Ursache einer Meningitis sind – nicht nur, aber besonders bei Personen mit einer Immunschwäche – Kryptokokken (typischerweise *Cryptococcus neoformans*) zu nennen.

### Viren

Die wohl grösste Gruppe von Meningitiden (genauere epidemiologische Zahlen fehlen) fällt allerdings in die Kategorie der «aseptischen Meningitis». Dieser Begriff wurde traditionellerweise für Patienten mit Meningitis ohne Nachweis eines bakteriellen oder fungalen Erregers verwendet. Ursächlich sind hier meist Viren, wobei je nach Ort und Jahreszeit die häufigsten Erreger variieren. Neben den auch in anderen Ländern verbreiteten Enteroviren muss in der Schweiz vor allem die durch Zecken übertragene Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) genannt werden (die FSME und die Herpes-Enzephalitis werden in Teil 2 [1] eingehender behandelt). *Herpes-simplex-Virus 2* (HSV-2) und *Variella-Zoster-Virus* (VZV, assoziiert mit Vaskulitis und Stroke) können ebenfalls eine virale Meningitis verursachen. Viele der viralen Erreger müssen mangels spezifischer Therapie und angesichts eines meist günstigen Spontanverlaufs nicht gesucht werden. Dennoch sei erwähnt, dass eine HIV-Infektion sich auch als aseptische Meningitis äussern kann, weshalb aus unserer

Sicht bei einer Meningitis ein HIV-Test zum Spektrum des diagnostischen «Panel» gehört.

Die Mollaret-Meningitis (nach seinem Erstbeschreiber [1944] Pierre Mollaret benannt) ist ein Syndrom einer gutartigen rezidivierenden aseptischen Meningitis, deshalb auch rekurrende benigne lymphozytäre Meningitis (RBLM) genannt. Nach Einführung der PCR-Methodik zum Virusnachweis wird die Mollaret-Meningitis typischerweise mit HSV-2 assoziiert. Die Mollaret-Meningitis kann aber auch durch andere Viren verursacht werden.

### Differentialdiagnosen bei fehlendem Erregernachweis

Diese hängen oft von der Anamnese ab und liegen nicht im Fokus dieses Artikels. Kurz sei erwähnt, dass auch entzündliche Autoimmunerkrankungen (Systemischer Lupus erythematoses, Morbus Behçet, Sarkoidose), Tumorerkrankungen (Meningitis neoplastica) und gewisse Antibiotika (v.a. Trimethoprim), nichtsteroidale Entzündungshemmer (v.a. Ibuprofen), Antiepileptika (Lamotrigin) sowie immunmodulatorische Antikörper zu einer Meningitis führen können, die klinisch und liquoranalytisch schwierig oder zum Teil gar nicht von einer infektiös bedingten Entzündung zu unterscheiden ist.

### Das klinische Bild

#### Anamnese und klinische Untersuchung

Wie bereits erwähnt, ist die klinische Diagnose einer Meningitis im Frühstadium der Krankheit nicht immer eindeutig (Tab. 1). Anhaltende Kopfschmerzen sind häufig ein Leitsymptom. Aber selbst bei stark entzündlichem Liquor kann der Kopfschmerz fehlen (zum

**Tabelle 1:** Klinische Symptome bei bakterieller Meningitis (aus van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. Clin Microbiol Infect. 2016;22 Suppl 3:S37-62. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Elsevier. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X16000203>).

|   | Holland [8] | Frankreich [9] | Spanien [10] | Island [11] | Dänemark [12] |
|---|-------------|----------------|--------------|-------------|---------------|
| <b>Beobachtungsperiode</b>  | 1998–2002   | 2001–2004      | 1996–2010    | 1975–1994   | 1989–2010     |
| <b>Anzahl Patienten</b>   | 696         | 60             | 295          | 119         | 172           |
| <b>Kopfschmerzen</b>  | 87%         | 87%            | –            | –           | 58%           |
| <b>Nausea/Erbrechen</b>   | 74%         | –              | 45%          | –           | –             |
| <b>Nackensteifigkeit</b>  | 83%         | –              | 69%          | 82%         | 65%           |
| <b>Exanthem («rash»)</b>  | 26%         | –              | 20%          | 52%         | –             |
| <b>Fieber (&gt;38,0 °C)</b>   | 77%         | 93%            | 95%          | 97%         | 87%           |
| <b>Veränderter Mentalstatus</b>                                       | 69%         | 30%            | 54%          | 66%         | 68%           |
| <b>Koma</b>   | 14%         | –              | 7%           | 13%         | 16%           |
| <b>Fokale neurologische Ausfälle</b>                                  | 34%         | 23%            | 15%          | –           | 21%           |
| <b>Trias (Fieber, Nackensteifigkeit und veränderter Mentalstatus)</b> | 44%         | –              | 41%          | 51%         | 45%           |

