

Infektionsmanagement in der Intensivmedizin

Nürnberg, 22.01.19

F. Bach

Friedhelm.Bach@evkb.de



➤ **ZNS-Infektionen**



**Gustav Mahler
1911 auf der
Rückreise aus
den USA,** bereits
schwer gezeichnet
von seiner Erkrank-
ung

Unten: die erste
Seite des Befunds
von Mahlers Blut-
kultur durch Baehr
und Libman, Mount
Sinai Hospital, New
York. Original in der
National Library of
Medicine, Bethesda,
USA



*Locarditis Subvalvulae
Bacterialis
3278
Attenuated Streptococcus
in blood
G. Mahler*

Gustav Mahler

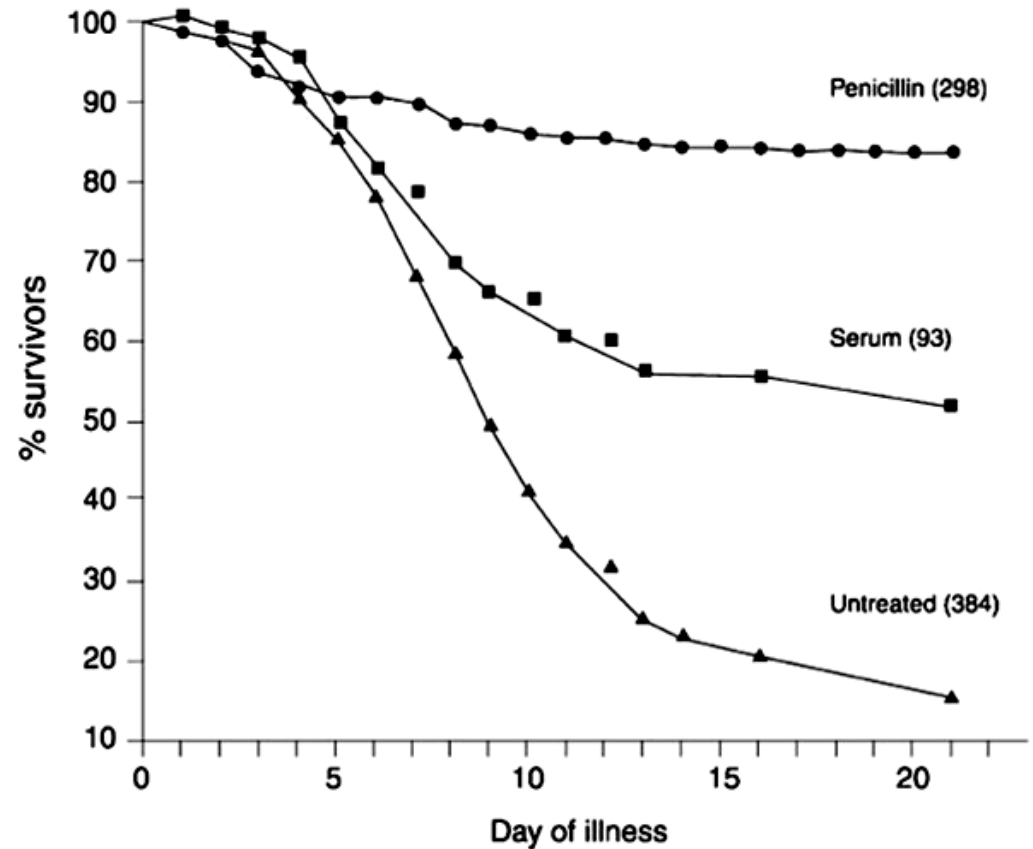
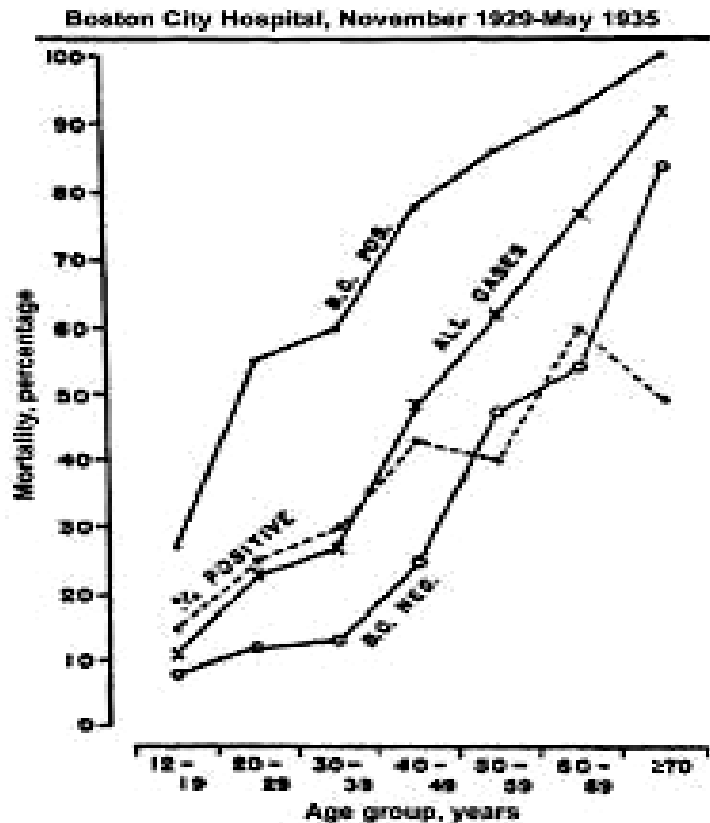
Carl LVIII

**Deutsches Ärzteblatt
19, 2011**

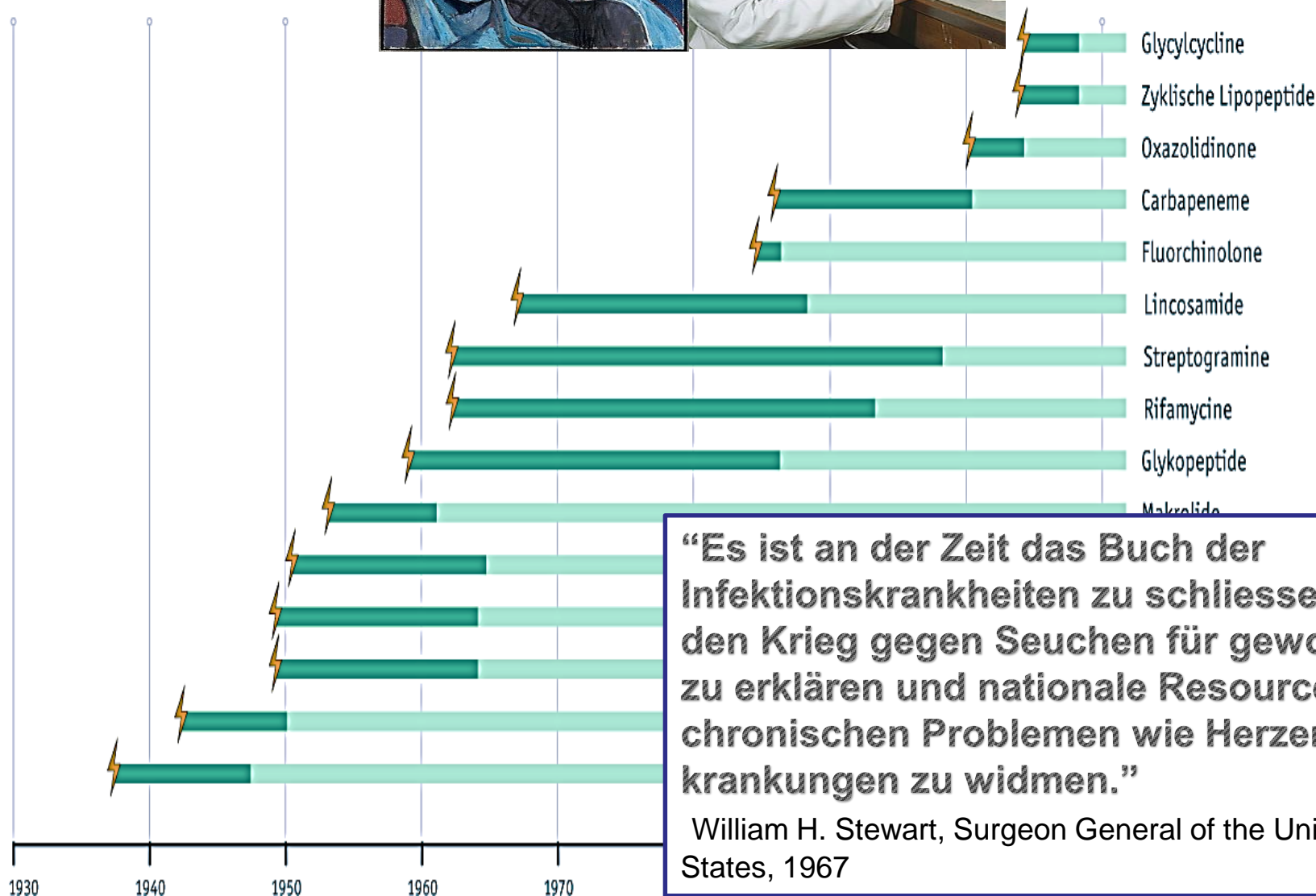
G. Mahler 1860-1911

Pneumokokken – Mortalität

Singer M et al.: Clin Infect Dis 2008, 47: S216-24; Austrian R et al.: Ann Intern Med 1964: 60: 759-776



- ⚡ EINFÜHRUNG DES WIRKSTOFFS
- VOLLSTÄNDIGE WIRKSAMKEIT DES WIRKSTOFFS
- BESCHREIBUNG RESISTENTER BAKTERIEN

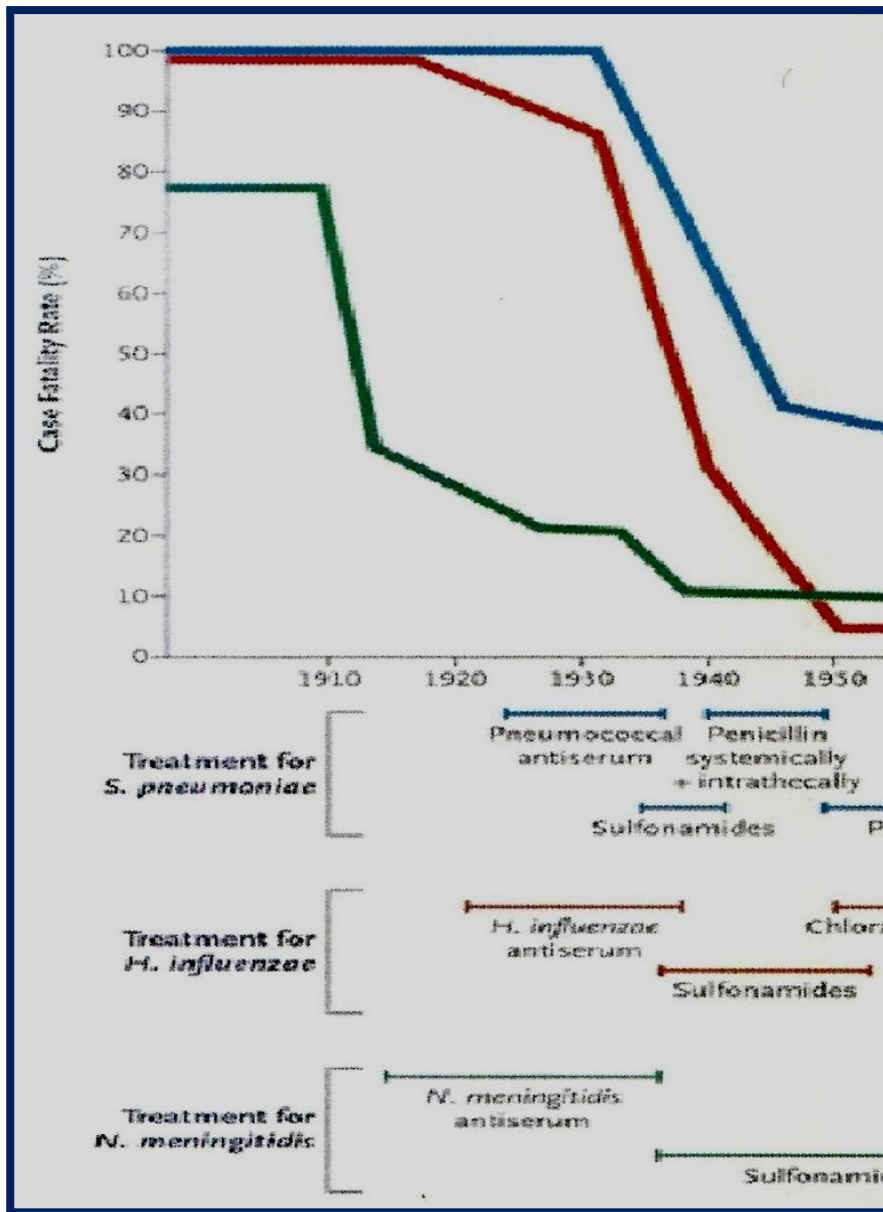


“Es ist an der Zeit das Buch der Infektionskrankheiten zu schliessen, den Krieg gegen Seuchen für gewonnen zu erklären und nationale Ressourcen chronischen Problemen wie Herzerkrankungen zu widmen.”

