

Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Bakterielle Meningitis

Zusammenfassung

Dies ist das 13. Kapitel der von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) herausgegebenen S2k Leitlinie „Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018“ in der 2. aktualisierten Fassung.

Die bakterielle Meningitis ist eine lebensbedrohliche Infektionskrankheit mit hohen Mortalitäts- und Invaliditätsraten, die den sofortigen Beginn einer antimikrobiellen Behandlung erfordert, um diese Raten zu senken.

Pramod M. Shah¹
Reinhard Brodt²
Thomas A. Wichelhaus³
Roland Nau⁴

1 Frankfurt am Main, Deutschland

2 Med. Klinik II / Infektiologie, Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Deutschland

3 Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Frankfurt, Deutschland

4 Geriatisches Zentrum, Evangelisches Krankenhaus Göttingen-Weende, Göttingen, Deutschland

Einleitung

Die akute bakterielle Meningitis (Hirnhautentzündung) ist gekennzeichnet durch die klinischen Leitsymptome Fieber, Kopfschmerzen und meningitische Reizerscheinungen (Meningismus). Darüber hinaus können Verwirrheitszustände, Vigilanzstörungen oder ein Koma das klinische Bild bestimmen [1], [2]. Die akute bakterielle Meningitis ist von der Virusmeningitis abzugrenzen. Häufigste Erreger der akuten, außerhalb des Krankenhauses erworbenen bakteriellen Meningitis sind Meningokokken und Pneumokokken. Seltener sind *Haemophilus influenzae*, Listerien und *Mycobacterium tuberculosis*. Nach Infektionsepidemiologischem Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2014 wurden 275 Fälle von Meningokokken-Meningitis in Deutschland (Inzidenz 0,3 pro 100.000) gemeldet [3]. Davon gehörten 71,3% der Serogruppe B, 17,1% der Serogruppe C, 7,5% der Serogruppe Y und 4,2% der Serogruppe W an. Daten aus Deutschland zur Inzidenz der Meningitis durch Pneumokokken oder Listerien liegen nicht vor. Österreich meldete in 2013 für Pneumokokken eine Inzidenz von 0,42/100.000 und für Meningokokken eine Inzidenz von 0,71/100.000 (<http://www.ages.at/>). Das Erregerspektrum ist altersabhängig.

In besonderen Situationen (post-operativ, Liquordrainage-assoziiert und bei Immunsupprimierten) können auch andere Erreger wie Staphylokokken, Enterobakterien und Pseudomonaden bakterielle Meningitiden verursachen. Die von kraniofazialen Infektionen fortgeleitete Meningitis wird vorwiegend von Pneumokokken und anderen Streptokokken verursacht. Auch kann es im Rahmen von anderen septisch verlaufenden Infektionskrankheiten zu einer fakultativen Organmanifestation im ZNS kommen, die vor allem bei einer Leptospirose oder *Borrelia burgdorferi*-Infektion beobachtet wird. Das subakute bzw. chronische meningitische Syndrom wird insbesondere durch Mykobakterien, *Candida*-Arten, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis* und *Treponema pallidum* hervorgerufen. Unter schwerer Immunsuppression ist mit einem atypischen Verlauf der Meningitis zu rechnen.

Diagnostik

Bei allen Patienten sollen Blutkulturen entnommen werden. Je nach Lokalisation von Begleitinfektionen ist zusätzlich die Gewinnung eines Rachenabstrichs, von Bronchialsekret, Urin oder eines Wundabstrichs erforderlich.

Tabelle 1: Kalkulierte Antibiotika-Therapie der bakteriellen Meningitis bei Erwachsenen. Die Empfehlungen der S2k-Leitlinie zur Therapie der Tuberkulose durch das Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. sind zu beachten.

Bakterielle Meningitis	Erregerspektrum	Antibiotika-Therapie	Therapiedauer	EG
Ambulant erworben	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> Listerien <i>Haemophilus influenzae</i>	Cefotaxim 3x 2 g oder Ceftriaxon 2x 2 g + Ampicillin 3x 5 g	≥7 Tage bei <i>N. meningitidis</i> ≥10 Tage bei anderen Erregern	A
Nosokomial erworben (postoperativ) / Shuntinfektion	Enterobakterien <i>Pseudomonas</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp.	Vancomycin 2x 1 g + Meropenem 3x 2 g oder Vancomycin 2x 1 g + Ceftazidim 3x 2 g (+ 3x 0,5 g Metronidazol bei operativem Zugang durch Schleimhäute)	>10 Tage	C
Tuberkulöse Meningitis Dosierungen, siehe Tabelle 4	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> -Komplex	Isoniazid + Rifampicin + Pyrazinamid* + Streptomycin oder Amikacin oder Ethambutol	2 Monate 4-fach-Therapie, dann 10 Monate 2-fach-Therapie (Isoniazid + Rifampicin) bei voll empfindlichem Erreger	C

EG: Empfehlungsgrad

* Pyrazinamid ist nur als oral applizierbare Formulierung verfügbar. Die Penetration in den Liquor wird jedoch als ausreichend angesehen.

Die diagnostische Sicherung der bakteriellen Meningitis gelingt mit Hilfe der Lumbalpunktion und der Untersuchung des Liquor cerebrospinalis. Typisch ist eine granulozytäre Pleozytose über 1.000 Zellen/ μ l, ein Liquor-Eiweiß über 100 mg/dl, ein Liquor-Laktat über 3,5 mmol/l, sowie ein Liquor-Serum-Glucose-Quotient unter 0,3. Die Methylenblau-Färbung und die Gram-Färbung des Liquor-sediments können orientierende Hinweise geben (gramnegative Stäbchen oder Kokken, grampositive Stäbchen oder Kokken). Zur ergänzenden Diagnostik haben sich Antigennachweisverfahren aus dem Liquor und Urin, die PCR aus dem Liquor (insbesondere bei Verdacht auf tuberkulöse Meningitis bzw. zum Nachweis/Ausschluss viraler ZNS-Infektionen), CRP/PCT-Bestimmung im Serum und Differential-Blutbild bewährt [4]. Bei subakuten Meningitiden und Enzephalitiden, insbesondere bei der Neuroborreliose, ist der Nachweis der Erreger-spezifischen Antikörpersynthese im ZNS mittels Bestimmung des Liquor/Serum-Antikörperindex von großer Bedeutung [5].

Bei schwer bewusstseinsgestörten Patienten, Patienten mit fokal-neurologischem Defizit (z.B. Hemiparese), Patienten mit epileptischen Anfällen innerhalb der letzten Tage oder immunsupprimierten Patienten, bei denen der dringende Verdacht auf eine bakterielle Meningitis besteht, soll sofort nach der Blutentnahme (für das Anlegen einer Blutkultur) die Initialtherapie mit parenteralen Antibiotika und Dexamethason eingeleitet werden. Anschließend werden ein Schädel-Computertomogramm und – wenn der CT-Befund nicht dagegen spricht – eine Liquorpunktion durchgeführt [6]. Eine schwedische Studie deutet darauf hin, dass auch bei Patienten mit Bewusstseinsstörung ohne vorherige zerebrale Bildgebung Liquor zur Sicherung der Ätiologie entnommen werden kann. Die hierdurch erzielte Verkürzung des Intervalls zwischen

Aufnahme und erster Antibiotika-Dosis scheint die Gefahr einer Herniation durch die Liquorentnahme mehr als aufzuwiegen [7].