Beispiel Neuroborreliose). Andererseits wird ein Patient mit rasch progredienter bakterieller Meningitis (die dann zur Meningoenzephalitis fortschreitet) aufgrund der Bewusstseinstörung den Kopfschmerz möglicherweise nicht (mehr) angeben können. In einer niederländischen Studie wiesen nur 44% der Patienten mit bakterieller Meningitis die Kombination von Fieber über 38 °C, Meningismus und einem veränderten Mentalstatus auf (Tab. 1). Letzteres ist wiederum ein Zeichen der bereits fortgeschrittenen Krankheit (Meningoenzephalitis). Eine Kombination von mindestens zwei dieser drei Elemente plus Kopfschmerzen fand sich bei 95%. Es ist dennoch wichtig darauf hinzuweisen, dass gerade bei älteren Patienten atypische Präsentationen auftreten können. Ein perakuter Beginn und ein (neuer) reduzierter oder sich rasch verschlechternder Allgemeinzustand können wichtige Hinweise für eine bakterielle Meningitis sein. Umgekehrt legt ein anhaltend guter Allgemeinzustand eine aseptische Meningitis nahe.

## Abklärungen

### Labor

Die Untersuchung der Entzündungszeichen im Blut ist ein Puzzle-Teilchen des ganzen klinischen Bildes und darf alleine nicht zu sehr gewichtet werden. So können beispielsweise Patienten mit einer «septischen Enzephalopathie» ohne Meningitis im Rahmen einer ausserhalb des ZNS lokalisierten Infektion (z.B. Pneumonie, Pyelonephritis) ebenfalls erhöhte Entzündungswerte aufweisen. Dies wird vor allem bei älteren Patienten beobachtet. Gleichzeitig schliesst der Nachweis einer anderen Infektlokalisation eine bakterielle Meningitis nicht aus. Bei der Pneumokokken-Meningitis liegt in bis zu 40% der Fälle eine Sinusitis oder Pneumonie als prädisponierender Faktor vor. Hier wird letztlich nur eine Liquoruntersuchung eine verlässliche Unterscheidung erlauben.

### Liquorpunktion und Kontraindikationen

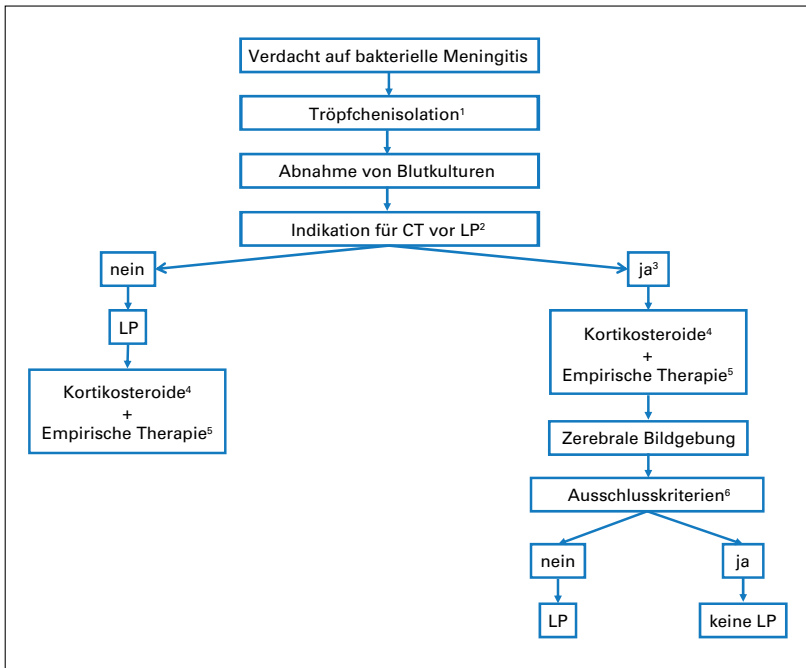
Die Diagnose einer Meningitis basiert auf dem Nachweis entzündlicher Veränderungen im Liquor cerebrospinalis. Folglich ist die Durchführung einer Liquorpunktion (LP) – auch für den Erregernachweis – unerlässlich. Dies gilt auch für die virale Meningitis, bei der die Diagnose verpasst werden kann, wenn das Symptom Kopfschmerz einer anderen Differentialdiagnose zugeordnet und die LP nicht durchgeführt wird. Somit ist die Frage nach der Indikation für eine LP tendenziell grosszügig zu beantworten. Oft stellt sich aber die Frage nach Kontraindikationen. Ein Grund für das Zuzwarten mit der LP ist die Notwendigkeit der Stabilisierung von Kreislauf oder Atmung bei Patienten mit schwerer Sepsis. Auch schwere Gerinnungsstörungen stellen eine Kontraindikation dar. Schliesslich wird immer wieder das Risiko einer Herniation, also einer Einklemmung des Hirnstamms, als mögliche Folge einer LP genannt. Damit ist die Verlagerung des Hirns bei erhöhtem intrakraniell Druck gemeint. Wie weit diese Komplikation Folge der LP ist (eine Herniation kann im Rahmen des oft rasanten Verlaufs einer bakteriellen Meningitis auch ohne LP auftreten) und wie gross diese Gefahr tatsächlich ist, bleibt unklar. Es wird dennoch empfohlen, bei Patienten mit Zeichen oder Risiken für einen deutlich erhöhten Hirndruck (Tab. 2) vor einer LP eine kraniale Bildgebung (Computertomogramm [CT]) durchzuführen und bei Nachweis einer Massenläsion, wie einem grossen intrakraniellen Abszess, subduralen Epyem oder einem generalisierten Hirnödem, auf eine LP zu verzichten (Abb. 1). Gleichzeitig ist gut belegt, dass eine Verzögerung der antibiotischen Behandlung bei einer bakteriellen Meningitis zu einer erhöhten Letalität führt. Das Warten auf die LP-Ergebnisse wie auch auf die Bildgebung tragen oft wesentlich zu dieser Verzögerung bei. Eine schwedische Studie [4] zeigte kürzlich, dass das Weglassen von zwei Indikationen für «CT vor LP» (Bewusstseinstörung und neue epileptische Anfälle) zu rascherer Diagnostik und Behandlung und somit zu einem besseren Outcome führte. Obwohl diesbezüglich mehr Studien zur Konsolidierung der Evidenz erforderlich sind, deutet diese Arbeit erneut auf die Wichtigkeit der raschen LP hin. Wenn bei einem Patienten nicht sofort eine LP durchgeführt werden kann, sollte nach Abnahme von Blutkulturen innerhalb von höchstens 60 Minuten (präferentiell höchstens 30 Minuten) nach Vorstellung eine antibiotische Therapie (plus Steroide, siehe unten) eingeleitet werden. Abbildung 1 gibt einen Vorschlag zum Ablauf der Diagnostik und Therapie wieder.