William H. Stewart, Surgeon General of the United States, 1967

Bakterielle Meningitis – Mortalität

Swartz et al.: NEJM 2004, 351: 1826-1828; Brouwer et al.: Clin Microbiol Rev 2010, 23: 467-492



Geographic area (yr of comparison)	No. of cases/100,000 population	
	Prevaccination	Postvaccination
United States (1987 vs 1995)	54	<1
Canada (1985 vs 1994)	~44	<1
Brazil (1988-1996 vs 1997)	22	10
Chile (1995 vs 1998)	40	<2
Uruguay (1992-1993 vs 1995)	17-22	1
Scandinavia (1970s vs 1995)	31	<1
Austria (1991 vs 1993-1996)	11	<1
Netherlands (1970s vs 1993-1994)	22-40	0.3
Spain (1993-1995 vs 1997)	14	~0
Switzerland (1976-1990 vs 1991-1993)	25	8
United Kingdom (1991-1992 vs 1993-1994)	15	0.6
Israel (1989-1992 vs 1995)	18	<1
Australia (1991-1992 vs 1993-1994)	21	6
The Gambia (1990-1993 vs 2002)	60	0
Kenya (2000-2001 vs 2004-2005)	66	7.6
Malawi (1997-2002 vs 2005)	20-40	0
Uganda (2001 vs 2005)	42	<3

Epidemiologie der bakt. Meningitis

Thigpen et al.: NEJM 2011, 364: 2016-2025

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

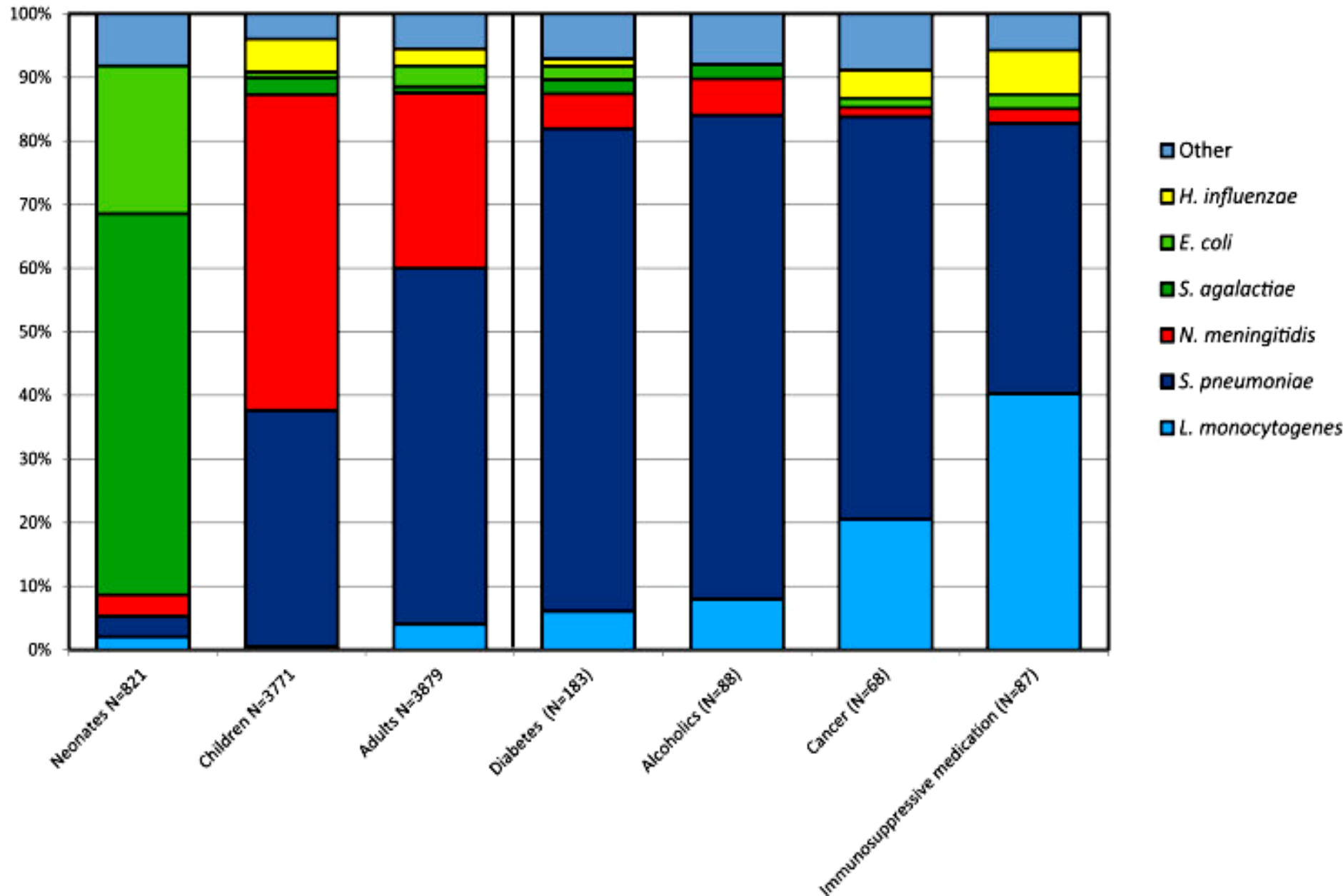
Bacterial Meningitis in the United States, 1998–2007

Michael C. Thigpen, M.D., Cynthia G. Whitney, M.D., M.P.H.,
Nancy E. Messonnier, M.D., Elizabeth R. Zell, M.Stat., Ruth Lynfield, M.D.,
James L. Hadler, M.D., M.P.H., Lee H. Harrison, M.D., Monica M. Farley, M.D.,
Arthur Reingold, M.D., Nancy M. Bennett, M.D., Allen S. Craig, M.D.,
William Schaffner, M.D., Ann Thomas, M.D., Melissa M. Lewis, M.P.H.,
Elaine Scallan, Ph.D., and Anne Schuchat, M.D.,
for the Emerging Infections Programs Network

- ✓ **Zeitraum von 1998 – 2007**
- ✓ **Suveillance Daten (17,4 Mill Pat.-Daten)**
- ✓ **3188 Pat. mit bakt. Meningitis**
- ✓ **Abnehmende Inzidenz (-31%)**
- ✓ **14,8% Mortalität**

Epidemiologie der bakt. Meningitis

Thigpen et al.: NEJM 2011, 364: 2016-2025; van Ettehoven et al.: CMI 2017, 23: 601-606



Epidemiologie der bakt. Meningitis

Surveillance Atlas of Infectious Diseases

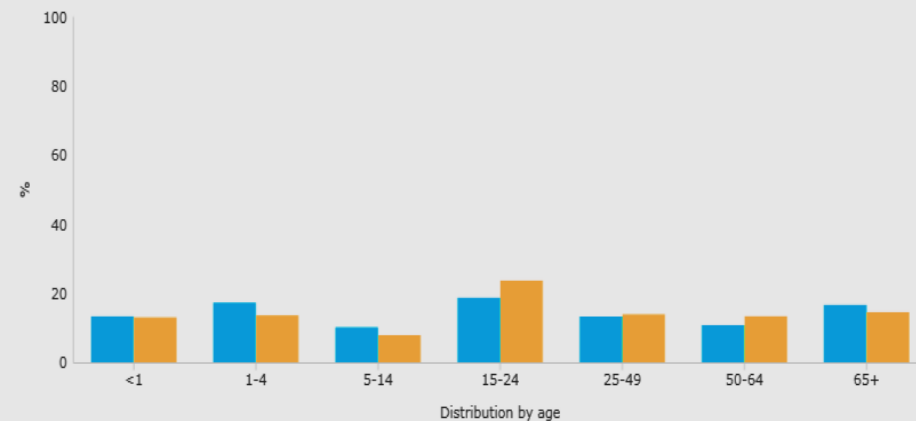
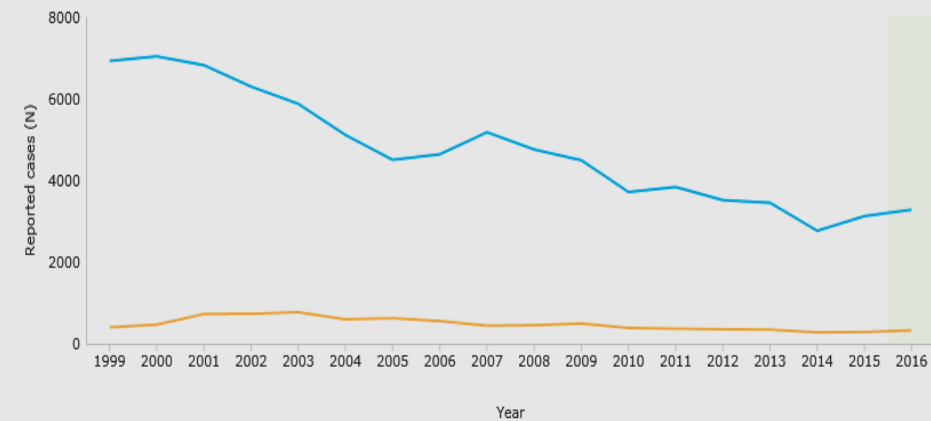
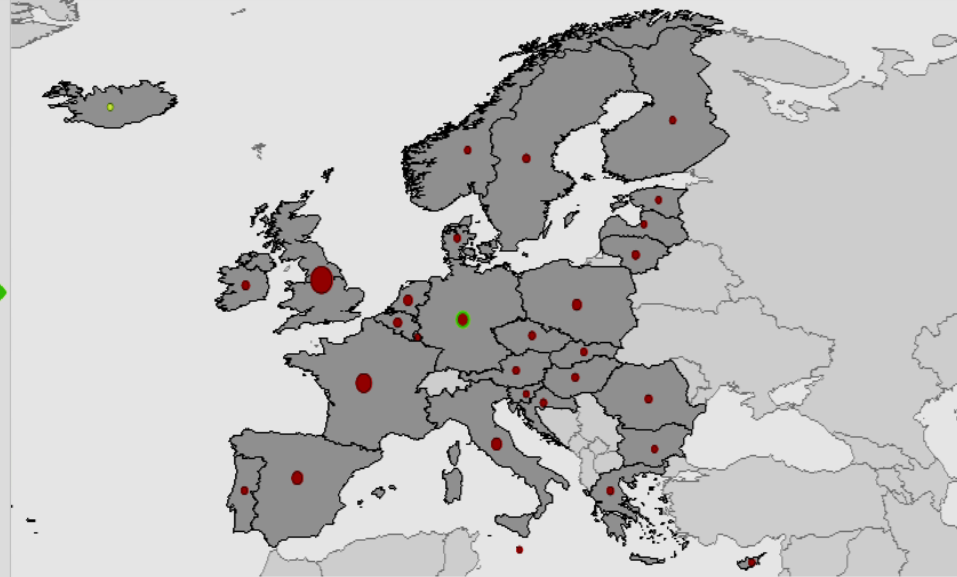
Invasive meningococcal disease

Confirmed cases

Reported cases

2016

Region	Reported cases (N)
EU/EEA	3280
Austria	37
Belgium	107
Bulgaria	9
Croatia	30
Cyprus	12
Czech Republic	43
Denmark	38
Estonia	3
Finland	19
France	512
Germany	330
Greece	52
Hungary	47
Iceland	0