Therapie

Der verzögerte Beginn der Antibiotika-Therapie ist mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet [8], [9]. Aufgrund des Erregerspektrums der ambulant erworbenen bakteriellen Meningitis soll eine kalkulierte Initialtherapie (Tabelle 1) mit einem Cephalosporin der Gruppe 3a in Kombination mit Ampicillin (Wirkung auf Listerien) eingeleitet werden [10]. Bei nosokomialer bakterieller Meningitis und bei infizierten Liquordrainagen besteht die Initialtherapie aus Vancomycin plus Meropenem oder Vancomycin plus Ceftazidim. Kann ein Erreger nachgewiesen werden, wird gezielt nach dem Ergebnis der mikrobiologischen Untersuchung weiterbehandelt (Tabelle 2). Infizierte Liquordrainagen müssen in der Regel entfernt und durch eine externe Liquorableitung ersetzt werden. Die Behandlungsdauer bei unbekanntem Erreger und einer Meningitis durch *Haemophilus influenzae* oder *Streptococcus pneumoniae* soll nicht weniger als zehn Tage und bei der Meningokokken-Meningitis nicht weniger als sieben Tage betragen. Bei Patienten mit einer durch Listerien, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* oder Enterobakterien verursachten Meningitis dauert die Antibiotika-Therapie 3 Wochen.

Fieber oder eine Zunahme der Pleozytose im sterilen Liquor allein sind kein Grund für eine Therapieverlängerung. Eine Abschlusspunktion am oder nach Ende der Behandlung ist bei komplikationslosem Verlauf nicht erforderlich. Bei Erregern mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika kann eine intraventriculäre Antibiotika-Thera-

Tabelle 2: Gezielte Antibiotika-Therapie der bakteriellen Meningitis bei Erwachsenen [nach Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (<http://www.dgn.org>)]

Bakterieller Erreger	Üblicherweise wirksame Antibiotika ¹	EG
<i>N. meningitidis</i>	Penicillin G, Ceftriaxon (oder Cefotaxim), Ampicillin, Rifampicin ²	A
<i>S. pneumoniae</i> , Penicillin-empfindlich	Penicillin G, Ceftriaxon (oder Cefotaxim)	A
<i>S. pneumoniae</i> , Penicillin-resistent (MHK >0,06 mg/l)	Cefotaxim (oder Ceftriaxon) + Vancomycin <i>oder</i> Cefotaxim (oder Ceftriaxon) + Rifampicin, Meropenem, Cefepim	
<i>H. influenzae</i>	Ceftriaxon (oder Cefotaxim), Ampicillin	A
Gruppe B Streptokokken (<i>S. agalactiae</i>)	Penicillin G, Ceftriaxon, Ampicillin, Vancomycin	A
Gramnegative Enterobacteriaceae (z.B. <i>Klebsiella</i> spp., <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> spp.)	Ceftriaxon (oder Cefotaxim), Cefepim, Meropenem	A
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidim, Meropenem, Cefepim, ggf. jeweils in Kombination mit Fosfomycin Colistin (nur bei nachgewiesener Multiresistenz)	A C
<i>Staphylococcus</i> spp. (Methicillin-empfindlich)	Cefazolin, Flucloxacillin, ggf. Vancomycin jeweils ggf. in Kombination mit Fosfomycin oder Rifampicin, Linezolid	C
<i>Staphylococcus</i> spp. (Methicillin-resistent)	Vancomycin in Kombination mit Fosfomycin oder Rifampicin, Linezolid ³	C
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicillin (+ Gentamicin), Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Meropenem	C
<i>Bacteroides fragilis</i>	Metronidazol, Meropenem, Clindamycin	C
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> -Komplex Dosierungen, siehe Tabelle 4	Behandlungsbeginn mit Vierfach-Kombination: Isoniazid + Rifampicin + Pyrazinamid + Streptomycin (oder Amikacin oder Ethambutol) Alternativen bei Unverträglichkeit und/oder Resistenz sind in Tabelle 3 aufgeführt.	C

EG: Empfehlungsgrad

¹ Die Wahl des Antibiotikums richtet sich nach dem Ergebnis der Empfindlichkeitstestung (Antibiogramm).² Antibiotikum wegen der Gefahr einer raschen Resistenzentwicklung nicht in Monotherapie geben³ Linezolid hat ein dem Vancomycin ähnliches Wirkungsspektrum und ist gut liquorgängig. Es gibt mittlerweile mehrere Berichte über den Einsatz von Linezolid bei Staphylokokken-Infektionen des Zentralnervensystems [23], [27], [28]. Linezolid soll nicht als First-line-Präparat gegeben werden.

Tagesdosen (Dosierungsintervall der Einzeldosen) intravenös: Penicillin G 20–30 Mio IU/d (4–6x 5 Mio IU/d); Ampicillin 12–16 g/d (3–4x 4 g oder 6x 2 g); Cefotaxim 6–12 g/d (3x 2–4 g/d); Ceftriaxon 4 g/d (2x 2 g); Ceftazidim 6 g/d (3x 2 g); Meropenem 6 g/d (3x 2 g); Gentamicin 3–6 mg/kg/d in Einzeldosis, Fosfomycin 15 g/d (3x 5 g); Rifampicin 600 mg/d (1x 600 mg); Vancomycin 2 g/d (2x 1 g oder 4x 0,5 g); Linezolid 1.200 mg/d (2x 600 mg); Metronidazol 1,5 g/d (3x 0,5 g).

Die angegebenen Dosierungen beziehen sich auf einen normalgewichtigen Erwachsenen. Bei Funktionsstörungen von Niere oder Leber müssen diese Dosierungsempfehlungen je nach Medikament modifiziert werden.

Tabelle 3: Intraventriculäre Antibiotika-Therapie (in der Regel gleichzeitige systemische Therapie erforderlich)

Antibiotikum	Dosis	Wichtige unerwünschte Wirkungen	EG
Gentamicin	5 mg alle 24 h	(vorübergehender) Hörverlust, epileptische Anfälle, aseptische Meningitis, Eosinophilie im Liquor	C
Tobramycin	5 mg alle 24 h	Ähnlich wie Gentamicin	C
Amikacin	10 mg alle 24 h	Hörstörungen	C
Vancomycin	20 mg alle 24 h	Hörverlust	C
Colistimethat-Natrium	1. Tag 50.000 (–250.000) IU, Erhaltungsdosis 10.000 (–125.000 IU) Therapiedauer bis zum negativen Erregernachweis aus dem Liquor	Meningeale Reizung, bei hohen Dosen epileptische Anfälle, Appetitlosigkeit, Erregbarkeit, Eosinophilie, Ödeme, Schmerzen	C
Amphotericin B	0,1–0,5 mg alle 24 h	Tinnitus, Fieber, Schüttelfrost, Parkinson-Syndrom	C

EG: Empfehlungsgrad

pie notwendig werden, um die Erreger aus dem ZNS zu eliminieren. Derzeit ist in Deutschland kein Präparat für die intraventriculäre Applikation zugelassen und randomisierte Studien, die eine Verbesserung des Behandlungsergebnisses durch intraventriculäre Therapie belegen könnten, fehlen. Bei der intraventriculären Antibiotika-

Gabe handelt es sich somit um einen Heilversuch. Antibiotika, bei denen die intraventriculäre Anwendung aufgrund eines geringen Übertritts auch bei hoch entzündlichen Meningen in den Liquor und hoher systemischer Toxizität Sinn macht und für die Erfahrungsberichte publiziert wurden, sind in Tabelle 3 aufgeführt [11]. Die

Tabelle 4: Tuberkulose-Meningitis: Dosierungsempfehlungen nach nationalen und internationalen Leitlinien. Da bei Unverträglichkeit oder Resistenz von Standardsubstanzen der Tuberkulosetherapie jeweils eine Kombinationstherapie mit 4 wirksamen Tuberkulosemitteln durchgeführt werden sollte, müssen ggf. neben einer parenteralen Gabe auch ausschließlich oral verfügbare Mittel wie (PZA, PAS, Bedaquilin, Delamanid) mit appliziert werden. Diese sind deshalb in der Tabelle mit aufgeführt.