**Tabelle 2:** Indikationen für ein Schädel-Computertomogramm vor einer Lumbalpunktion.

|   |
|---|
| Vorbestehende zerebrale Massenläsion                                  |
| Fokale neurologische Zeichen (Ausnahme: isolierte Hirnnervenausfälle) |
| Neue epileptische Anfälle   |
| Schwere Immunsuppression <sup>1</sup>                                 |
| Schwere Bewusstseinsstörung («Glasgow Coma Score» ≤10)                |
| Stauungspapillen <sup>2</sup>   |

<sup>1</sup> Der Begriff der schweren Immunsuppression ist nicht genau definiert (zum Beispiel ein/eine Patient/-in mit Organtransplantat) und sollte im Kontext mit dem Risiko der Lumbalpunktion beurteilt werden.

<sup>2</sup> Bei abnehmender Übung in der direkten Fundoskopie sinkt die Sicherheit der meisten Untersucher bei der Beurteilung dieses Zeichens. Die fehlende Beurteilbarkeit der Papillen alleine ist keine Indikation für eine Bildgebung.



**Abbildung 1:** Diagnostischer und therapeutischer Algorithmus bei Verdacht einer bakteriellen Meningitis. CT = Computertomographie, LP = Liquorpunktion.

<sup>1</sup> Tröpfchenisolation für 24 Stunden nach erster Antibiotikagabe (aktiv gegen Meningokokken) oder (evtl. früher) bis Ausschluss einer invasiven Meningokokkeninfektion.  
<sup>2</sup> Siehe Tabelle 2.  
<sup>3</sup> Die Bildgebung verzögert die Antibiotikagabe und somit das Outcome. Deshalb Antibiotikagabe vor Bildgebung.  
<sup>4</sup> 12 mg Dexamethason i.v. alle 6 Stunden für 4 Tage oder bis zum Ausschluss von Pneumokokken respektive Nachweis eines anderen Erregers empfohlen.  
<sup>5</sup> Siehe Tabelle 5. Die Antibiotikagabe sollte spätestens 60 Minuten (präferentiell 30 Minuten) nach Vorstellung erfolgen.  
<sup>6</sup> Massenläsion, grosser intrakraniellen Abszess, subdurales Empyem, relevantes Hirnödem.

### Interpretation der Liquorresultate

Während bei Verdacht auf eine bakterielle Meningitis die antibiotische Therapie schon vor Vorliegen der Liquordiagnostikbefunde eingeleitet werden sollte, hängt die Indikation für deren Fortführung vom nachgewiesenen oder vermuteten Erreger ab. Die Unterscheidung zwischen einer bakteriellen und einer viralen

Meningitis ist wesentlich. Dabei erlaubt die Zusammensetzung des Liquors gewisse Rückschlüsse (Tab. 3). Dennoch können insbesondere die Anzahl und Zusammensetzung der Leukozyten im Liquor grosse Überschneidungen zwischen beiden Gruppen aufweisen. Beispielsweise kann in der Frühphase einer viralen Meningitis durch die akute Inflammation der Anteil der neutrophilen Granulozyten höher sein als jener der Lymphozyten. Im Verlauf kommt es dann zu einer Konversion. Bei einer bereits länger anbehandelten bakteriellen Meningitis kann ein vorwiegend lymphozytäres Bild vorliegen. Ein sensitiver Parameter für das Vorliegen einer bakteriellen Infektion (sofern keine Antibiotika vor der LP gegeben wurden) kann das Laktat im Liquor sein («cut-off»  $\geq 3,5$  mmol/l). Völlig normale Resultate in der Liquoranalyse kommen bei einer bakteriellen Meningitis sehr selten vor (z.B. sehr früh im Krankheitsverlauf, bei schwerer Immunsuppression oder Patienten in Aplasie).