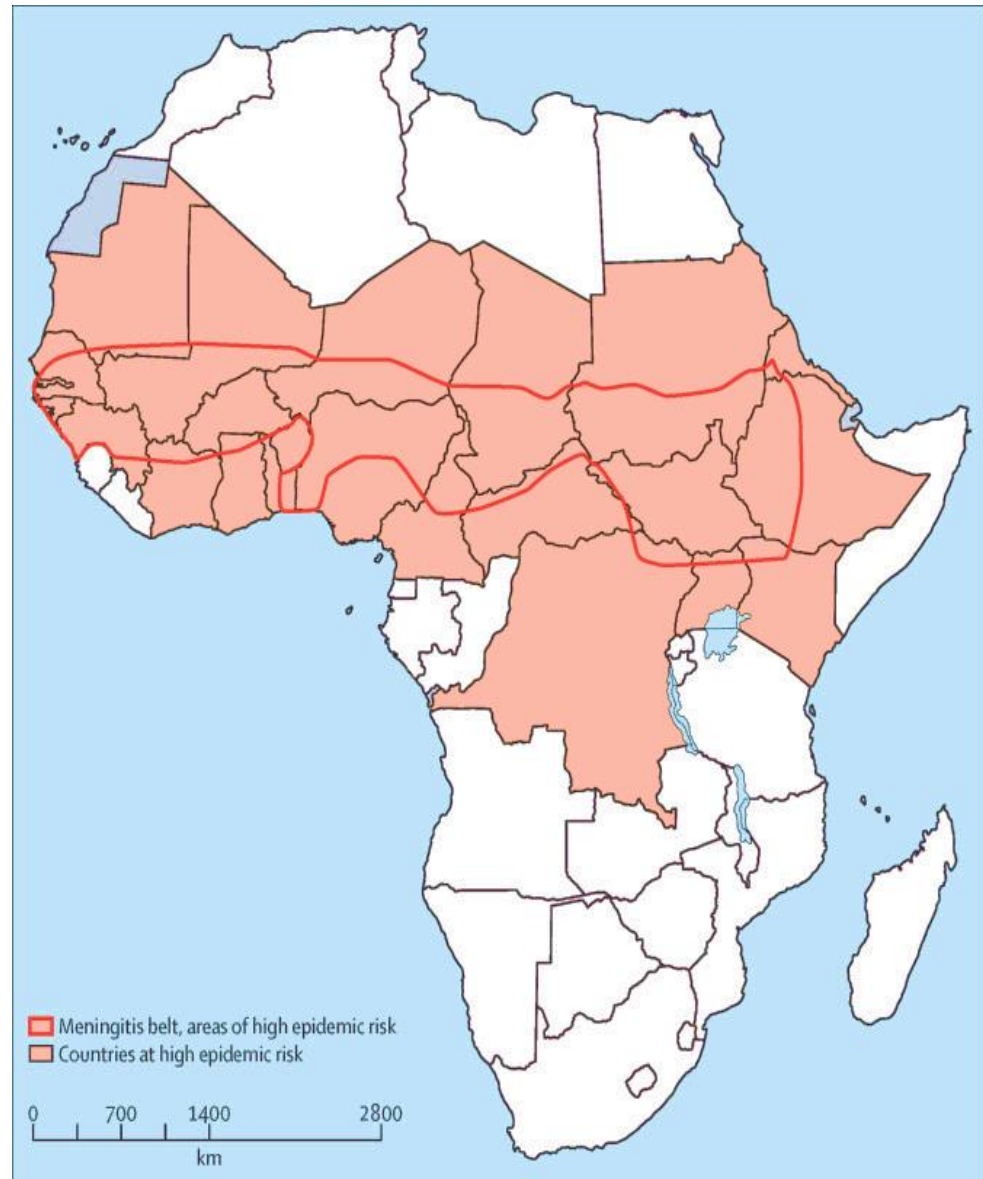
EU/EEA Germany

Epidemiologie der bakt. Meningitis

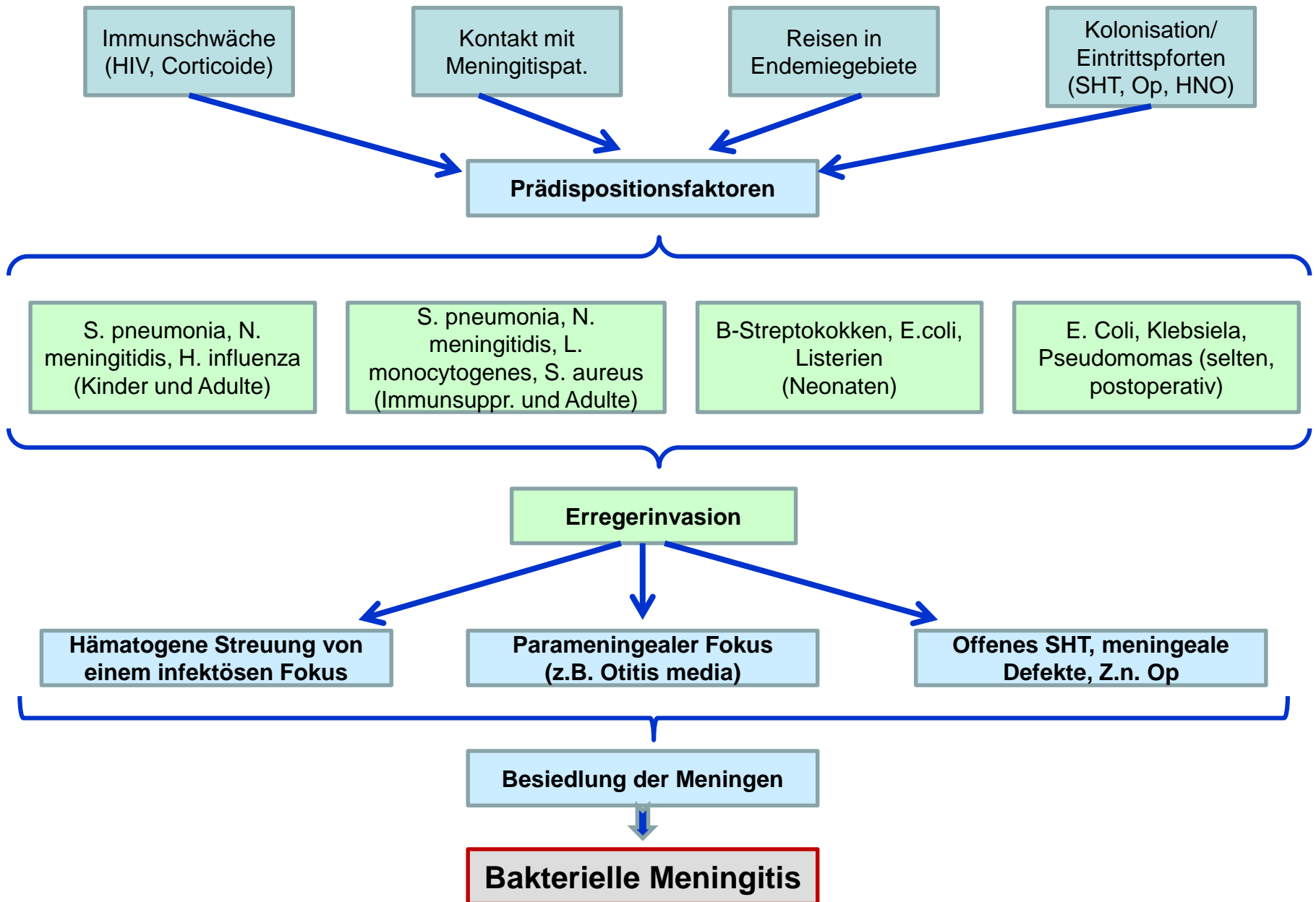
McGill et al.: Lancet 2016, 388: 3036-3047

Inzidenz bakt. Meningitis:

West-Europa: 1-2/100.000
Zentralafrika: 1000/100.000

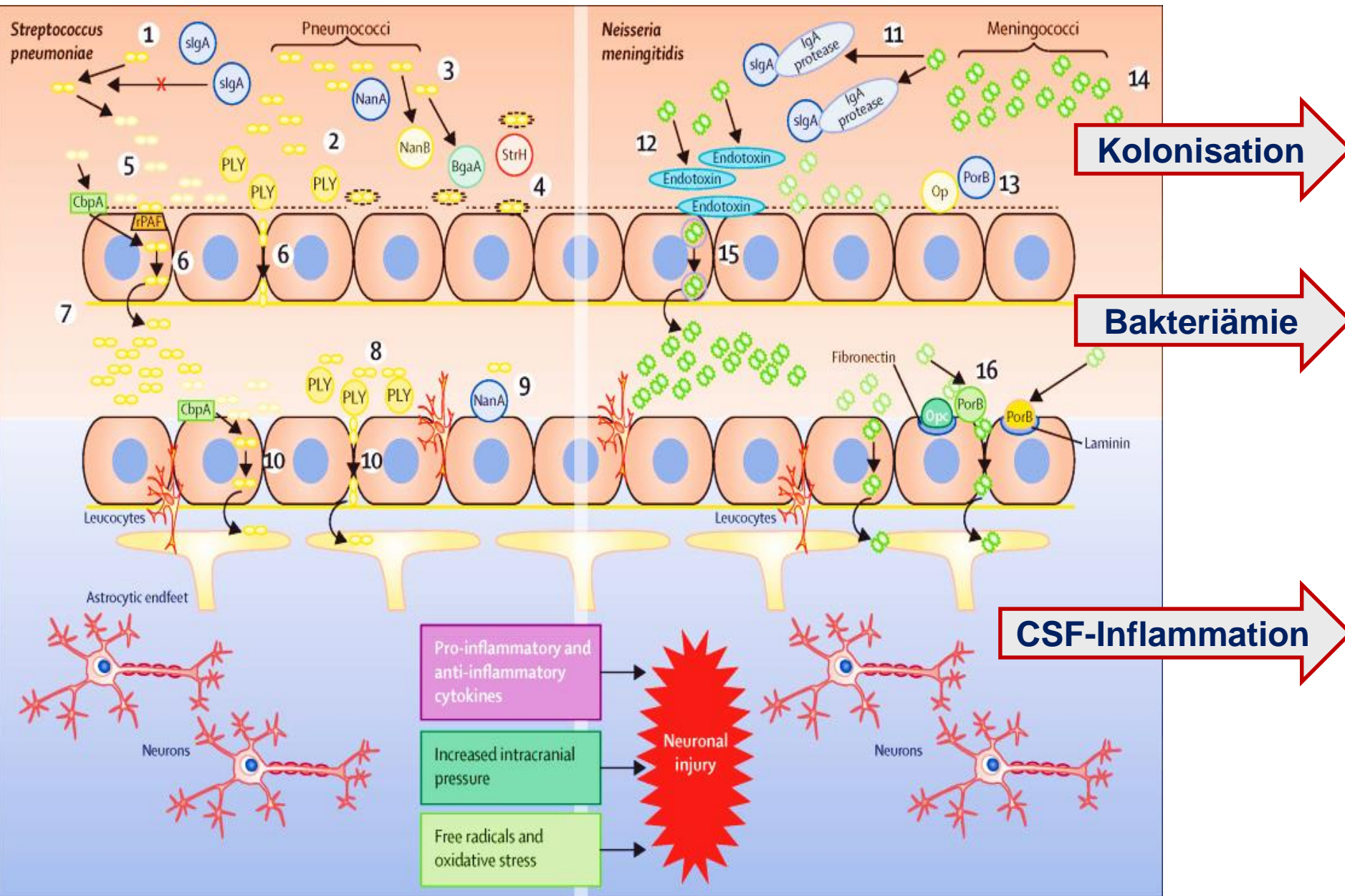


Pathogenese



Epidemiologie der bakt. Meningitis

McGill F et al.: Lancet 2016, 388: 3036-3047

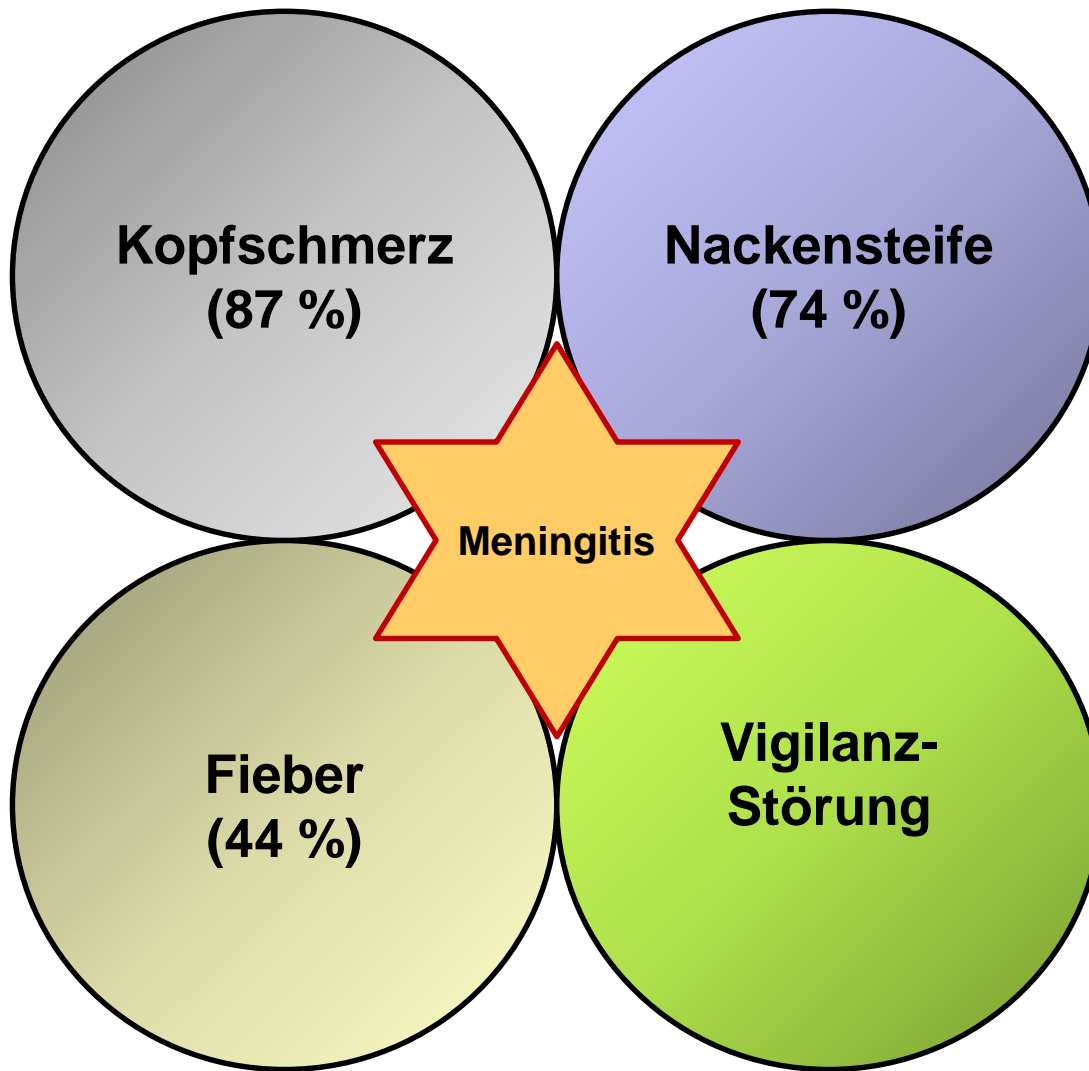


SIND DIE PUPILLEN,
GROSS UND ECKIG, GEHT'S
DEM PATIENTEN WIRKLICH DRECKIG!!