Substanz	Applikation	Liquor-Penetration (entzündlich)	Dosis (mg/kg KG) ¹	Dosisbereich (mg/kg KG) ¹	Maximal-Dosis (mg) ¹
Isoniazid	i.v. oral	gut (+++) 90–95% von Plasmaspiegel	5	4–6	300
Isoniazid (Hochdosis)	i.v. oral	gut (+++) 90–95% von Plasmaspiegel	10	5–10	600
Rifampicin	i.v. oral	Schlecht (+) 5–20% von Plasmaspiegel	10	8–12	600
Pyrazinamid	oral	gut (+++) wie Plasmaspiegel	25	20–30	2.500
Ethambutol	i.v. oral	mäßig (++) 10–50% von Plasmaspiegel	15	15–25	1.600
Amikacin	i.v.	mäßig (++) 25% von Plasmaspiegel	15	15–20	1.000
Ethionamid oder Protionamid (ohne INH)	i.v. oral	gut (+++) wie Plasmaspiegel	15	15	1.000
Paraaminosalicylsäure	i.v.	Schlecht (+) max.10% von Plasmaspiegel	150	150–200	1x 16.000
Paraaminosalicylsäure	oral	Schlecht (+) max.10% von Plasmaspiegel	200	150–200	3x 4.000
Cycloserin oder Terizidon	oral	gut (+++) wie Plasmaspiegel	15	10–15	1.000
Levofloxacin ²	i.v. oral	mäßig (++) 60–80% von Plasmaspiegel	15	10–20	1.000
Moxifloxacin ²	i.v. oral	mäßig (++) 70–80% von Plasmaspiegel	2,5–5	2,5–10	400
Linezolid	i.v. oral	gut (+++) >80–100% von Plasmaspiegel	10	5–10	600
Meropenem (stets in Kombination mit Clavulansäure 2–3x 125 mg [verfügbar als Amoxicillin/Clavulansäure])	i.v. (oral)	mäßig (++) ca. 50% von Plasmaspiegel	40	40–80	2x 2.000
Delamanid	oral	nicht bekannt	nur Fixdosis	nur Fixdosis	2x 100
Bedaquilin ³	oral	vermutlich gering!	nur Fixdosis	nur Fixdosis	200/100

¹ Entspricht einmaliger Dosis pro Tag. Sofern mehrmalige Dosierungen pro Tag indiziert sind – (Verträglichkeit) siehe unter Maximaldosis.

² Internationale Empfehlungen berücksichtigen nicht ca. 30%ige Reduktion der Plasmaspiegel bei gleichzeitiger Applikation von Rifampicin-Derivaten!

³ Unterschiedliche Loading- und Erhaltungsdosis sowie besondere Dosierungszeiträume beachten!
Loading-Dose (Woche 1–2): 400 mg einmal täglich, Erhaltungsdosis (Woche 3–24): 200 mg dreimal pro Woche.

Quellen: [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35]

Steuerung der intrathekalen Behandlung durch Messung der Liquorkonzentrationen erscheint sinnvoll [12].

In einer Cochrane-Analyse von 25 Studien zum Einsatz von Kortikosteroiden bei bakterieller Meningitis fand sich in Ländern mit hohem medizinischen Standard (Diagnostik und Therapie) eine signifikante Reduktion der Letalität, wenn Pneumokokken die Erreger waren (RR 0,84, 95% KI 0,72–0,98), nicht aber bei der *Haemophilus influenzae*- oder *Neisseria meningitidis*-Meningitis [13]. Die Behandlung mit Kortikosteroiden führte darüber hinaus zu einer signifikanten Reduktion von Hörschäden

(RR 0,74, 95% KI 0,63–0,8) und neurologischen Folgeschäden (RR 0,83, 95% KI 0,69–1,00). Dexamethason 10 mg i.v. 4 mal pro Tag über 4 Tage plus empirische Antibiotika-Gabe ist das empfohlene Regime für die Initialtherapie bei erwachsenen Patienten mit Verdacht auf bakterielle Meningitis.

Für Patienten mit nosokomialen Meningitiden und für Immunsupprimierte mit bakterieller Meningitis liegen keine ausreichenden Daten vor, so dass die adjuvante Dexamethason-Gabe hier nicht empfohlen wird. Für weitere adjuvante, tierexperimentell wirksame Strategien

liegen beim Erwachsenen keine ausreichenden Erfahrungen vor [14], [15]. Aufgrund publizierter negativer Studien wird eine routinemäßige adjuvante Therapie mit Paracetamol, Glycerol oder Hypothermie bei bakterieller Meningitis nicht empfohlen [16], [17], [18].

Bei der tuberkulösen Meningitis verbessert die adjuvante Gabe von Dexamethason oder Prednisolon die Behandlungsergebnisse [19]. Nach einem gebräuchlichen Schema erhalten Erwachsene und Jugendliche in den Stadien II und III intravenös Dexamethason 0,4 mg/kg/Tag in Woche 1, 0,3 mg/kg/Tag in Woche 2, 0,2 mg/kg/Tag in Woche 3 und 0,1 mg/kg/Tag in Woche 4, gefolgt von oralem Dexamethason für 4 Wochen mit Verminderung der täglichen Dosis um 1 mg pro Woche. Im Stadium I wird intravenös 0,3 mg/kg/Tag Dexamethason in Woche 1, 0,2 mg/kg/Tag in Woche 2, gefolgt von Dexamethason 0,1 mg/kg/Tag oral in Woche 3, 3 mg/Tag oral in Woche 4, 2 mg/Tag oral in Woche 5 und 1 mg/Tag in Woche 6 verabreicht [20]. Alternativ kann ein Prednisolon-Regime beginnend mit 60–80 mg/Tag absteigend für 4–6 Wochen erwogen werden. Dosierungsempfehlungen bei Tuberkulose-Meningitis siehe Tabelle 4. Zur Thrombose-Prophylaxe wird eine „Low-dose-Heparinisierung“ und zur Magenprotektion die Applikation von Protonenpumpen-Inhibitoren empfohlen.

Prophylaxe

Häufigster Erreger einer Meningitis nach Splenektomie ist *Streptococcus pneumoniae*, gefolgt von anderen kapselten Bakterienarten. Es wird daher möglichst vor einer Milzentfernung (in Notfällen auch nach der OP) eine aktive Impfung durch eine Pneumokokken-, Hib- und Meningokokken-Vakzine empfohlen. Bezüglich der weiteren Indikationen zur *Haemophilus*-, Pneumokokken- und Meningokokken-Impfung wird auf die Homepage der Ständigen Impfkommission des Robert Koch-Instituts verwiesen (http://www.rki.de/nn_199596/DE/Content/Infekt/Impfen/impfen.html).

Auf Grundlage aktueller Resistenzdaten erhalten enge Kontaktpersonen von Patienten mit in Deutschland erworbener Meningokokken-Meningitis eine antimikrobielle Prophylaxe bis zu 10 Tage nach dem letzten Patientenkontakt mit Ciprofloxacin, Rifampicin oder Ceftriaxon [21]. Erwachsene (außer Schwangere) erhalten Ciprofloxacin (Einmalgabe 500–750 mg, p.o.) oder alternativ Rifampicin (600 mg alle 12 Stunden für 2 Tage). Schwangere erhalten Ceftriaxon (Einmalgabe 250 mg, i.m.). Kinder erhalten Rifampicin (10 mg/kg KG alle 12 Stunden für 2 Tage, p.o.). Unter Rifampicin (auch als Prophylaxe) ist eine rasche Resistenzentwicklung beschrieben [22]. Bei *Neisseria meningitidis*-Stämmen aus Süd- und Westeuropa sowie aus Südost-Asien ist von einer zunehmenden Ciprofloxacin-Resistenz auszugehen [23], [24], [25].

Enge Kontaktpersonen von Patienten mit *Haemophilus influenzae*-Meningitis erhalten eine antimikrobielle Prophylaxe bis zu 10 Tagen nach dem letzten Patientenkontakt [26]: Erwachsene (außer Schwangere) erhalten Ri-

fampicin (600 mg alle 24 Stunden für 4 Tage, p.o.); Kinder unter 12 Jahren erhalten Rifampicin (20 mg/kg KG alle 24 Stunden für 4 Tage, p.o.).

Anmerkung

Dies ist das 13. Kapitel der von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) herausgegebenen S2k Leitlinie „Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018“ in der 2. aktualisierten Fassung.

Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel haben.