### Mikrobiologische Diagnostik

Die Gramfärbung im Liquor hat zwar eine gute Spezifität, aber eine schlechte Sensitivität für den Erregernachweis. Während die Kultur für Bakterien (Blut und Liquor) bei fast jeder Meningitis sinnvoll ist, stellt sich hinsichtlich weiterer serologischer und virologischer Abklärungen oft die Frage nach dem vernünftigen Umfang. Angesichts der grossen Zahl möglicher Erreger können kaum alle gesucht werden. Selbst im Rahmen epidemiologischer Studien mit entsprechend breiter Diagnostik bleibt in vielen Fällen die Ätiologie unklar. Bei fehlendem Nachweis der klassischen bakteriellen Meningitiserreger sollten Borrelien (Serologie mit Bestimmung eines Liquor/Serum-Index zum Nachweis der intrathekalen Antikörperproduktion) und Lues (Serologie) wegen ihrer guten Behandelbarkeit und Verhinderung möglicher Spätfolgen gesucht werden. Sowohl HSV-2 als auch VZV können eine Meningitis

**Tabelle 3:** Typische Liquorbefunde bei Meningitis unterschiedlicher Ätiologie.

|   | Bakterielle Meningitis | Virale Meningitis        | Tuberkulöse Meningitis <sup>3</sup> | Neuroborreliose      | Kryptokokken-Meningitis            |
|---|------------------------|--------------------------|-------------------------------------|----------------------|------------------------------------|
| <b>Aussehen</b>                                   | Trüb                   | Klar                     | Variabel                            | Variabel, meist klar | Variabel                           |
| <b>Zellzahl pro µl</b>                            | 1000–10000             | 50–500                   | 50–1000                             | 50–500               | HIV pos.: 0–50<br>HIV neg.: 20–200 |
| <b>Differenzierung der Leukozyten<sup>1</sup></b> | Polynukleär            | Mononukleär <sup>2</sup> | Mononukleär <sup>4</sup>            | Mononukleär          | Mononukleär                        |
| <b>Proteine (mg/dl)</b>                           | >100                   | <100                     | >100                                | >100                 | >100                               |
| <b>Glukose-Liquor/Serum-Quotient</b>              | <0,4                   | >0,6                     | <0,5                                | >0,5                 | <0,5                               |
| <b>Laktat (mmol/l)</b>                            | >3,5                   | <3,5                     | >3,5                                | <3,5                 | Variabel                           |

<sup>1</sup> Prozentuale Mehrheit der Zellen  
<sup>2</sup> In der Frühphase kann ein polynukleäres Bild dominieren.  
<sup>3</sup> In 20% der Fälle zeigt die Chemie und Zellanalyse der tuberkulösen Meningitis ein atypisches Bild.  
<sup>4</sup> In der Frühphase kann ein polynukleäres Bild dominieren.

verursachen, doch ist der Nutzen einer antiviralen Behandlung weniger gut belegt als bei Vorliegen einer HSV-1-Enzephalitis (s. Teil 2 dieser Übersicht [1]). Da in manchen Fällen auch der Nachweis eines nicht behandelbaren Virus die Beendigung einer antibiotischen Therapie erlaubt, kann eine Diagnostik im Hinblick auf häufige Erreger wie Enteroviren (PCR im Liquor) oder FSME (Serologie) sinnvoll sein. Bei der FSME sind die Impfanamnese und der Titerverlauf zur Interpretation der Serologieresultate obligat. Für die gezielte Diagnostik können epidemiologische Informationen wie die Reiseanamnese (beispielsweise ist das Toscana-Virus im Sommer der häufigste Erreger einer Meningitis in manchen Regionen Mittel- und Südtaliens) hilfreich sein. Wenn eine Meningitis ätiologisch ungeklärt bleibt und sich der Zustand des Patienten verschlechtert, sollte die Lumbalpunktion wiederholt werden. Ebenso soll bei entsprechenden Vorerkrankungen und Risikofaktoren die Diagnostik im Hinblick auf Kryptokokken (Antigen im Liquor und Serum) und Tuberkulose (Direktpräparat, PCR und Kultur im Liquor) sowie eine Meningeosis neoplastica (Liquorzytologie) erweitert werden. Bleiben die Kulturen ohne Wachstum, was besonders nach Gabe von Antibiotika vor der Probenentnahme der Fall ist, können molekularbiologische