Klinische Diagnostik

Klein M et al.: Nervenarzt 2010, 81: 150-161; van den Beek D et al.: NEJM 2004, 351: 1849-1859



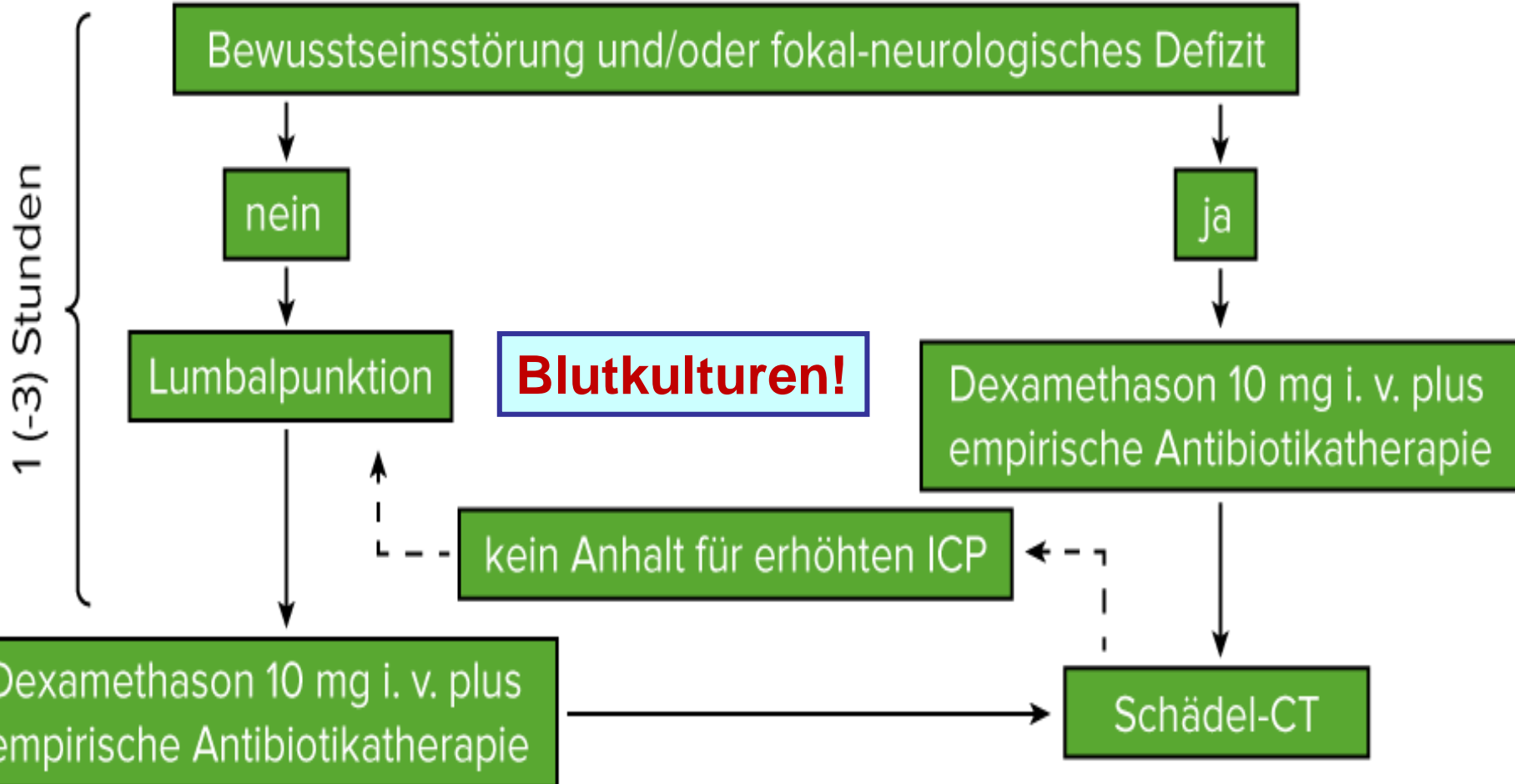
Weitergehende Diagnostik - Algorithmus

S2k Leitlinie Ambulant erworbene bakterielle (eitrige) Meningoencephalitis im Erwachsenenalter, 2016

Van de Beek D et al.: NEJM 2010, 362: 146-154

Vorgehen bei Verdacht auf bakterielle Meningitis

(klinische Untersuchung, Blutkultur)



Diagnostik – Bakterielle Meningitis

Van Ettehoven CN et al.: Clin Microbiol Infect 2017, 23: 6t01-606

Pathogen	Sensitivität (%)				
	BK	CSF-Gram-Färb.	CSF-Kultur	CSF-LA-Test	CSF-PCR
Haemoph. influenza	50-90	50	96	78-100	67-100
Strept. pneum.	75	90	87	59-100	79-100
N. mening.	40-60	70-90	82	22-93	91-100
List. monocyt.	10-5	25-35	NA	NA	NA

Invasive Diagnostik - Liquordiagnostik

S2k Leitlinie Ambulant erworbene bakterielle (eitrige) Meningoencephalitis im Erwachsenenalter, 2016

Typische Parameter im Liquor bei Verdacht auf Meningitis.

Parameter im Liquor	Bakteriell	Viral	Tuberkulös
Zellzahl/μl	>1000	<1000	<1000
Zytologie	Granulozytär	Lymphozytär	Gemischtzellig
Liquor-Serum-Glucose-Index	Erniedrigt	Normal	Erniedrigt
Laktat (mmol/l)	>3,5	<3,5	>3,5
Gesamteiweiß (mg/dl)	>100	<100	>100
Blut-Liquor-Schranke	Schwer gestört	Normal bis leicht gestört	Schwer gestört
Intrathekale Ig-Synthese	Im Verlauf IgA, IgG	Im Verlauf IgG	Im Verlauf IgA

Invasive Diagnostik - Liquordiagnostik

Tan YC et al.: Expert Opin Pharmacother 2015, 16: 187-203

Biomarker	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
IL-6	80-96	51-98
PCT	88-100	84-96
Laktat	88-96	98-100
Heparin-binding Protein	100	99



Antibiotikatherapie

***Supportive
Therapie***

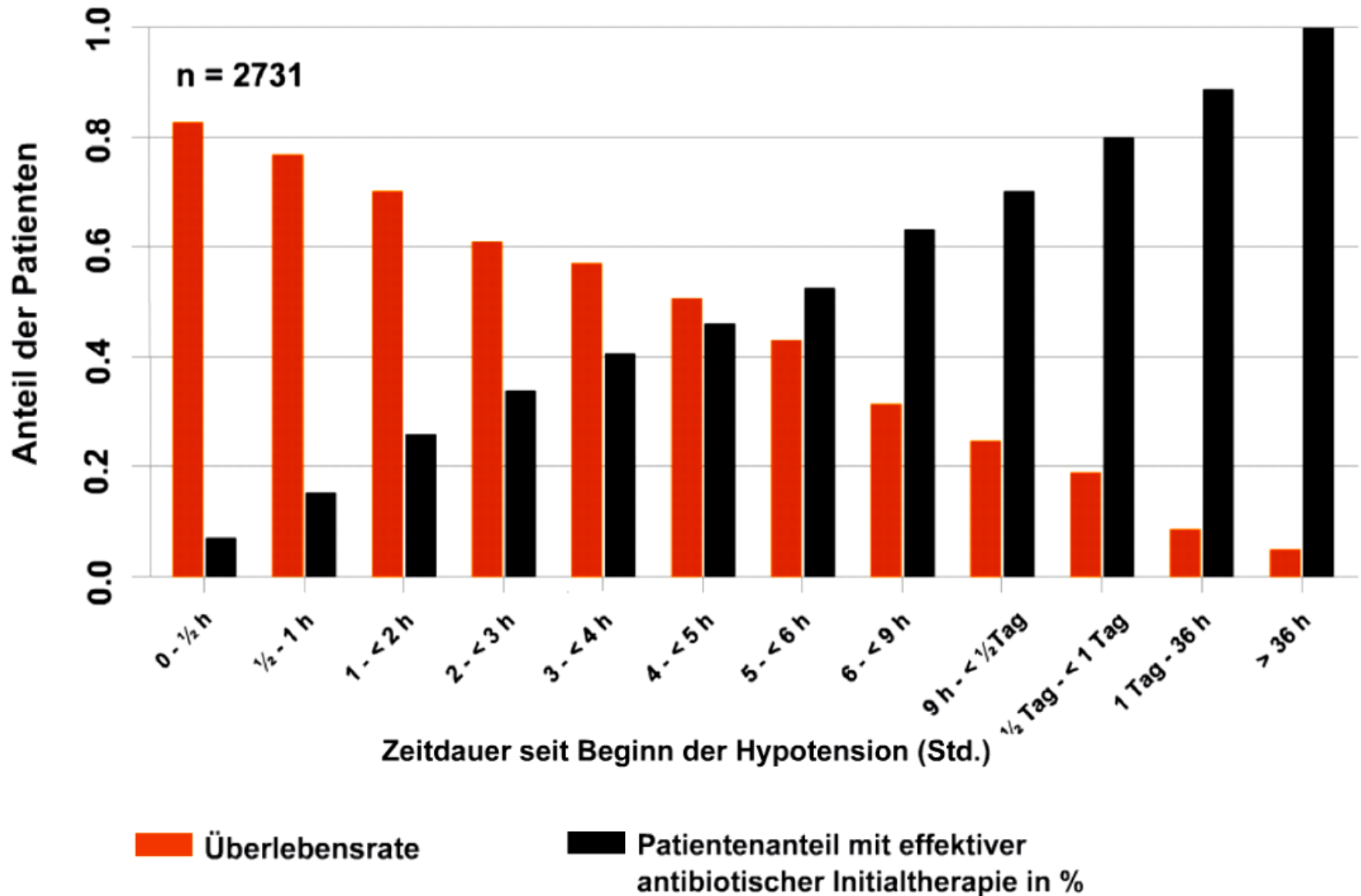
Therapie der Meningitis

***Herd-
sanierung***

Adjunktive Therapie

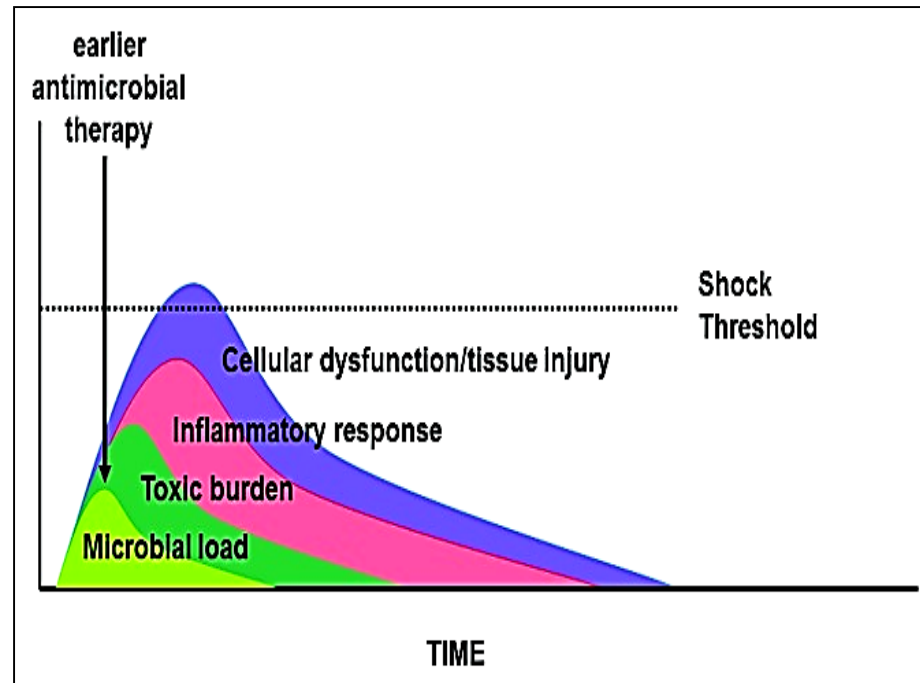
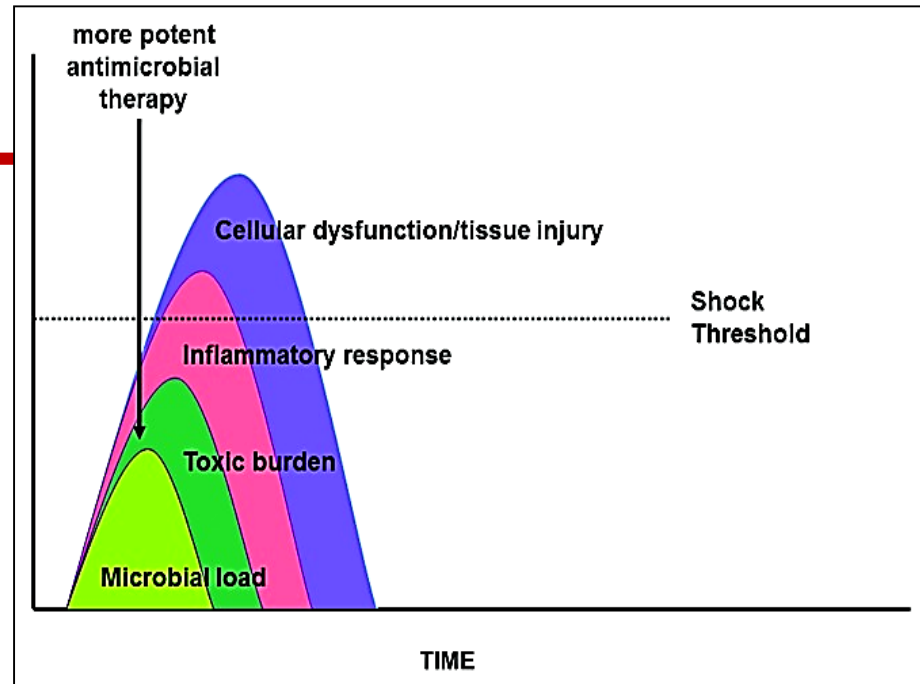
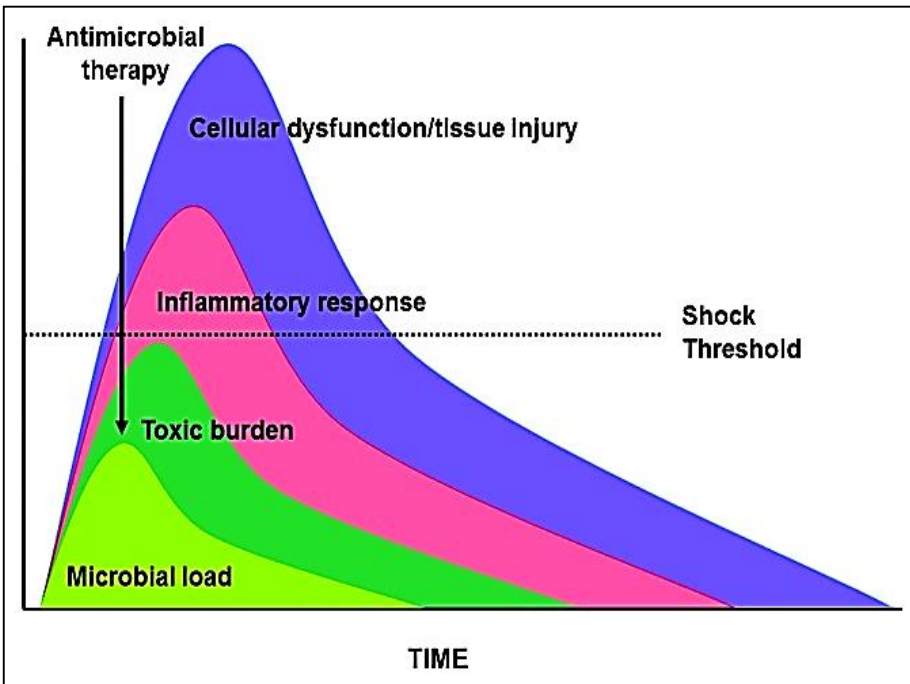
AB-Therapie bei schwerer Sepsis