Literatur

- Bohr V, Hansen B, Jessen O, Johnsen N, Kjersem H, Kristensen HS, Nyboe J, Rasmussen N. Eight hundred and seventy-five cases of bacterial meningitis. Part I of a three-part series: clinical data, prognosis, and the role of specialised hospital departments. *J Infect.* 1983 Jul;7(1):21-30. DOI: 10.1016/S0163-4453(83)90894-0
- Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS Jr, Swartz MN. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med.* 1993 Jan;328(1):21-8. DOI: 10.1056/NEJM199301073280104
- Robert Koch Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2014. Berlin: RKI; 2015. DOI: 10.25646/3224
- Marcos MA, Martínez E, Almela M, Mensa J, Jiménez de Anta MT. New rapid antigen test for diagnosis of pneumococcal meningitis. *Lancet.* 2001 May 12;357(9267):1499-500. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04658-4
- Reiber H, Lange P. Quantification of virus-specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain. *Clin Chem.* 1991 Jul;37(7):1153-60.
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Ambulant erworbene bakterielle (eitrige) Meningoenzephalitis im Erwachsenenalter. S2k-Leitlinie. AWMF-Registernummer: 030/089. AWMF; 2015. (Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie). Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-089_S2k_Ambulant_erworbene_Meningoenzephalitis_2016-08-verlaengert_01.pdf
- 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 Apr;60(8):1162-9. DOI: 10.1093/cid/civ011
- Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. *Ann Intern Med.* 1998 Dec;129(11):862-9. DOI: 10.7326/0003-4819-129-11_Part_1-199812010-00004

9. Auburtin M, Wolff M, Charpentier J, Varon E, Le Tulzo Y, Girault C, Mohammedi I, Renard B, Mourvillier B, Bruneel F, Ricard JD, Timsit JF. 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 Nov;34(11):2758-65. DOI: 10.1097/01.CCM.0000239434.26669.65
10. Peltola H, Anttila M, Renkonen OV. Randomised comparison of chloramphenicol, ampicillin, cefotaxime, and ceftriaxone for childhood bacterial meningitis. Finnish Study Group. *Lancet.* 1989 Jun 10;1(8650):1281-7. DOI: 10.1016/S0140-6736(89)92685-8
11. Nau R, Sörgel F, Eiffert H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clin Microbiol Rev.* 2010 Oct;23(4):858-83. DOI: 10.1128/CMR.00007-10
12. Ziai WC, Lewin JJ 3rd. Improving the role of intraventricular antimicrobial agents in the management of meningitis. *Curr Opin Neurol.* 2009 Jun;22(3):277-82. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32832c1396
13. Brouwer MC, van de Beek D. Earlier Treatment and Improved Outcome in Adult Bacterial Meningitis Following Guideline Revision Promoting Prompt Lumbar Puncture. *Clin Infect Dis.* 2015 Aug;61(4):664-5. DOI: 10.1093/cid/civ328
14. Nau R, Brück W. Neuronal injury in bacterial meningitis: mechanisms and implications for therapy. *Trends Neurosci.* 2002 Jan;25(1):38-45. DOI: 10.1016/S0166-2236(00)02024-5
15. Nau R, Djukic M, Spreer A, Ribes S, Eiffert H. Bacterial meningitis: an update of new treatment options. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(11):1401-23. DOI: 10.1586/14787210.2015.1077700
16. Ajdukiewicz KM, Cartwright KE, Scarborough M, Mwambene JB, Goodson P, Molyneux ME, Zijlstra EE, French N, Whitty CJ, Lalloo DG. Glycerol adjuvant therapy in adults with bacterial meningitis in a high HIV seroprevalence setting in Malawi: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2011 Apr;11(4):293-300. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70317-0
17. Molyneux EM, Kawaza K, Phiri A, Chimalizeni Y, Mankhambo L, Schwalbe E, Kataja M, Pensulo P, Chilton L, Peltola H. Glycerol and acetaminophen as adjuvant therapy did not affect the outcome of bacterial meningitis in Malawian children. *Pediatr Infect Dis J.* 2014 Feb;33(2):214-6. DOI: 10.1097/INF.0000000000000122
18. Mourvillier B, Tubach F, van de Beek D, Garot D, Pichon N, Georges H, Lefevre LM, Bollaert PE, Boulain T, Luis D, Cariou A, Girardie P, Chelha R, Megarbane B, Delahaye A, Chalumeau-Lemoine L, Legriel S, Beuret P, Brivet F, Bruel C, Camou F, Chatellier D, Chillet P, Clair B, Constantin JM, Duguet A, Galliot R, Bayle F, Hyvernat H, Ouchenir K, Plantefevre G, Quenot JP, Richecoeur J, Schwebel C, Sirodot M, Esposito-Farèse M, Le Tulzo Y, Wolff M. Induced hypothermia in severe bacterial meningitis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013 Nov;310(20):2174-83. DOI: 10.1001/jama.2013.280506
19. Prasad K, Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD002244. DOI: 10.1002/14651858.CD002244.pub3
20. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC, Nguyen QH, Nguyen TT, Nguyen NH, Nguyen TN, Nguyen NL, Nguyen HD, Vu NT, Cao HH, Tran TH, Pham PM, Nguyen TD, Stepniewska K, White NJ, Tran TH, Farrar JJ. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med.* 2004 Oct;351(17):1741-51. DOI: 10.1056/NEJMoa040573
21. Nationales Referenzzentrum für Meningokokken und Haemophilus influenza am Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg. Daten zur Laborüberwachung von Meningokokken, 2014. Version 0.2. NRZMH; 2015. Available from: <http://www.meningococcus.uni-wuerzburg.de/startseite/berichte/berichte-meningokokken/daten-2014/>
22. Fraser A, Gafer-Gvili A, Paul M, Leibovici L. Antibiotics for preventing meningococcal infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4):CD004785. DOI: 10.1002/14651858.CD004785.pub3
23. Alcalá B, Salcedo C, de la Fuente L, Arreaza L, Uría MJ, Abad R, Enríquez R, Vázquez JA, Motgé M, de Batlle J. Neisseria meningitidis showing decreased susceptibility to ciprofloxacin: first report in Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2004 Feb;53(2):409. DOI: 10.1093/jac/dkh075
24. Singhal S, Purnapatre KP, Kalia V, Dube S, Nair D, Deb M, Aggarwal P, Gupta S, Upadhyay DJ, Rattan A, Raj VS. Ciprofloxacin-resistant Neisseria meningitidis, Delhi, India. *Emerging Infect Dis.* 2007 Oct;13(10):1614-6. DOI: 10.3201/eid1310.060820
25. Skoczynska A, Alonso JM, Taha MK. Ciprofloxacin resistance in Neisseria meningitidis, France. *Emerging Infect Dis.* 2008 Aug;14(8):1322-3. DOI: 10.3201/eid1408.080040
26. Robert Koch Institut, editor. *Epidemiologisches Bulletin.* 2002;30. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2002/Ausgabenlinks/30_02.html?nn=237558
27. Rupprecht TA, Pfister HW. Clinical experience with linezolid for the treatment of central nervous system infections. *Eur J Neurol.* 2005 Jul;12(7):536-42. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2005.01001.x
28. Sousa D, Llinares P, Meijide H, Gutiérrez JM, Miguez E, Sánchez E, Castelo L, Mena A. Clinical experience with linezolid for the treatment of neurosurgical infections. *Rev Esp Quimioter.* 2011 Mar;24(1):42-7.
29. Global Tuberculosis Community Advisory Board. TB online. TB Guidelines. Overview. Available from: <http://www.tbonline.info/guidelines/>
30. Schaberg T, Bauer T, Brinkmann F, Diel R, Feiterna-Sperling C, Haas W, Hartmann P, Hauer B, Heyckendorf J, Lange C, Nienhaus A, Otto-Knapp R, Priwitz M, Richter E, Rumetschofer R, Schenkel K, Schoch OD, Schönfeld N, Stahlmann R. S2k-Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter. Eine Leitlinie zur Diagnostik und Therapie, einschließlich Chemoprävention und -prophylaxe des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. [Tuberculosis Guideline for Adults – Guideline for Diagnosis and Treatment of Tuberculosis including LTBI Testing and Treatment of the German Central Committee (DZK) and the German Respiratory Society (DGP)]. *Pneumologie.* 2017 Jun;71(6):325-97. DOI: 10.1055/s-0043-105954
31. Schaberg T, Bauer T, Castell S, Dalhoff K, Detjen A, Diel R, Greinert U, Hauer B, Lange C, Magdorf K, Loddenkemper R. Empfehlungen zur Therapie, Chemoprevention und Chemoprophylaxe der TB im Erwachsenen- und Kindesalter (DZK und DGP) [Recommendations for therapy, chemoprevention and chemoprophylaxis of tuberculosis in adults and children. German Central Committee against Tuberculosis (DZK), German Respiratory Society (DGP)]. *Pneumologie.* 2012 Mar;66(3):133-71. DOI: 10.1055/s-0031-1291619
32. Caminero JA, editor. *Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis.* Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2013. Available from: http://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/english/mdr-tbguide_6-19-13_web.pdf