Methoden hilfreich sein (z.B. eubakterielle PCR: Amplifikation von bakteriellen Genombestandteilen mit anschließender Sequenzierung). Diese Methoden haben auch das Potential einer rascheren Keimidentifikation im Vergleich zur klassischen Kultur. Letztere ist aber angesichts der Möglichkeit einer Resistenztestung immer noch der diagnostische Goldstandard. Neuere schnelle Tests (z.B. multiple simultane PCR-Tests direkt aus dem entnommenen Liquormaterial) werden bereits in einigen Kliniken angewendet. In verschiedenen Studien haben diese Tests eine gute diagnostische Performance bewiesen. Somit haben sie das Potential – da dadurch rasch von der empirischen auf die gezielte Therapie gewechselt oder die antibiotische/antivirale Therapie gestoppt werden kann – eine Hilfe zu sein, unnötige Therapie zu reduzieren. Klinische Studien diesbezüglich fehlen jedoch. Des Weiteren ersetzen diese Tests nicht die obligate Kultur der Liquorprobe. Ein Vorschlag zu diagnostischen Überlegungen ist in Tabelle 4 wiedergegeben.

## Antibiotika und Therapiedauer

Die rasch zu beginnende *empirische* Behandlung bei bakterieller Meningitis richtet sich gegen deren häufigste Erreger, die wiederum vom Alter und prädisponierenden Erkrankungen abhängig sind. Grundlage der Therapie beim Erwachsenen stellt im Hinblick auf Pneumokokken und Meningokokken der Einsatz eines Cephalosporins der dritten Generation dar (Ceftriaxon). Je nach lokaler Epidemiologie wird zur Behandlung von «ceftriaxone-non-susceptible» Pneumokokken die zusätzliche Gabe von Vancomycin oder Rifampicin empfohlen. In der Schweiz beträgt der Anteil von «ceftriaxone-non-susceptible» Pneumokokken ca. 2% [5]. Bei Patienten mit Risikofaktoren, wie zum Beispiel Alter über 50 Jahre, Schwangerschaft, Immunsuppression (medikamentös oder durch Diabetes oder Alkoholkrankheit) oder einer Tumorerkrankung, wird die zusätzliche empirische Therapie gegen Listerien (*L. monocytogenes*) empfohlen (Tab. 5 und 6). Bei einer bakteriellen Meningitis nach einem offenen Schädel-Hirn-Trauma, nach einem neurochirurgischen Eingriff oder bei nosokomialen Fällen sollte – je nach lokaler Epidemiologie und Resistenzlage – die empirische Therapie auch aktiv gegen (methicillin-resistenten) *Staphylococcus aureus* und gramnegative Bakterien inklusive *Pseudomonas* spp. sein. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die empfohlene empirische Antibiotikatherapie bei Erwachsenen. Je nach Erregernachweis kann die Behandlung im Verlauf angepasst werden (*gezielte Therapie*). Die empfohlene Therapiedauer ist ab-

**Tabelle 4:** Häufige Blut- und Liquordiagnostik bei Meningitis/Meningoenzephalitis.

| Material  | Analyse  | Indikation/Verdacht                                    |
|---|--|--|
| Blut  | Blutkulturen   | Obligat, v.a. bei Verdacht auf bakterielle Meningitis. |
| Serum   | HIV-Test   | Empfohlen  |
|   | FSME-Serologie   | Impfanamnese obligat                                   |
|   | Borrelien-Serologie  | Case definition <sup>1</sup>                           |
|   | <i>Cryptococcus</i> -Antigen                                   | Immunsuppression/<br>Reiseanamnese                     |
|   | Lues-Serologie   | Expositionsanamnese/Klinik <sup>2</sup>                |
| Liquor  | Eröffnungsdruck  | Obligat  |
|   | Zellzahl und Differenzierung der Leukozyten                    | Obligat  |
|   | Glukose <sup>3</sup> , Proteine, Laktat                        | Obligat  |
|   | Grampräparat, Pneumokokken-Antigen, bakterielle und Pilzkultur | Obligat, v.a. bei Verdacht auf bakterielle Meningitis. |
|   | Mykobakterien-Kultur <sup>4</sup> (ev. Auramin-Färbung)        | Verdacht auf Tuberkulose                               |
|   | <i>Cryptococcus</i> -Antigen                                   | Immunsuppression/<br>Reiseanamnese                     |
|   | Liquor/Serum-Index   | Borrelien/Lues <sup>2</sup>                            |
| PCR für Virennachweis (HSV-1/-2, VZV, EBV, Enteroviren) | HSV empfohlen, andere Viren gemäss Klinik                      |  |
| Zytologie   | Je nach Grunderkrankung  |  |

<sup>1</sup> Wir empfehlen die Anwendung der klinischen Falldefinitionen vor Labordiagnostik [13].

<sup>2</sup> Die Diagnostik der Syphilis siehe [14].

<sup>3</sup> Gleichzeitige Bestimmung der Glukose im Serum (Liquor/Serum-Ratio, siehe Tabelle 3).

<sup>4</sup> Zur adäquaten Diagnostik der Tuberkulose sind – zusätzlich zur Routinediagnostik – 10 ml Liquor notwendig. Im Kühlschranks gelagerter Liquor (Reserveröhrchen) ist für die Diagnostik der Tuberkulose ungeeignet.