Kumar A et al.: Crit Care Med 2006, 34: 1589-1596



Microbial Load

Kumar A: Virulence 2014, 5: 80-97



Letalität bei Pneumokokken-Meningitis

Auburtin A et al.: Crit Care Med 2006, 34: 2758-2765

Observationsstudie, 156 Patienten

Table 2. Multivariate analysis of baseline factors at intensive care unit admission associated with 3-month mortality

Variable	Odds Ratio	95% Confidence Interval	p Value
SAPS II ^a	1.12	1.072–1.153	.002
Penicillin-nonsusceptible <i>Streptococcus pneumoniae</i>	6.83	2.94–20.8	<10 ⁻⁴
Interval >3 hrs between hospital admission and antibiotic treatment	14.12	3.93–50.9	<10 ⁻⁴
CSF leukocyte count >10 ³ /μL	0.30	0.10–0.944	.04

Verzögerte Antibiotikatherapie ist der stärkste Prädiktor für Mortalität (OR: 14.12)

CCT und Lumbalpunktion

Klinische Angaben:

Pat. mit V.a Meningitis

Temp. 40° C, Kopfschmerzen, Meningismus,

Der Klassiker

Hirndruckzeichen, Tonsilientiefstand

CCT nativ vom 03.01.2018

Befund:

Vor-CT vom 29.01.2013. Äußere und innere Liquorräume normweit.

Stammganglien und

Thalami beidseits regelrecht abgrenzbar. Computertomographisch keine akuten Pathologien infratentoriell. Schleimhautschwellung der Ethmoidalzellen und des Sinus sphenoidalis. Mastoidzellen frei.

Beurteilung:

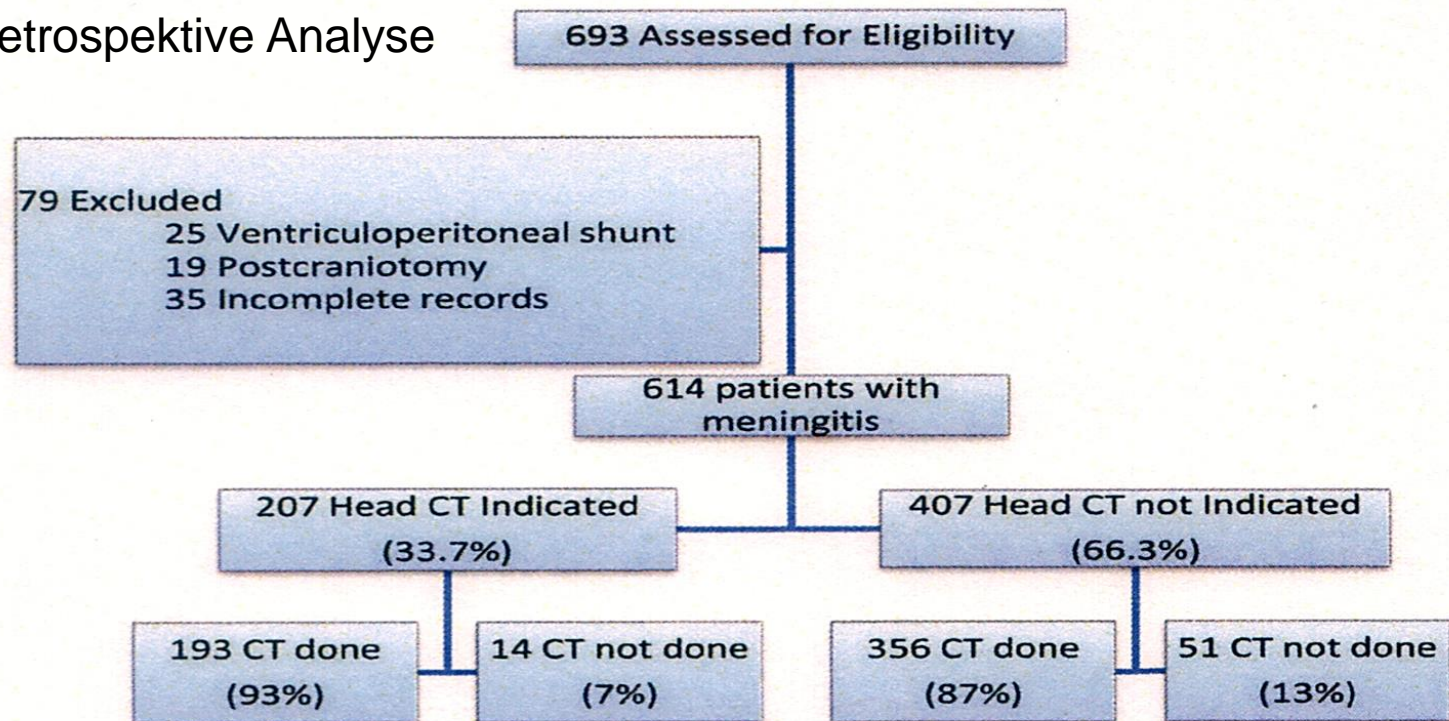
Keine Hirndruckzeichen oder akute Liquorzirkulationsstörung. Soweit abgebildet kein signifikanter Tiefstand der Kleinhirntonsillen.

Kein akuter Infarkt, keine intrakranielle Blutung.

CCT und Lumbalpunktion

Salazar L et al.: Clin Infect Dis 2017, 64: 1657-1662

Retrospektive Analyse



Bei 89 % der Patienten wurde ein CCT vor einer LP durchgeführt (Indikation bei 33,7%)

Bei 64 % der durchgeführten CCT's lag keine Indikation für ein CCT vor

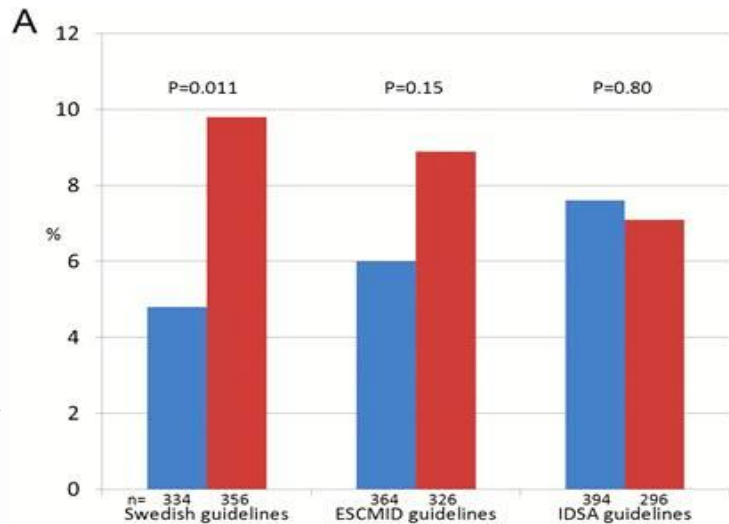
Keine Leitlinienadhärenz bei 60% der Patienten

Intracranielle Pathologien gab es nur bei 2,7% der Pat. (alle mit Indikation für CCT)

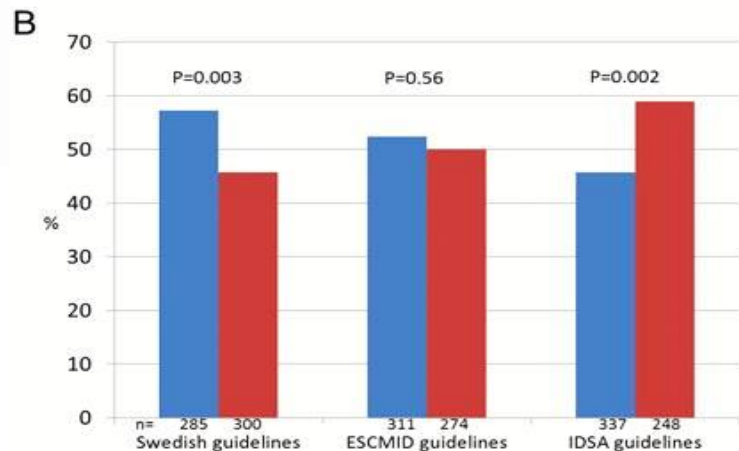
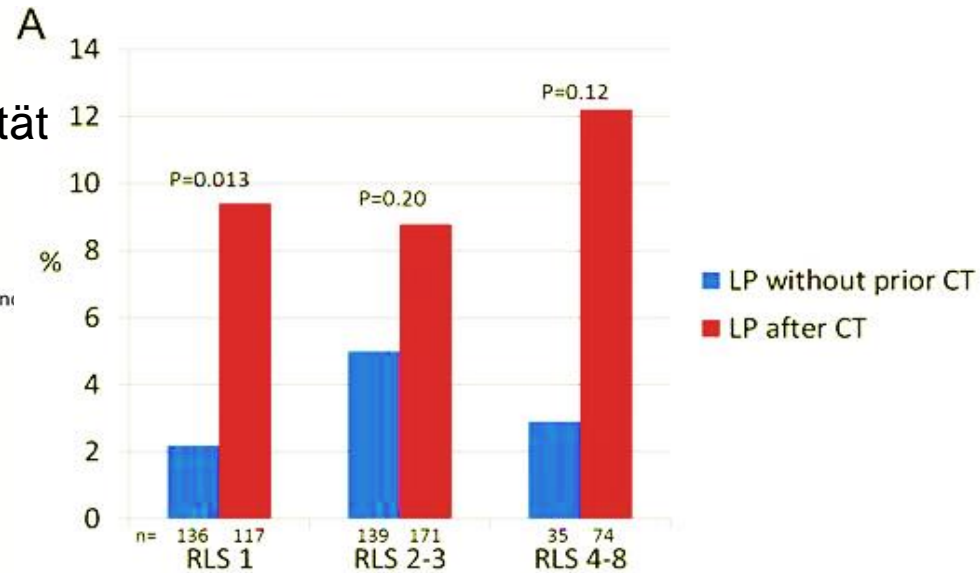
Zeitverzögerung durch CCT bis Therapiebeginn: 2,75 Stunden

CCT und Lumbalpunktion

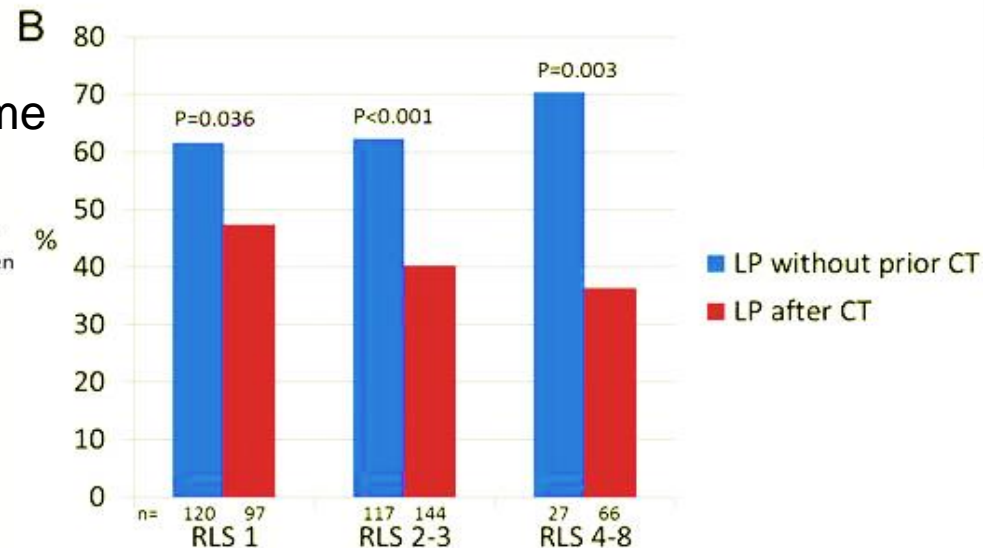
Glimaker M et al.: Clin Infect Dis 2018, 66: 321-328



ESCMID = European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases
IDSA = Infectious Diseases Society of America