33. World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. WHO/HTM/TB/2013.6. Geneva: WHO; 2013. Available from: <http://www.who.int/tb/publications/mdrtb-treatment-guideline/en/>
34. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2014.11. Geneva: WHO; 2014. Available from: http://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/
35. Lange C, Abubakar I, Alffenaar JW, Bothamley G, Caminero JA, Carvalho AC, Chang KC, Codecasa L, Correia A, Crudu V, Davies P, Dedicoat M, Drobniowski F, Duarte R, Ehlers C, Erkens C, Goletti D, Günther G, Ibraim E, Kampmann B, Kuksa L, de Lange W, van Leth F, van Lunzen J, Matteelli A, Menzies D, Monedero I, Richter E, Rüsç-Gerdes S, Sandgren A, Scardigli A, Skrahina A, Tortoli E, Volchenkov G, Wagner D, van der Werf MJ, Williams B, Yew WW, Zellweger JP, Cirillo DM; TBNET. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2014 Jul;44(1):23-63. DOI: 10.1183/09031936.00188313

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Pramod M. Shah
Auf dem Mühlberg 30c, 60599 Frankfurt am Main,
Deutschland
infektiologie@posteo.de

Bitte zitieren als

Shah PM, Brodt R, Wichelhaus TA, Nau R. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Bakterielle Meningitis. *GMS Infect Dis*. 2020;8:Doc07.
DOI: 10.3205/id000051, URN: urn:nbn:de:0183-id0000519

Artikel online frei zugänglich unter

<https://www.egms.de/en/journals/id/2020-8/id000051.shtml>

Veröffentlicht: 26.03.2020

Copyright

©2020 Shah et al. Dieser Artikel ist ein Open-Access-Artikel und steht unter den Lizenzbedingungen der Creative Commons Attribution 4.0 License (Namensnennung). Lizenz-Angaben siehe <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Calculated parenteral initial therapy of bacterial infections: Bacterial meningitis

Abstract

This is the thirteenth chapter of the guideline “Calculated initial parenteral treatment of bacterial infections in adults – update 2018” in the 2nd updated version. The German guideline by the Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) has been translated to address an international audience.

Bacterial meningitis is a life-threatening infectious disease with high mortality and disability rates requiring prompt initiation of antimicrobial treatment to lower these rates.

Pramod M. Shah¹
Reinhard Brodt²
Thomas A. Wichelhaus
Roland Nau³

1 Frankfurt am Main, Germany

2 Med. Klinik II / Infektiologie,
Universitätsklinikum
Frankfurt am Main, Germany

3 Geriatisches Zentrum,
Evangelisches Krankenhaus
Göttingen-Weende,
Göttingen, Germany

Introduction

Acute bacterial meningitis is characterized by the clinical cardinal symptoms of fever, headaches and irritation of the meninges (meningism). In addition, confusion, epilepsies or coma may also feature in the clinical presentation [1], [2]. Acute bacterial meningitis must be distinguished from viral meningitis. The most common causes of acute bacterial meningitis acquired outside of hospitals are meningococci and pneumococci. Less common are *Haemophilus influenzae*, *Listeria* and *Mycobacterium tuberculosis*. According to the Infectious Disease Yearbook of Notifiable Diseases 2014, 275 cases of meningococcal meningitis were reported in Germany (incidence 0.3 per 100,000) [3]. Of these, 71.3% belonged to serogroup B, 17.1% to serogroup C, 7.5% to serogroup Y and 4.2% to serogroup W. Data from Germany on the incidence of meningitis caused by pneumococci or listeria are not available. Austria reported an incidence of 0.42/100,000 for pneumococci in 2013 and an incidence of 0.71/100,000 for meningococci (<http://www.ages.at/>). The pathogen spectrum is age-dependent. Under certain circumstances (post-operative, CSF-associated and immunosuppressed patients), other pathogens such as staphylococci, enterobacteria and pseudomonads can also cause bacterial meningitis.

Meningitis associated with craniofacial infections is mainly caused by pneumococci and other streptococci. There may also be organic manifestations in the CNS in the context of other septic infectious diseases, especially in

leptospirosis or *Borrelia burgdorferi* infections. Subacute or chronic meningitic syndrome is caused in particular by mycobacteria, *Candida* species, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis* and *Treponema pallidum*. An atypical progression of meningitis can be expected under severe immunosuppression.

Diagnostics

For all patients blood cultures should be taken. Depending on the location of concomitant infections, it may be necessary to obtain a throat swab, bronchial secretions, urine or a wound swab.

A diagnosis of bacterial meningitis can be proven through lumbar puncture and examination of the cerebrospinal fluid. Granulocytic pleocytosis in excess of 1,000 cells/ μ l, CSF protein above 100 mg/dl, CSF lactate greater than 3.5 mmol/l and a CSF/serum glucose ratio below 0.3 is typical. Methylene blue staining and Gram staining of the CSF sediment may provide general clues (Gram-negative rods or cocci, Gram-positive rods or cocci). For additional diagnostics, antigen detection methods from the CSF and urine, PCR from the CSF (especially in cases of suspected tuberculous meningitis or for the detection/exclusion of viral CNS infections), CRP/PCT measurement in serum and differential blood counts have proven useful [4]. In subacute meningitis and encephalitis, in particular in neuroborreliosis, the detection of pathogen-specific antibody synthesis in the CNS through determining the CSF/serum antibody index is of great importance [5].

Table 1: Calculated antibiotic treatment of bacterial meningitis in adults. The recommendations of the S2k guideline on the treatment of tuberculosis by the German Central Committee for the Control of Tuberculosis e.V. on behalf of the German Society of Pneumology and Respiratory Medicine e.V.

Bacterial meningitis	Pathogen spectrum	Antibiotic treatment	Duration of treatment	RG
Community-acquired	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> Listeria <i>Haemophilus influenzae</i>	Cefotaxime 3x 2 g or ceftriaxone 2x 2 g + ampicillin 3x 5 g	≥7 days with <i>N. meningitidis</i> ≥10 days with other pathogens	A
Nosocomially acquired (post-operative)/shunt infection	Enterobacteria <i>Pseudomonas</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp.	Vancomycin 2x 1 g + meropenem 3x 2 g or vancomycin 2x 1 g + ceftazidime 3x 2 g (+ 3x 0.5 g metronidazole with surgical access through mucous membranes)	>10 days	C
Tuberculous meningitis Dosages, see Table 4	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> -complex	Isoniazid + rifampicin + pyrazinamide* + streptomycin or amikacin or ethambutol	2 months 4-fold treatment, then 10 months 2-fold treatment (isoniazid + rifampicin) with fully sensitive pathogen	C

RG: recommendation grade

* Pyrazinamide is only available as an oral formulation. However, penetration into the CSF is considered sufficient.