HIV = Humanes Immundefizienz-Virus, FSME = Frühsommer-Meningoenzephalitis, HSV = Herpes-simplex-Virus, VZV = Varizella-Zoster-Virus, EBV = Epstein-Barr-Virus.

**Tabelle 5:** Empirische intravenöse Antibiotikatherapie der ambulant erworbenen bakteriellen Meningitis beim Erwachsenen (adaptiert nach [2]).

| Alter   | Empfohlene Therapie <sup>1</sup>  | Alternative Therapie <sup>2</sup>   |
|---|---|---|
| >18 und <50   | Ceftriaxon 2 g alle 12 h<br>oder 4 g alle 24 h<br>(+ <sup>3</sup><br>Vancomycin<br>15–20 mg/kg KG alle 12 h)                                  | Vancomycin 15–20 mg/kg KG<br>alle 12 h<br>+<br>Moxifloxacin 400 mg alle 24 h  |
| Bei Risikofaktoren<br>für Listerien <sup>4</sup><br>oder<br>≥50 | Ceftriaxon 2 g alle 12 h<br>oder 4 g alle 24 h<br>(+ <sup>3</sup><br>Vancomycin<br>15–20 mg/kg KG alle 12 h)<br>+<br>Amoxicillin 2 g alle 4 h | Vancomycin 15–20 mg/kg KG<br>alle 12 h<br>+<br>Moxifloxacin 400 mg alle 24 h<br>+<br>Trimethoprim-Sulfamethoxazol<br>2x DS <sup>5</sup> alle 8 h i.v. oder p.o. |

<sup>1</sup> Dosisempfehlungen gelten für normalgewichtige Erwachsene ohne eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion. Empirische Therapie für maximal 48h, dann Reevaluation der Therapie und Dosis.

<sup>2</sup> Alternative Therapie nur bei schwerer Penicillin-Allergie (zum Beispiel Anaphylaxie).

<sup>3</sup> In der Schweiz beträgt der Anteil von «ceftriaxone-non-susceptible» invasiven Pneumokokken ca. 2% [5]. Die Indikation von zusätzlichem Vancomycin richtet sich nach der Resistenzepidemiologie. Alternativ zu Vancomycin ist auch Rifampicin (300 mg alle 12 h) möglich.

<sup>4</sup> Diabetes mellitus, Immunsuppression, Neoplasie, Alkoholkrankheit.

<sup>5</sup> DS, «double strength», 800/160 mg (Kalium und Kreatinin monitorisieren).

**Tabelle 6:** Gezielte Antibiotikatherapie und empfohlene Therapiedauer für die häufigsten Erreger der bakteriellen Meningitis beim Erwachsenen.

| Erreger  | Therapie und Dosis <sup>1</sup>                                    | Therapiedauer |
|--|--|---------------|
| <i>S. pneumoniae</i>   | Ceftriaxon 2 g alle 24 h<br>oder<br>Penicillin G 3 Mio IU alle 4 h | 10–14 Tage    |
| <i>N. meningitidis</i>   | Ceftriaxon 2 g alle 24 h   | 7 Tage        |
| <i>L. monocytogenes</i>  | Amoxicillin 2 g alle 4 h   | 21 Tage       |
| <i>H. influenzae</i><br>Beta-Lactamase negativ<br>Beta-Lactamase positiv | Amoxicillin 2 g alle 4 h<br>Ceftriaxon 2 g alle 24 h               | 7–10 Tage     |

<sup>1</sup> Dosisempfehlungen gelten für normalgewichtige Erwachsene ohne eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion.

hängig vom Keim und reicht von sieben Tagen bei Meningokokken über 14 Tage bei Pneumokokken oder fehlendem Keimnachweis bis zu 21 Tagen bei Listerien (Tab. 6). Diese Empfehlungen beruhen oft auf einem Expertenkonsensus und Studien mit geringem Evidenzlevel. Im praktischen Alltag sind bei einem einzelnen Patienten Abweichungen von dieser Empfehlung (z.B. Kürzung der Therapiedauer) – basierend auf dem klinischen Ansprechen – möglich. Diese Aussage wird bewusst auch im Hinblick auf die Reduktion des Antibiotikaverbrauches getätigt.

### Tröpfchenisolation, Meningokokken und Postexpositionsprophylaxe, Meldepflicht

Beim Verdacht auf eine Meningitis sollte sofort eine Tröpfchenisolation für 24 Stunden (gerechnet ab erster Antibiotikagabe) durchgeführt werden. Diese Massnahme dient zur Verhinderung von potentiellen Meningokokkenübertragungen.