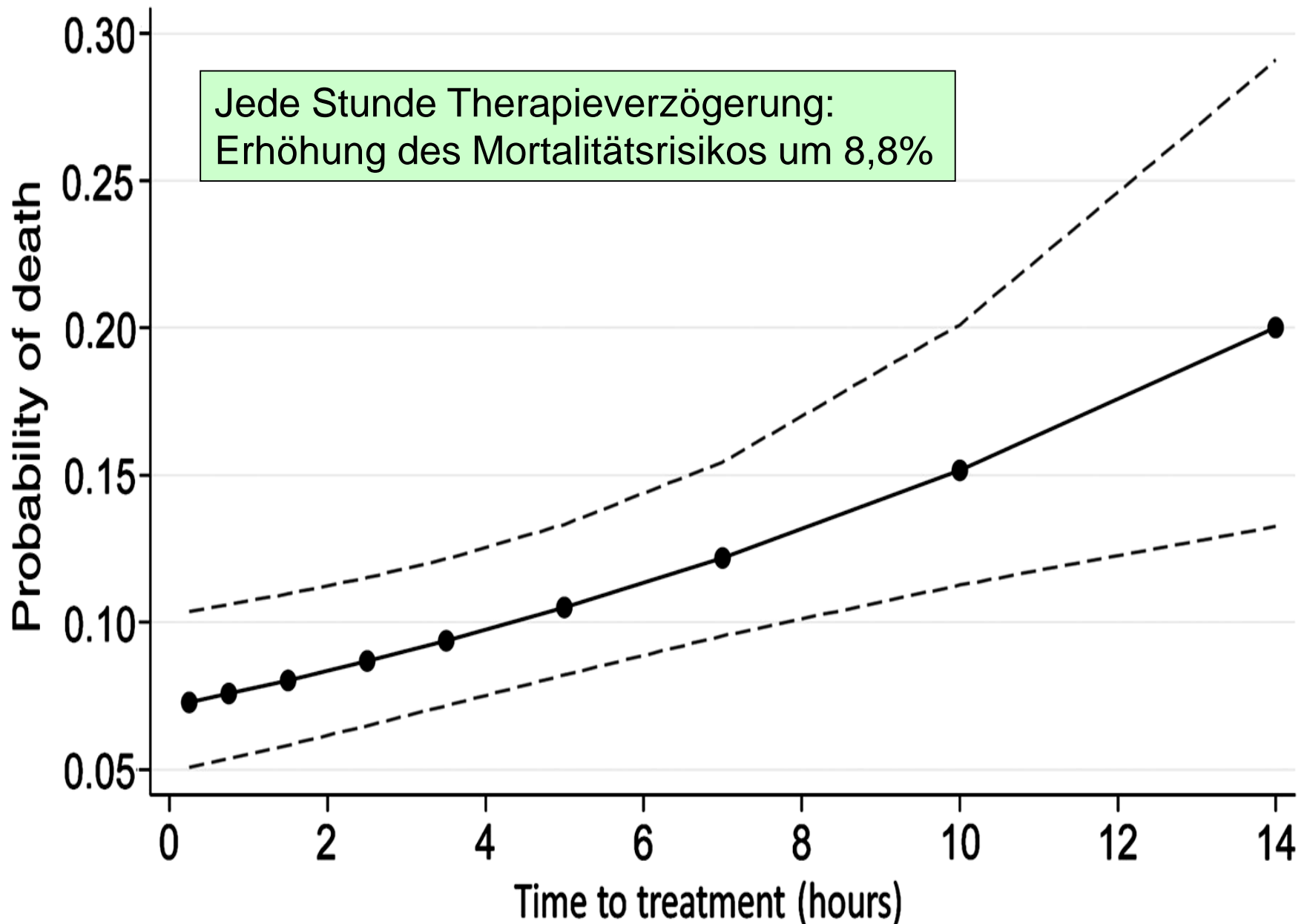


ESCMID = European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases
IDSA = Infectious Diseases Society of America



Meningitis - AB-Therapie - Faktor Zeit

Glimaker et al.: CID 2015, 60: 1162-1169



Keine Hirndruck-Zeichen:

LP/BK > AB > CCT

Hirndruck-Zeichen:

BK > AB > CCT > LP?

Meningitis – Therapie

Kalkulierte
AB-Therapie

```
graph TD; A[Kalkulierte AB-Therapie] --> B[Pathogen]; A --> C["(Lokale) Resistenz"]; A --> D["Gewebekonz. (Penetration)"]
```

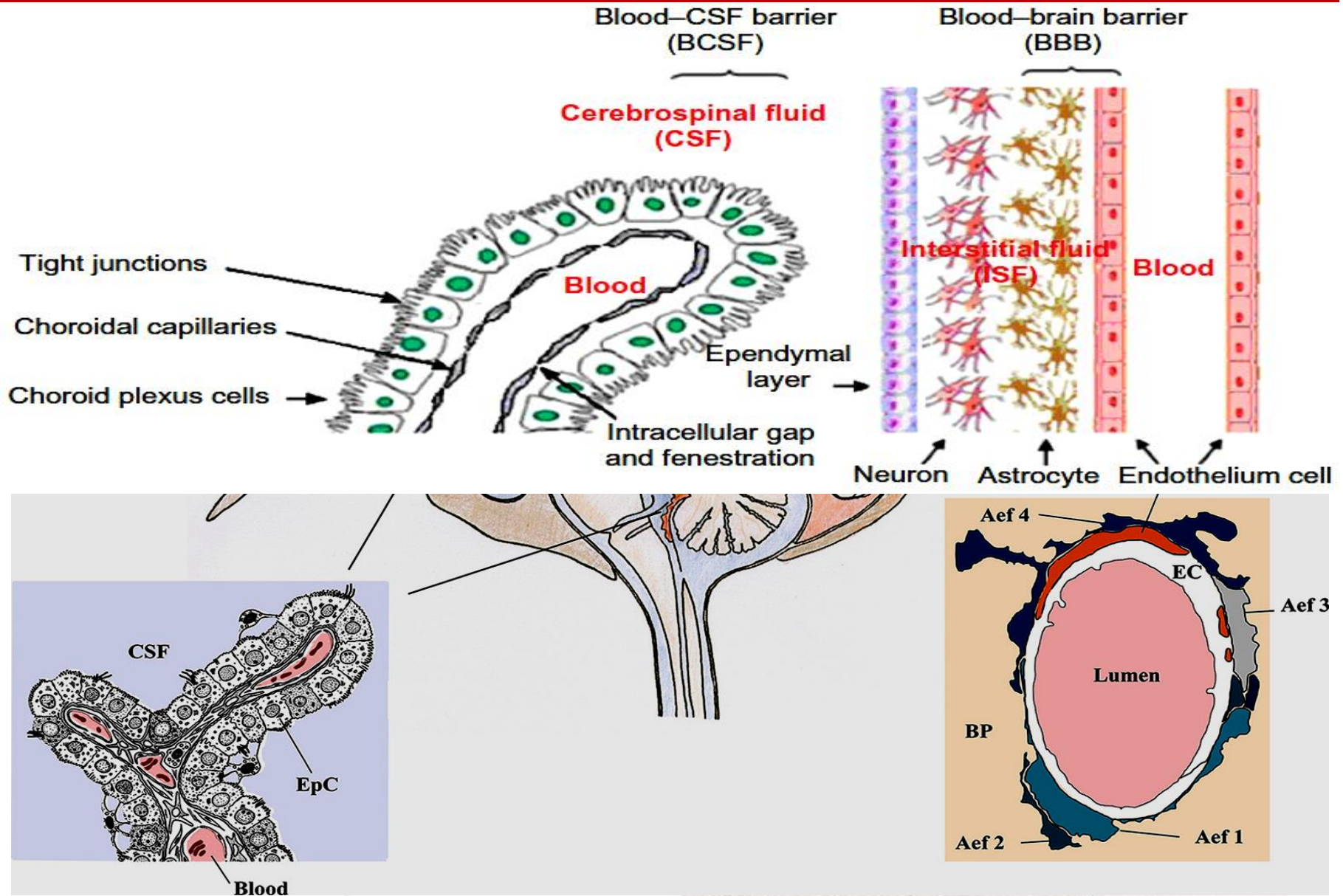
Pathogen

(Lokale)
Resistenz

Gewebekonz.
(Penetration)

Blut-Hirn-Schranke

Strazielle et al.: Mol Pharmaceutics 2013; Saunders RN et al.: Front Neurosci 2014; Lu C et al: Int J Nanomed 2014



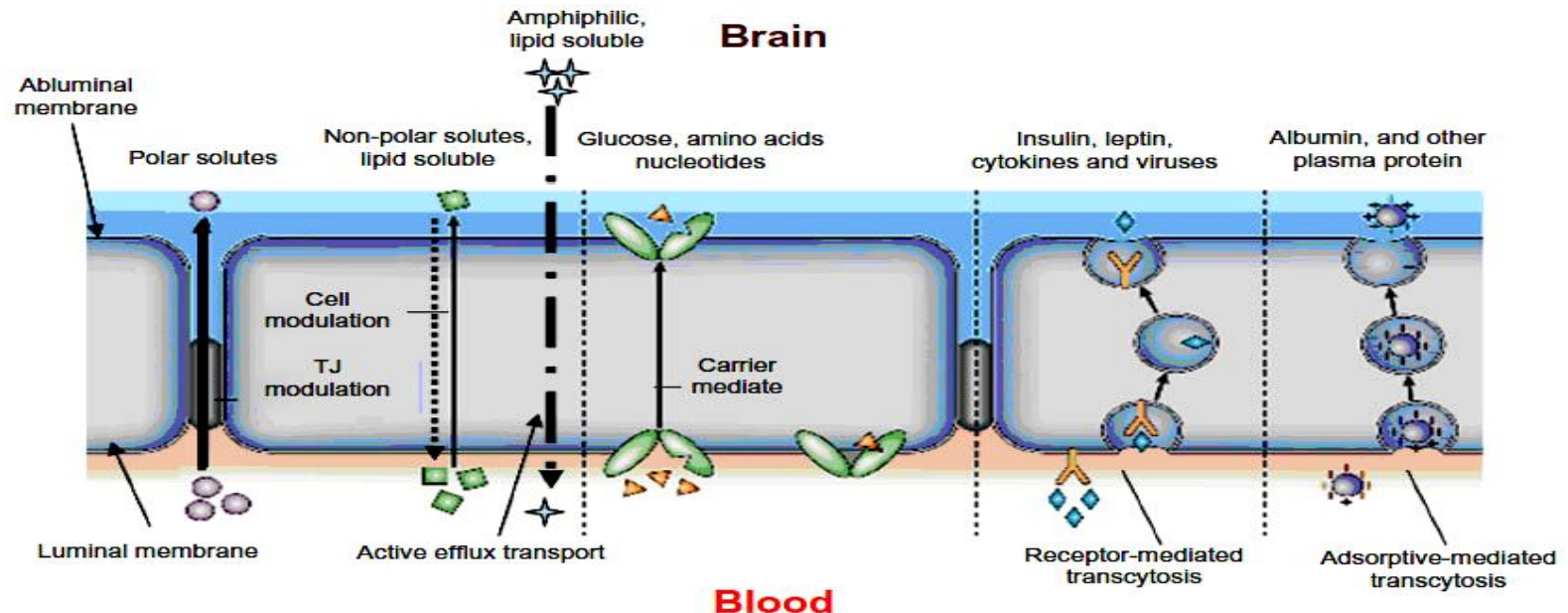
Blut-Hirn-Schranke und Antibiotika

Nau et al.: Clin Microbiol Rev 2010, 23: 858-883; Lu C et al: Int J Nanomed 2014

AB-Penetrationscharakteristika:

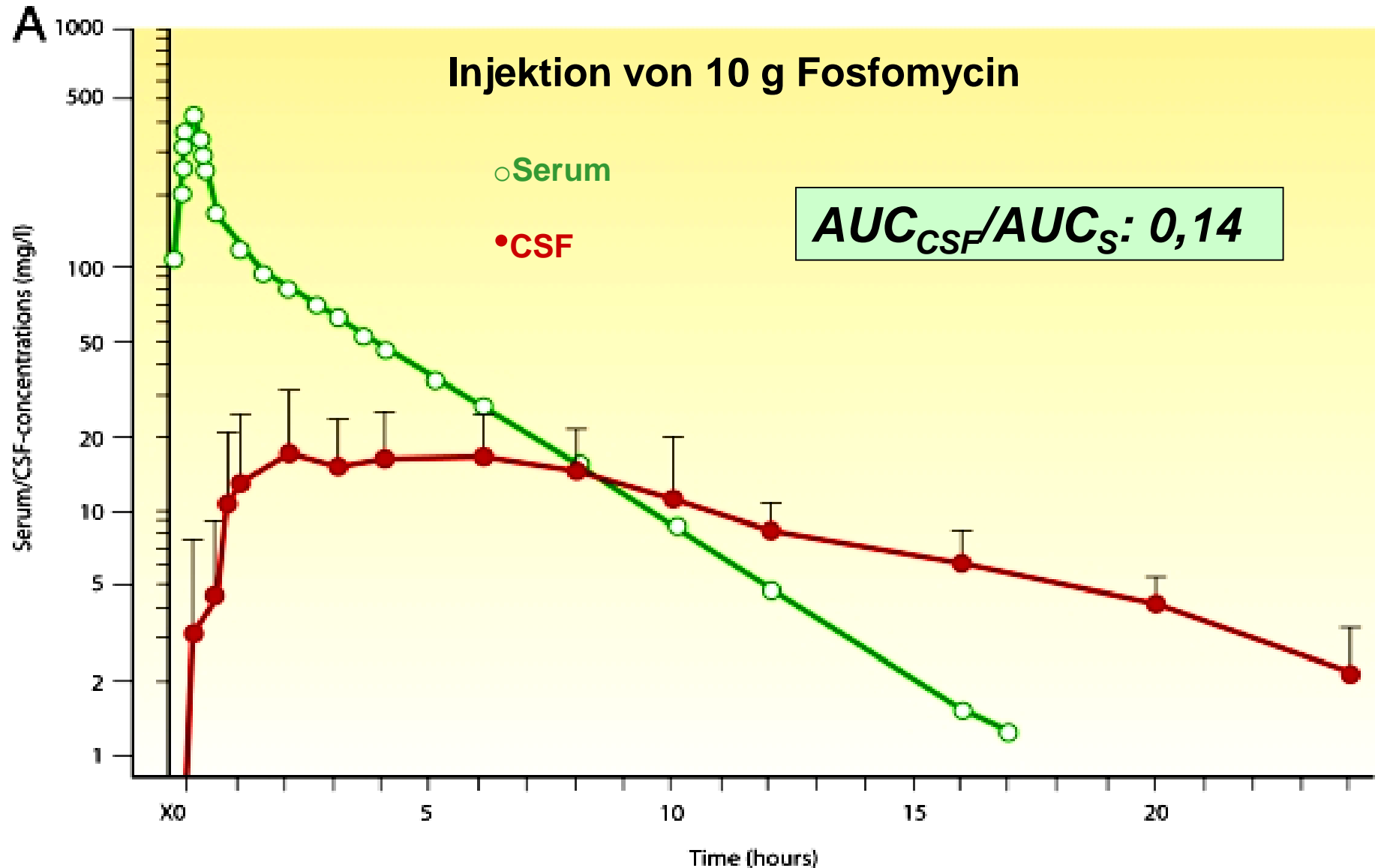
- ❖ Molekülgröße
- ❖ Hydrophilie/Lipophilie
- ❖ Ionisierungsgrad
- ❖ Plasma-Protein-Bindung
- ❖ Größe des Diffusionsgefälles