Patients with severe disturbed consciousness, patients with a focal neurological deficit (for example hemiparesis), patients with epileptic seizures within the last few days or immunosuppressed patients who are strongly suspected of having bacterial meningitis should be referred to initial treatment with parenteral antibiotics and dexamethasone immediately after taking the blood sample (for blood culture). Subsequently, a cranial CT and, if the CT findings do not indicate otherwise, a lumbar puncture will be performed [6]. A Swedish study indicates that even in patients with disturbed consciousness CSF can be taken without prior cerebral imaging to determine the etiology. Reducing the time gap between admittance and first dose of antibiotics this way seems to more than outweigh the risk of herniation due to CSF removal [7].

Treatment

Delayed initiation of antibiotic treatment is associated with an unfavorable prognosis [8], [9]. Based on the pathogen spectrum of community-acquired bacterial meningitis, calculated initial treatment (Table 1) with a Group 3a cephalosporin in combination with ampicillin (effect on Listeria) should be initiated [10]. For nosocomial bacterial meningitis and infected CSF drainage, initial treatment consists of vancomycin plus meropenem or vancomycin plus ceftazidime. If a pathogen can be detected, further treatment will be based on the results of the microbiological testing (Table 2). Infected CSF drainage must usually be removed and replaced with external CSF drainage. The duration of treatment with unknown pathogens and meningitis caused by *Haemophilus influenzae* or *Streptococcus pneumoniae* should not be less than 10 days and in meningococcal meningitis not less than 7 days. In patients with meningitis caused by Lis-

teria, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* or enterobacteria, antibiotic treatment lasts 3 weeks.

Fever or an increase in pleocytosis in sterile CSF alone is no reason for prolonging treatment. A final puncture on or after the end of the treatment is not required in cases of uncomplicated progression.

In pathogens with reduced sensitivity to antibiotics, intraventricular antibiotic treatment may be necessary to eliminate the CNS pathogens. At present, no drug is approved for intraventricular administration in Germany and randomized trials which could lead to an improvement of the treatment outcome through intraventricular treatment do not exist. Intraventricular administration of antibiotics thus constitutes an attempted cure. Antibiotics for which intraventricular use makes sense due to low crossover into the CSF even in cases of highly inflammatory meninges and high systemic toxicity and for which experience reports have been published are listed in Table 3 [11]. Managing intrathecal treatment by measuring CSF concentrations would appear to be sensible [12]. In a Cochrane analysis of 25 studies on the use of corticosteroids in bacterial meningitis, there was a significant reduction in mortality in countries with high medical standards (diagnosis and treatment) when pneumococci were the causative pathogens (RR 0.84, 95% CI 0.72–0.98) but not in *Haemophilus influenzae* or *Neisseria meningitidis* meningitis [13]. Treatment with corticosteroids also resulted in a significant reduction of damage to hearing (RR 0.74, 95% CI 0.63–0.8) and neurological consequential damage (RR 0.83, 95% CI 0.69–1.00). Dexamethasone 10 mg i.v. 4 times a day over 4 days plus empirical antibiotic administration is the recommended initial treatment regimen for adult patients suspected of having bacterial meningitis.

Table 2: Targeted antibiotic treatment of bacterial meningitis in adults [according to guidelines of the German Society of Neurology (<http://www.dgn.org>)]

Bacterial pathogen	Commonly used antibiotics ¹	RG
<i>N. meningitidis</i>	Penicillin G, ceftriaxone (or cefotaxime), ampicillin, rifampicin ²	A
<i>S. pneumoniae</i> , penicillin-sensitive	Penicillin G, ceftriaxone (or cefotaxime)	A
<i>S. pneumoniae</i> , penicillin-resistant (MIC >0.06 mg/l)	Cefotaxime (or ceftriaxone) + vancomycin or cefotaxime (or ceftriaxone) + rifampicin ³ , meropenem, cefepime	
<i>H. influenzae</i>	Ceftriaxone (or cefotaxime), ampicillin	A
Group B Streptococci (<i>S. agalactiae</i>)	Penicillin G, ceftriaxone, ampicillin, vancomycin	A
Gram-negative Enterobacteriaceae (for example <i>Klebsiella</i> spp., <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> spp.)	Ceftriaxone (or cefotaxime), cefepime, meropenem	A
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidime, meropenem, cefepime, if appropriate in combination with fosfomycin	A
	Colistin (only with proven multi-resistance)	C
<i>Staphylococcus</i> spp. (methicillin-resistant)	Cefazolin, flucloxacillin, possibly vancomycin, in each case possibly in combination with fosfomycin ³ or rifampicin ³ , linezolid	C
<i>Staphylococcus</i> spp. (methicillin-resistant)	Vancomycin in combination with fosfomycin ³ or rifampicin ² , linezolid ³	C
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicillin (+ gentamicin), trimethoprim/sulfamethoxazole, meropenem	C
<i>Bacteroides fragilis</i>	Metronidazole, meropenem, clindamycin	C
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex Dosages, see Table 4	Start of treatment with quadruple combination: Isoniazid + rifampicin + pyrazinamide + streptomycin (or amikacin or ethambutol) Alternatives in cases of incompatibility and/or resistance are listed in Table 3 .	C

RG: recommendation grade

¹ The choice of antibiotic depends on the result of the sensitivity test (antibiogram)

² Antibiotic should not be given as monotherapy because of the risk of rapid development of resistance

³ Linezolid has an action spectrum similar to that of vancomycin and penetrates into the CSF well. There are now several reports of the use of linezolid in staphylococcal infections of the central nervous system [23], [27], [28]. Linezolid should not be given as a first-line drug.

Daily doses (dosing interval of single doses) intravenously: Penicillin G 20–30 million IU/d (4–6x 5 million IU/d); ampicillin 12–16 g/d (3–4x 4 g or 6x 2 g); cefotaxime 6–12 g/d (3x 2–4 g/d); ceftriaxone 4 g/d (2x 2 g); ceftazidime 6 g/d (3x 2 g); meropenem 6 g/d (3x 2 g); gentamicin 3–6 mg/kg/d in single dose, fosfomycin 15 g/d (3x 5 g); rifampicin 600 mg/d (1x 600 mg); vancomycin 2 g/d (2x 1 g or 4x 0.5 g); linezolid 1,200 mg/d (2x 600 mg); metronidazole 1.5 g/d (3x 0.5 g).

The indicated dosages refer to adults with normal weight. In case of kidney or liver malfunction, these dosage recommendations should be modified depending on the drug.

Table 3: Intraventricular antibiotic treatment (usually simultaneous systemic treatment is required)

Antibiotic	Dose	Significant adverse effects	RG
Gentamicin	5 mg every 24 hrs	(Transient) hearing loss, epileptic seizures, aseptic meningitis, CSF eosinophilia	C
Tobramycin	5 mg every 24 hrs	Similar to gentamicin	C
Amikacin	10 mg every 24 hrs	Hearing impairment	C
Vancomycin	20 mg every 24 hrs	Hearing loss	C
Colistimethate sodium	1 st day 50,000 (–250,000) IU, maintenance dose 10,000 (–125,000 IU) Treatment duration until negative pathogen detection from CSF	Meningeal irritation, at high doses epileptic seizures, loss of appetite, excitability, eosinophilia, edema, pain	C
Amphotericin B	0.1–0.5 mg every 24 hrs	Tinnitus, fever, chills, Parkinson's syndrome	C

RG: recommendation grade

Table 4: Tuberculous meningitis: Dosage recommendations according to national and international guidelines. Due to intolerance or resistance to standard substances of tuberculosis treatment in each case combination treatment with 4 effective tuberculosis drugs should be performed. If necessary, in addition to parenteral administration, only orally available agents (such as PZA, PAS, bedaquiline, delamanid) should be administered. These are therefore also listed in the table.