Die Indikation für eine Postexpositionsprophylaxe kann erst *nach* Vorliegen von ersten mikrobiologi-

schen Resultaten und gleichzeitiger Evaluation der Falldefinition für invasive Meningokokkeninfektionen festgelegt werden. So wird zwischen einem sicheren Fall, wahrscheinlichen Fall und Verdachtsfall unterschieden. Die Falldefinitionen sind im Bulletin des BAG wiedergegeben [6]. Die Prophylaxe soll möglichst innerhalb von 48 Stunden bis spätestens zehn Tage nach Diagnose des primären Falles eingenommen werden. Hierbei sind die Enge des Kontaktes sowie die Falldefinition wichtig. Sofern nicht Schulklassen, Kinderkrippen oder ähnliche Gruppierungen betroffen sind, gilt die Indikation nur für sogenannte «enge» Kontaktpersonen. Als enge Kontaktpersonen von Fällen gelten Familienmitglieder und Personen, die während der zehn Tage vor der Diagnose und bis 24 Stunden nach Behandlungsbeginn im gleichen Haushalt gelebt haben, im gleichen Zimmer geschlafen haben oder Nasen- oder Rachensekret des Erkrankten direkt ausgesetzt waren (intime Küsse, Reanimation oder Intubation ohne Maske). Die Therapieempfehlungen für die Postexpositionsprophylaxe sind im Bulletin des BAG wiedergegeben [7]. Invasive Meningokokkeninfektionen müssen dem BAG gemeldet werden [7].

### Die Steroidfrage

Da man annimmt, dass ein wesentlicher Teil der neuronalen Schäden im Rahmen einer bakteriellen Meningitis durch von der körpereigenen Abwehr selbst produzierte Entzündungsmediatoren verursacht werden, wurde wiederholt der Nutzen einer zusätzlichen antiinflammatorischen Behandlung mit Kortikosteroiden untersucht. Die Resultate der einzelnen Studien sind dabei zum Teil widersprüchlich. Die bisherige kumulative Evidenz deutet darauf hin, dass Steroide ausschliesslich bei einer durch Pneumokokken verursachten Meningitis die Mortalität reduzieren. Deshalb wird ihr empirischer Einsatz für vier Tage (10–12 mg Dexamethason i.v. alle sechs Stunden) oder bis zum Nachweis eines anderen Erregers empfohlen. Dabei soll gemäss Richtlinien die erste Applikation des Steroids unmittelbar vor oder mit der ersten Antibiotikagabe erfolgen (Abb. 1). Gemäss Expertenmeinungen können die Steroide auch bis zu maximal vier Stunden nach Antibiotikaapplikation gegeben werden. Die Diskussion um die Notwendigkeit und den optimalen Zeitpunkt der Steroidgabe sollte auf der Notfallstation den Beginn der Antibiotikatherapie auf keinen Fall verzögern.

### Komplikationen in der Akutphase

Seltene Komplikationen wie Hirnabszesse, progressives Hirnödem trotz medikamentöser Therapie oder Hydro-

Korrespondenz:  
 PD Dr. med. P. Sendi  
 Facharzt für Innere Medizin  
 und Infektiologie  
 Klinik für Infektiologie  
 & Spitalhygiene  
 Universitätsspital Basel  
 CH-4031 Basel  
 parham.sendi[at]usb.ch  
 sowie  
 Institut für Infektions-  
 krankheiten  
 Universität Bern  
 CH-3010 Bern  
 parham.sendi[at]  
 ifik.unibe.ch

zephalus bedürfen oft einer neurochirurgischen Behandlung. Bei einer erneuten Verschlechterung im Verlauf ist an ein epileptisches Geschehen und die Notwendigkeit einer anfallsunterdrückenden Therapie zu denken. Bei neuen fokal-neurologischen Defiziten müssen vaskuläre Komplikation wie ein ischämischer Hirnschlag oder eine septische Sinusvenenthrombose evaluiert werden. Auch bei Patienten mit schweren Verläufen und rascher Entwicklung eines Komats ist eine gute Erholung nicht selten, weshalb eine aggressive intensivmedizinische Behandlung in vielen Fällen notwendig ist. Diese sollte an einem Zentrum mit der Möglichkeit von EEG-Ableitungen und Hirndruckmonitoring erfolgen, um entsprechende Komplikationen gezielt und rasch behandeln zu können.

## Nachbehandlung – Rehabilitation

Während Diagnostik und Therapie der Meningitis vorwiegend im Spital tätige Ärztinnen und Ärzte betreffen, werden die Langzeitfolgen der Erkrankung, die bei 30–50% der Überlebenden (vor allem nach Pneumokokkenmeningitis) auftreten, auch nachbehandelnde Kolleginnen und Kollegen in der Praxis oder in einem

Rehabilitationszentrum beschäftigen. Ein sich oft erst nach einigen Monaten manifestierender Gehörverlust sollte gezielt gesucht werden. Gerade bei jüngeren Patienten kann der Einsatz eines Cochleaimplantats hilfreich sein. Auch neuropsychologische Defizite werden nach einer Meningitis/Meningoenzephalitis relativ häufig beschrieben. Weitere mögliche Folgen sind fokale neurologische Ausfälle oder eine Epilepsie.

### Verdankung

Wir danken Frau Dr. med. Mirjam de Roche und Herrn Dr. med. Niccolo Buetti für die kritische Durchsicht des Manuskripts und hilfreichen Anregungen.

### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

### Empfohlene Literatur

- Tröpfchenisolation, Meningokokken und Postexpositionsprophylaxe → <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/themen/mensch-gesundheit/uebertragbare-krankheiten/infektionskrankheiten-a-z/meningokokken-erkrankungen.html>
- Meldeformulare → <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/themen/mensch-gesundheit/uebertragbare-krankheiten/meldesysteme-infektionskrankheiten/meldepflichtige-ik/meldeformulare.html>
- McGill F, Heyderman RS, Panagiotou S, Tunkel AR, Solomon T. Acute bacterial meningitis in adults. *Lancet*. 2016 Jun 2. pii: S0140-6736(16)30654-7.
- van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol. Infect.* 2016; 22 Suppl 3:S37–62.
- McGill F, Heyderman RS, Michael BD, Defres S, Beeching NJ, Borrow R, et al. The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. *J. Infect.* 2016; 72(4):405–38.
- Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, van de Beek D. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. *Lancet*. 2012;380(9854):1684–92.

### Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

## Das Wichtigste für die Praxis

- Die bakterielle Meningitis ist ein medizinischer Notfall, bei dem es vor allem auf den raschen Beginn einer antibiotischen Therapie ankommt.
- Die Abnahme einer Blutkultur und die Lumbalpunktion zur Liquorgewinnung sind die wichtigsten diagnostischen Massnahmen und sollten rasch erfolgen.
- Viele Überlebende einer bakteriellen Meningitis haben Langzeitfolgen, besonders Gehörverlust oder kognitive Einschränkungen, nach denen man gezielt suchen sollte.

## Literatur

- 1 von Arx S, Stephen L. Leib SL, Mathias Sturzenegger M, Parham Sendi P. Infektionen des zentralen Nervensystems – Teil 2: Enzephalitis bei Erwachsenen. *Swiss Med Forum*. 2017;17(23); in press.
- 2 van de Beek D, Cabellos C, Dzapova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol. Infect.* 2016; 22 Suppl 3:S37–62.
- 3 bag.admin.ch [homepage on the Internet]. Bundesamt für Gesundheit, Schweizerischer Impfplan [updated 2017 February 2; cited 2017 May 5]. Available from: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/themen/mensch-gesundheit/uebertragbare-krankheiten/impfungen-prophylaxe/informationen-rund-ums-impfen/schweizerischer-impfplan.html>
- 4 Glimåker M, Johansson B, Grindborg Ö, Bottai M, Lindquist L, Sjölin J. Adult bacterial meningitis: earlier treatment and improved outcome following guideline revision promoting prompt lumbar puncture. *Clin. Infect. Dis.* 2015;60(8):1162–9.
- 5 Hauser C, Kronenberg A, Allemann A, Mühlemann K, Hilty M. Serotype/serogroup-specific antibiotic non-susceptibility of invasive and non-invasive *Streptococcus pneumoniae*, Switzerland, 2004 to 2014. *Euro Surveill.* 2016; 21(21). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.21.30239.
- 6 BAG Bulletin 2001; 46: 893–901. Prävention von invasiven Meningokokkeninfektionen, [cited 2017 May 5]. <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/themen/mensch-gesundheit/uebertragbare-krankheiten/infektionskrankheiten-a-z/meningokokken-erkrankungen.html>
- 7 bag.admin.ch [homepage on the Internet]. Bundesamt für Gesundheit, Meldeformulare [cited 2017 May 5]. <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/themen/mensch-gesundheit/uebertragbare-krankheiten/meldesysteme-infektionskrankheiten/meldepflichtige-ik/meldeformulare.html>
- 8 van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2004;351(18):1849–59.
- 9 Dauchy FA, Gruson D, Chêne G, Viot J, Bebear C, Maugein J, Bézian MC, Dutronc H, Dupon M. Prognostic factors in adult community-acquired bacterial meningitis: a 4-year retrospective study. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2007; 26(10):743–6.
- 10 Domingo P, Pomar V, Benito N, Coll P. The changing pattern of bacterial meningitis in adult patients at a large tertiary university hospital in Barcelona, Spain (1982-2010). *J. Infect.* 2013;66(2):147-54.
- 11 Sigurdardóttir B, Björnsson OM, Jónsdóttir KE, Erlendsdóttir H, Gudmundsson S. Acute bacterial meningitis in adults. A 20-year overview. *Arch. Intern. Med.* 1997;157(4):425-30.
- 12 Bodilsen J, Dalager-Pedersen M, Schönheyder HC, Nielsen H. Dexamethasone treatment and prognostic factors in community-acquired bacterial meningitis: a Danish retrospective population-based cohort study. *Scand. J. Infect. Dis.* 2014;46(6):418–25.
- 13 Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A, et al. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin. Microbiol. Infect.* 2011; 17(1):69–79.
- 14 Itin P, Bosshard PP, Toutous Trellu L, Schmidt AJ, Vernazza P, Tarr P, et al. Syphilis: Diagnostik und Behandlung. *Schweiz. Med. Forum.* 2015;15(19):459–465.