❖ Aktiver Transport



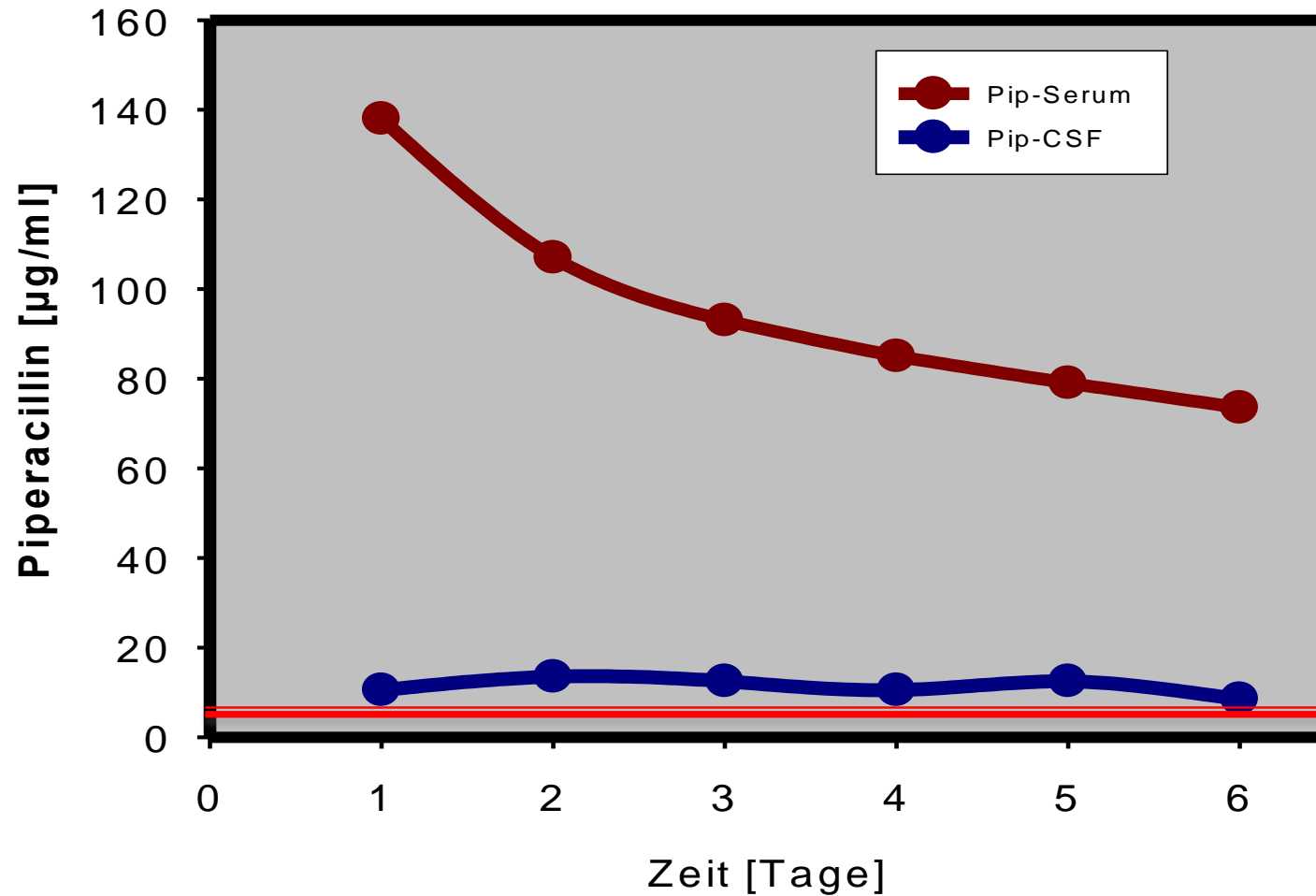
Blut-Hirn-Schranke und Antibiotika

Nau et al.: Clin Microbiol Rev 2010, 23: 858-883



TDM - Piperacillin

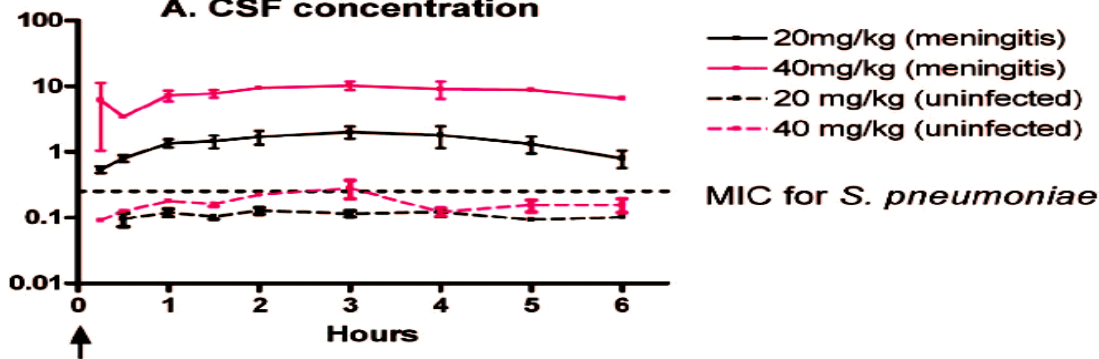
Piperacillin-Konzentration



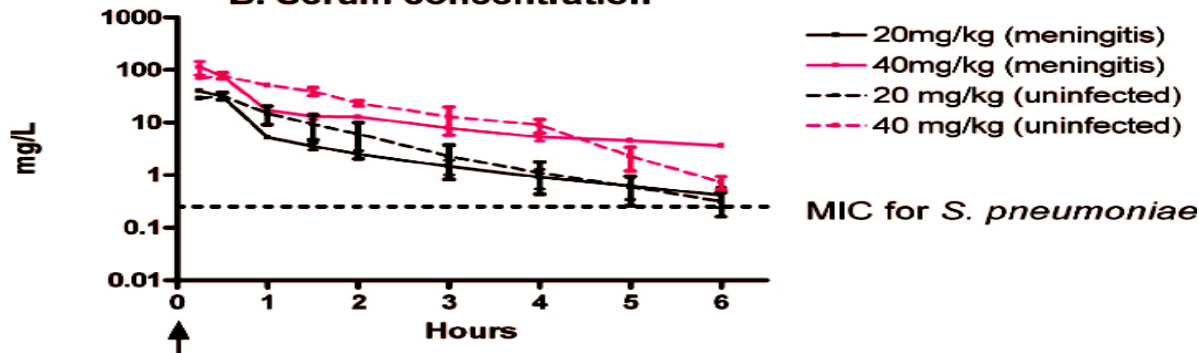
Blut-Hirn-Schranke und Antibiotika

Östergaard C et al.: Antimicrob Agents Chemother 2009, 53: 1581-1585

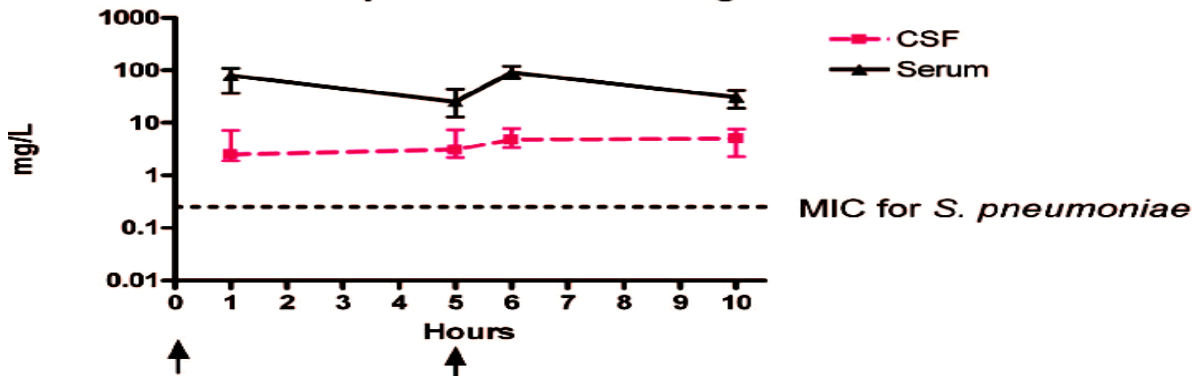
A. CSF concentration



B. Serum concentration

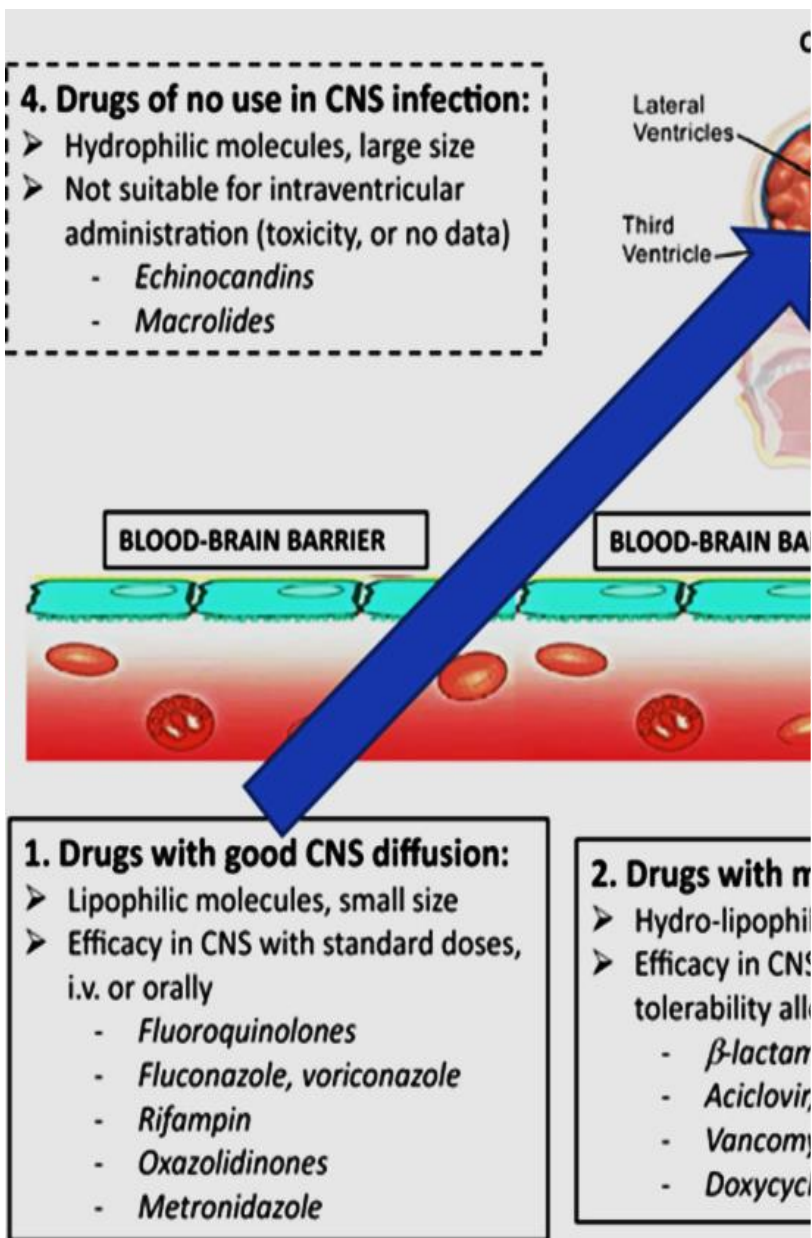


C. CSF and blood concentrations during treatment of *S. pneumoniae* meningitis



BHS - Antiinfektiva

Tattevin P et al.: ICM 2018



Antimicrobial agents	AUC _{CSF} /AUC _{plasma} in the absence of meningeal inflammation	AUC _{CSF} /AUC _{plasma} in patients with meningeal inflammation
Penicillins	0.02	0.2
β -lactamase inhibitors	0.07	0.1
Cephalosporins	0.007-0.1	0.15
Carbapenems	0.2	0.3
Aminoglycosides	0.2	Not available
Fluoroquinolones	0.3-0.7	0.7-0.9
Doxycycline	0.2	0.2
Fosfomycin	0.18	Not available
Linezolid	0.9	Not available
Vancomycin	0.16	0.3
Trimethoprim	0.2	0.45
Sulfamethoxazole	0.1	0.27
Sulfadiazine	0.3	Not available
Metronidazole	Not available	0.9
Rifampicin	0.2	Not available
Aciclovir	0.31	Not available
Valaciclovir	0.8	Not available
Ganciclovir	0.19	Not available
Foscarnet	0.35	0.45
Flucytosine	Not available	0.74
Fluconazole	Not available	0.86
Voriconazole	Not available	0.46
Amphotericin B	Not available	<0.01
Caspofungin	<0.01	<0.01
Micafungin	Not available	<0.01
Albendazole	0.4	Not available
Praziquantel	0.24	Not available

Pharmakokinetik → Pharmakodynamik

Dosis → Konzentration/Zeit

Konzentration → Effekt

- ✓ *Das Antibiotikum muss in adäquater Weise appliziert werden*
- ✓ *Das Antibiotikum muss an den Ort der Infektion gelangen*
- ✓ *Ausreichend hohe Gewebekonzentrationen müssen erreicht werden*
- ✓ *Das Antibiotikum muss dort überhaupt wirken können (bakterizid)*
- ✓ *Es muss gegen den potentiellen Erreger wirksam sein*
- ✓ *Das Antibiotikum muss ausreichend lange wirken können*

Welches Antibiotikum in welcher Dosis für die empirische Therapie?