Substance	Appli- cation	CSF penetration (inflammatory)	Dose (mg/kg body- weight) ¹	Dosage range (mg/kg body- weight) ¹	Maximum dose (mg) ¹
Isoniazid	i.v. oral	good (+++) 90–95% of plasma levels	5	4–6	300
Isoniazid (high dose)	i.v. oral	good (+++) 90–95% of plasma levels	10	5–10	600
Rifampicin	i.v. oral	bad (+) 5–20% of plasma levels	10	8–12	600
Pyrazinamide	oral	good (+++) like plasma levels	25	20–30	2,500
Ethambutol	i.v. oral	moderate (++) 10–50% of plasma levels	15	15–25	1,600
Amikacin	i.v.	moderate (++) 25% of plasma levels	15	15–20	1,000
Ethionamide or protionamide (without INH)	i.v. oral	good (+++) like plasma levels	15	15	1,000
Para-aminosalicylic acid	i.v.	bad (+) max.10% of plasma levels	150	150–200	1x 16,000
Para-aminosalicylic acid	oral	bad (+) max.10% of plasma levels	200	150–200	3x 4,000
Cycloserine or tericidone	oral	good (+++) like plasma levels	15	10–15	1,000
Levofloxacin ²	i.v. oral	moderate (++) 60–80% of plasma levels	15	10–20	1,000
Moxifloxacin ²	i.v. oral	moderate (++) 70–80% of plasma levels	2.5–5	2.5–10	400
Linezolid	i.v. oral	good (+++) >80–100% of plasma levels	10	5–10	600
Meropenem (always in combination with clavulanic acid 2–3x 125 mg [available as amoxicillin/ clavulanic acid])	i.v. (oral)	moderate (++) ca. 50% of plasma levels	40	40–80	2x 2,000
Delamanid	oral	not known	only fixed dose	only fixed dose	2x 100
Bedaquiline ³	oral	probably low!	only fixed dose	only fixed dose	200/100

¹ Corresponds to a single dose per day. If repeated dosages per day are indicated – (compatibility) see under maximum dose.

² International recommendations do not consider ca. 30% reduction in plasma levels with simultaneous administration of rifampicin derivatives!

³ Note different loading and maintenance dose as well as special dosage periods!

Loading dose (weeks 1–2): 400 mg once a day, maintenance dose (weeks 3–24): 200 mg three times per week.

Sources: [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35]

Insufficient data are available for patients with nosocomial meningitis and immunosuppressed patients with bacterial meningitis, so adjuvant dexamethasone administration is not recommended. For further adjuvant strategies which have been proven effective in animal experiments, there is insufficient experience in human adults [14], [15]. Due to published negative studies, routine adjuvant therapy with paracetamol, glycerol or hypothermia in bacterial meningitis is not recommended [16], [17], [18].

In tuberculous meningitis, adjuvant administration of dexamethasone or prednisolone improves outcomes [19]. According to a common formula, adults and adolescents in stages II and III receive dexamethasone intravenously 0.4 mg/kg/day in week 1, 0.3 mg/kg/day in week 2, 0.2 mg/kg/day in week 3 and 0.1 mg/kg/day in week 4, followed by oral dexamethasone for 4 weeks with a daily dose reduction of 1 mg per week. In stage I, intravenous administration of dexamethasone 0.3 mg/kg/day in week 1, 0.2 mg/kg/day in week 2, followed by dexa-

methasone 0.1 mg/kg/day orally in week 3, 3 mg/day orally in week 4, 2 mg/day orally in week 5 and 1 mg/day in week 6 [20]. Alternatively, a prednisolone regimen may be considered, starting at 60–80 mg/day decreasing for 4–6 weeks. Dosage recommendations for tuberculous meningitis see Table 4.

For thrombosis prophylaxis, low-dose heparinization and for gastric protection, the application of proton pump inhibitors is recommended.

Prophylaxis

The most common cause of meningitis after splenectomy is *Streptococcus pneumoniae*, followed by other encapsulated bacterial species. It is therefore recommended that active vaccination using a pneumococcal, hib- and meningococcal vaccine is carried out prior to removal of the spleen (in emergencies also after surgery). Concerning the further indications for *Haemophilus*-, pneumococcal and meningococcal vaccination, refer to the homepage of the Standing Vaccination Commission of the Robert Koch-Institute (http://www.rki.de/nn_199596/DE/Content/Infekt/Impfen/impfen.html).

Based on current resistance data, people in close contact with patients with meningococcal meningitis acquired in Germany receive antimicrobial prophylaxis up to 10 days after the last patient contact using ciprofloxacin, rifampicin or ceftriaxone [21]. Adults (except pregnant women) receive ciprofloxacin (single dose 500–750 mg p.o.) or alternatively rifampicin (600 mg every 12 hours for 2 days). Pregnant women receive ceftriaxone (single dose 250 mg, i.m.). Children receive rifampicin (10 mg/kg bodyweight every 12 hours for 2 days, p.o.). There have been reports of rifampicin (including as prophylaxis) leading to rapid development of resistance [22]. An increase in ciprofloxacin resistance is to be expected in *Neisseria meningitidis* strains from southern and western Europe as well as from southeast Asia [23], [24], [25]. People in close contact with patients with *Haemophilus influenzae* meningitis receive antimicrobial prophylaxis up to 10 days after the last patient contact [26]: Adults (except pregnant women) receive rifampicin (600 mg every 24 hours for 4 days, p.o.); children under the age of 12 receive rifampicin (20 mg/kg body weight every 24 hours for 4 days, p.o.).

Note

This is the thirteenth chapter of the guideline “Calculated initial parenteral treatment of bacterial infections in adults – update 2018” in the 2nd updated version. The German guideline by the Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) has been translated to address an international audience.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

References

- Bohr V, Hansen B, Jessen O, Johnsen N, Kjersem H, Kristensen HS, Nyboe J, Rasmussen N. Eight hundred and seventy-five cases of bacterial meningitis. Part I of a three-part series: clinical data, prognosis, and the role of specialised hospital departments. *J Infect.* 1983 Jul;7(1):21-30. DOI: 10.1016/S0163-4453(83)90894-0
- Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS Jr, Swartz MN. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med.* 1993 Jan;328(1):21-8. DOI: 10.1056/NEJM199301073280104
- Robert Koch Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2014. Berlin: RKI; 2015. DOI: 10.25646/3224
- Marcos MA, Martínez E, Almela M, Mensa J, Jiménez de Anta MT. New rapid antigen test for diagnosis of pneumococcal meningitis. *Lancet.* 2001 May 12;357(9267):1499-500. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04658-4
- Reiber H, Lange P. Quantification of virus-specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain. *Clin Chem.* 1991 Jul;37(7):1153-60.
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Ambulant erworbene bakterielle (eitrige) Meningoenzephalitis im Erwachsenenalter. S2k-Leitlinie. AWMF-Registernummer: 030/089. AWMF; 2015. (Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie). Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-089_S2k_Ambulant_erworbene_Meningoenzephalitis_2016-08-verlaengert_01.pdf
- 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 Apr;60(8):1162-9. DOI: 10.1093/cid/civ011
- Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. *Ann Intern Med.* 1998 Dec;129(11):862-9. DOI: 10.7326/0003-4819-129-11_Part_1-199812010-00004
- Auburtin M, Wolff M, Charpentier J, Varon E, Le Tulzo Y, Girault C, Mohammadi I, Renard B, Mourvillier B, Bruneel F, Ricard JD, Timsit JF. 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 Nov;34(11):2758-65. DOI: 10.1097/01.CCM.0000239434.26669.65
- Peltola H, Anttila M, Renkonen OV. Randomised comparison of chloramphenicol, ampicillin, cefotaxime, and ceftriaxone for childhood bacterial meningitis. Finnish Study Group. *Lancet.* 1989 Jun 10;1(8650):1281-7. DOI: 10.1016/S0140-6736(89)92685-8
- Nau R, Sörgel F, Eiffert H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clin Microbiol Rev.* 2010 Oct;23(4):858-83. DOI: 10.1128/CMR.00007-10

12. Ziai WC, Lewin JJ 3rd. Improving the role of intraventricular antimicrobial agents in the management of meningitis. *Curr Opin Neurol*. 2009 Jun;22(3):277-82. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32832c1396
13. Brouwer MC, van de Beek D. Earlier Treatment and Improved Outcome in Adult Bacterial Meningitis Following Guideline Revision Promoting Prompt Lumbar Puncture. *Clin Infect Dis*. 2015 Aug;61(4):664-5. DOI: 10.1093/cid/civ328
14. Nau R, Brück W. Neuronal injury in bacterial meningitis: mechanisms and implications for therapy. *Trends Neurosci*. 2002 Jan;25(1):38-45. DOI: 10.1016/S0166-2236(00)02024-5
15. Nau R, Djukic M, Spreer A, Ribes S, Eiffert H. Bacterial meningitis: an update of new treatment options. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(11):1401-23. DOI: 10.1586/14787210.2015.1077700
16. Ajdukiewicz KM, Cartwright KE, Scarborough M, Mwambene JB, Goodson P, Molyneux ME, Zijlstra EE, French N, Whitty CJ, Lalloo DG. Glycerol adjuvant therapy in adults with bacterial meningitis in a high HIV seroprevalence setting in Malawi: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2011 Apr;11(4):293-300. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70317-0
17. Molyneux EM, Kawaza K, Phiri A, Chimalizeni Y, Mankhambho L, Schwalbe E, Kataja M, Pensulo P, Chilton L, Peltola H. Glycerol and acetaminophen as adjuvant therapy did not affect the outcome of bacterial meningitis in Malawian children. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Feb;33(2):214-6. DOI: 10.1097/INF.0000000000000122
18. Mourvillier B, Tubach F, van de Beek D, Garot D, Pichon N, Georges H, Lefevre LM, Bollaert PE, Boulain T, Luis D, Cariou A, Girardie P, Chelha R, Megarbane B, Delahaye A, Chalumeau-Lemoine L, Legriel S, Beuret P, Rivet F, Bruel C, Camou F, Chatellier D, Chillet P, Clair B, Constantin JM, Duguet A, Galliot R, Bayle F, Hyvernat H, Ouchenir K, Plantefevre G, Quenot JP, Richecoeur J, Schwebel C, Sirodot M, Esposito-Farèse M, Le Tulzo Y, Wolff M. Induced hypothermia in severe bacterial meningitis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Nov;310(20):2174-83. DOI: 10.1001/jama.2013.280506
19. Prasad K, Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD002244. DOI: 10.1002/14651858.CD002244.pub3
20. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC, Nguyen QH, Nguyen TT, Nguyen NH, Nguyen TN, Nguyen NL, Nguyen HD, Vu NT, Cao HH, Tran TH, Pham PM, Nguyen TD, Stepniewska K, White NJ, Tran TH, Farrar JJ. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med*. 2004 Oct;351(17):1741-51. DOI: 10.1056/NEJMoa040573
21. Nationales Referenzzentrum für Meningokokken und Haemophilus influenza am Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg. Daten zur Laborüberwachung von Meningokokken, 2014. Version 0.2. NRZMHi; 2015. Available from: <http://www.meningococcus.uni-wuerzburg.de/startseite/berichte/berichte-meningokokken/daten-2014/>
22. Fraser A, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L. Antibiotics for preventing meningococcal infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD004785. DOI: 10.1002/14651858.CD004785.pub3
23. Alcalá B, Salcedo C, de la Fuente L, Arreaza L, Uría MJ, Abad R, Enríquez R, Vázquez JA, Motgé M, de Batlle J. *Neisseria meningitidis* showing decreased susceptibility to ciprofloxacin: first report in Spain. *J Antimicrob Chemother*. 2004 Feb;53(2):409. DOI: 10.1093/jac/dkh075
24. Singhal S, Purnapatre KP, Kalia V, Dube S, Nair D, Deb M, Aggarwal P, Gupta S, Upadhyay DJ, Rattan A, Raj VS. Ciprofloxacin-resistant *Neisseria meningitidis*, Delhi, India. *Emerging Infect Dis*. 2007 Oct;13(10):1614-6. DOI: 10.3201/eid1310.060820
25. Skoczynska A, Alonso JM, Taha MK. Ciprofloxacin resistance in *Neisseria meningitidis*, France. *Emerging Infect Dis*. 2008 Aug;14(8):1322-3. DOI: 10.3201/eid1408.080040
26. Robert Koch Institut, editor. *Epidemiologisches Bulletin*. 2002;30. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2002/Ausgabenlinks/30_02.html?nn=237558
27. Rupprecht TA, Pfister HW. Clinical experience with linezolid for the treatment of central nervous system infections. *Eur J Neurol*. 2005 Jul;12(7):536-42. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2005.01001.x
28. Sousa D, Llinares P, Meijide H, Gutiérrez JM, Miguez E, Sánchez E, Castelo L, Mena A. Clinical experience with linezolid for the treatment of neurosurgical infections. *Rev Esp Quimioter*. 2011 Mar;24(1):42-7.
29. Global Tuberculosis Community Advisory Board. TB online. TB Guidelines. Overview. Available from: <http://www.tbonline.info/guidelines/>
30. Schaberg T, Bauer T, Brinkmann F, Diel R, Feiterna-Sperling C, Haas W, Hartmann P, Hauer B, Heyckendorf J, Lange C, Nienhaus A, Otto-Knapp R, Privitzer M, Richter E, Rumetshofer R, Schenkel K, Schoch OD, Schönfeld N, Stahlmann R. S2k-Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter. Eine Leitlinie zur Diagnostik und Therapie, einschließlich Chemoprävention und -prophylaxe des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. [Tuberculosis Guideline for Adults – Guideline for Diagnosis and Treatment of Tuberculosis including LTBI Testing and Treatment of the German Central Committee (DZK) and the German Respiratory Society (DGP)]. *Pneumologie*. 2017 Jun;71(6):325-97. DOI: 10.1055/s-0043-105954
31. Schaberg T, Bauer T, Castell S, Dalhoff K, Detjen A, Diel R, Greinert U, Hauer B, Lange C, Magdorf K, Loddenkemper R. Empfehlungen zur Therapie, Chemoprevention und Chemoprophylaxe der TB im Erwachsenen- und Kindesalter (DZK und DGP) [Recommendations for therapy, chemoprevention and chemoprophylaxis of tuberculosis in adults and children. German Central Committee against Tuberculosis (DZK), German Respiratory Society (DGP)]. *Pneumologie*. 2012 Mar;66(3):133-71. DOI: 10.1055/s-0031-1291619
32. Caminero JA, editor. *Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis*. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2013. Available from: http://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/english/mdr-tbguide_6-19-13_web.pdf
33. World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. WHO/HTM/TB/2013.6. Geneva: WHO; 2013. Available from: <http://www.who.int/tb/publications/mdrtb-treatment-guideline/en/>
34. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2014.11. Geneva: WHO; 2014. Available from: http://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/
35. Lange C, Abubakar I, Alffenaar JW, Bothamley G, Caminero JA, Carvalho AC, Chang KC, Codecasa L, Correia A, Cruu V, Davies P, Dedicoat M, Drobniowski F, Duarte R, Ehlers C, Erkens C, Goletti D, Günther G, Ibraim E, Kampmann B, Kuksa L, de Lange W, van Leth F, van Lunzen J, Matteelli A, Menzies D, Monedero I, Richter E, Rüsck-Gerdes S, Sandgren A, Scardigli A, Skrahina A, Tortoli E, Volchenkov G, Wagner D, van der Werf MJ, Williams B, Yew WW, Zellweger JP, Cirillo DM; TBNET. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2014 Jul;44(1):23-63. DOI: 10.1183/09031936.00188313

Corresponding author:

Prof. Dr. Pramod M. Shah
Auf dem Mühlberg 30c, 60599 Frankfurt am Main,
Germany
infektiologie@posteo.de

Please cite as

Shah PM, Brodt R, Wichelhaus TA, Nau R. Kalkulierte parenterale
Initialtherapie bakterieller Infektionen: Bakterielle Meningitis. *GMS
Infect Dis.* 2020;8:Doc07.
DOI: 10.3205/id000051, URN: urn:nbn:de:0183-id0000519

This article is freely available from

<https://www.egms.de/en/journals/id/2020-8/id000051.shtml>

Published: 2020-03-26

Copyright

©2020 Shah et al. This is an Open Access article distributed under the
terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License. See license
information at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.