Therapie - Antibiotika

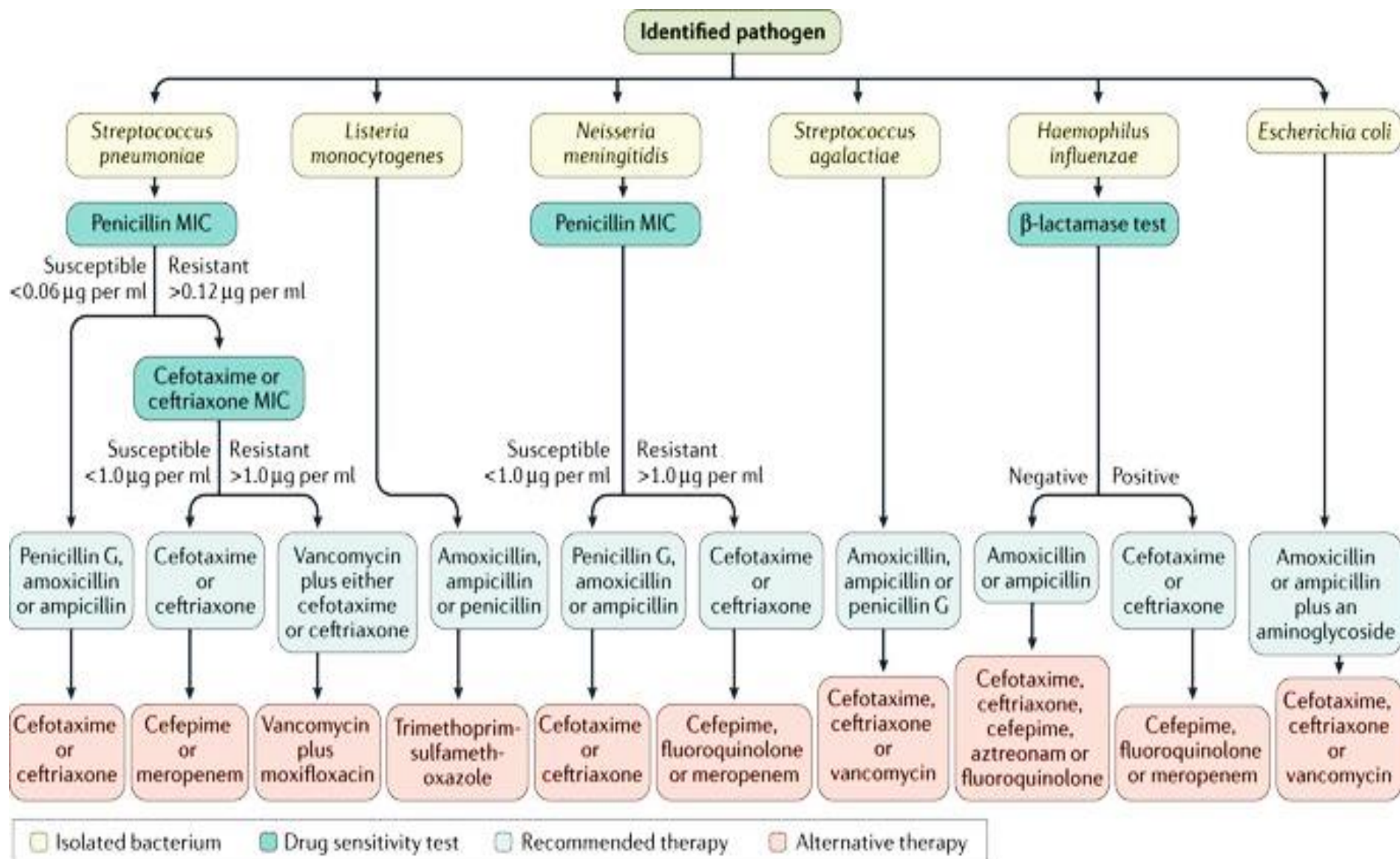
S2k Leitlinie Ambulant erworbene bakterielle (eitrige) Meningoencephalitis im Erwachsenenalter, 2016

Initiale Antibiotikatherapie der bakteriellen Meningitis (ohne Erregernachweis) bei Erwachsenen.

Klinische Konstellation	Empfohlenes Antibiotikaregime
Gesund, keine Abwehrschwäche, ambulant erworben („community-acquired“)	Cephalosporin Gruppe 3a ¹ plus Ampicillin ²
Nosokomial (z. B. nach neurochirurgischer Operation oder Schädel-Hirn-Trauma)	Vancomycin plus Meropenem <i>oder</i> Vancomycin plus Ceftazidim ³ (plus Metronidazol bei operativem Zugang durch Schleimhäute)
Abwehrgeschwächte, ältere Patienten	Cephalosporin Gruppe 3a ¹ plus Ampicillin
Shunt-Infektion	Vancomycin plus Meropenem <i>oder</i> Vancomycin plus Ceftazidim

Therapie - Antibiotika

S2k Leitlinie Ambulant erworbene bakterielle (eitrige) Meningoencephalitis im Erwachsenenalter, 2016
Van de Beek et al.: Nat Rev 2016



Therapie - Antibiotika

S2k Leitlinie Ambulant erworbene bakterielle (eitrige) Meningoencephalitis im Erwachsenenalter, 2016
ARS-Surveillance-Netzwerk

Dosierung einiger in der Therapie der bakteriellen Meningitis gebräuchlichen Antibiotika bei Erwachsenen.

Antibiotikum	Dosierung pro Tag
Penicillin G	6x4–5 Mio IE
Ampicillin	6x2 g
Cefotaxim	3x2–4 g
Ceftazidim	3x2 g
Ceftriaxon	1x4 oder 2x2 g
Meropenem	3x2 g
Fosfomycin	3x5 g ²
Rifampicin	1x600 mg
Vancomycin	2x1 g ¹
Linezolid	2x600 mg
Gentamicin	1x240–360 mg ³
Metronidazol	3x500 mg

VA-Meningitis – Kalkulierte Therapie

n. McGill F et al.: Lancet 2016, 388: 3036-3047

Initiale empirische Therapie bei amb. erworbener Meningitis (ohne infek. Risikofaktoren)

Erreger		Kalk. Therapie	Dosierung
Pneumokokken Meningokokken Listerien, Hämoph.	1. Wahl	Cefotaxim plus Ampicillin	6 x 2 g i.v. 6 x 2 g i.v.
Pneumokokken Meningokokken Listerien, Hämoph.	2. Wahl	Chloramphenicol plus Cotrimoxazol	4 x 25 mg/kg i.v. 4 x 5/20 mg/kg i.v.
Adjuvante Therapie		Dexamethason	4 x 10 mg i.v. über 4 Tage
V.a. Herpes- simplex-Viren 1/2	V.a. Herpesvirusinfektion	plus Aciclovir	3 x 10-15 mg/kgKG i.v. über 1h

Initiale empirische Therapie bei nosokomial erworbener Meningitis

Erreger		Kalk. Therapie	Dosierung
Bakt. Erreger: Koag. Staph. Staph. aureus Enterobacteriaceae	1. Wahl	Ceftazidim plus Vancomycin	6 x 2 g i.v. Initial 30 mg/kgKG; danach 2 x 1 g i.v. (Drug-Monitoring: Ziel-Tal-Spiegel: 20- 25 mg/l)
V.a. ESBL-Bildner	1. Wahl	Meropenem plus Vancomycin	3 x 2 g i.v. s.o.

Intrathekale Antiinfektiva

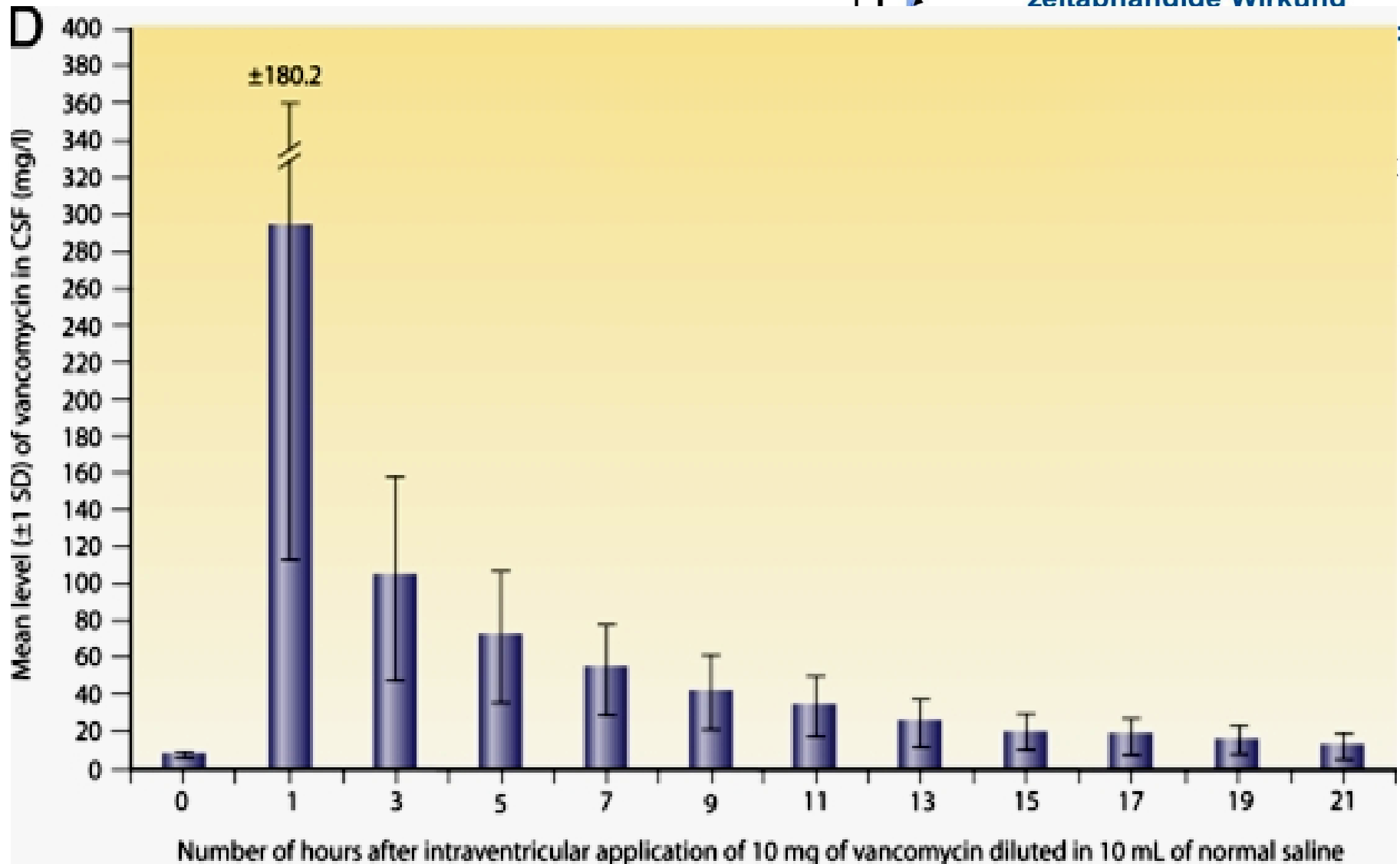
Van de Beek et al.: NEJM 2010, 362: 146-154

Nau et al.: Clin Microbiol Rev 2010, 23: 858-883

S2k-Leitlinie: Kalkulierte Initialtherapie bakterieller
Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018

PK/PD: Zeit- versus Konzentrations-
abhängige Wirkung

Konzentration
↑ T ↓ C_{max}:MHK
• **β-Lactam-Antibiotika:**
zeitabhängige Wirkung



Meningokokken-Meningitis - Prophylaxe

S2k Leitlinie Ambulant erworbene bakterielle (eitrige) Meningoencephalitis im Erwachsenenalter, 2016

Nach Empfehlungen der STIKO sind enge Kontaktpersonen:

- Alle Haushaltsmitglieder**
- Personen, bei denen der begründete Verdacht besteht, dass sie mit oropharyngealen Sekreten in Berührung gekommen sind**
- Kontaktpersonen in sonstigen Gemeinschaftseinrichtungen mit haushaltsähnlichem Charakter, z.B. Internaten, Wohnheimen, Kasernen**

Prophylaxe:

Erwachsene: 1 x 500 mg Ciprofloxacin

Kinder: 2 x 10 mg/kg Rifampicin (2 d)

Schwangere: 250 mg Ceftriaxon i.v./i.m.

Außerdem: 24 h Isolierung von Pat. n. Beginn einer AB-Therapie
Erkrankung und Verdacht sind meldepflichtig n. IfSG

Herdsanierung

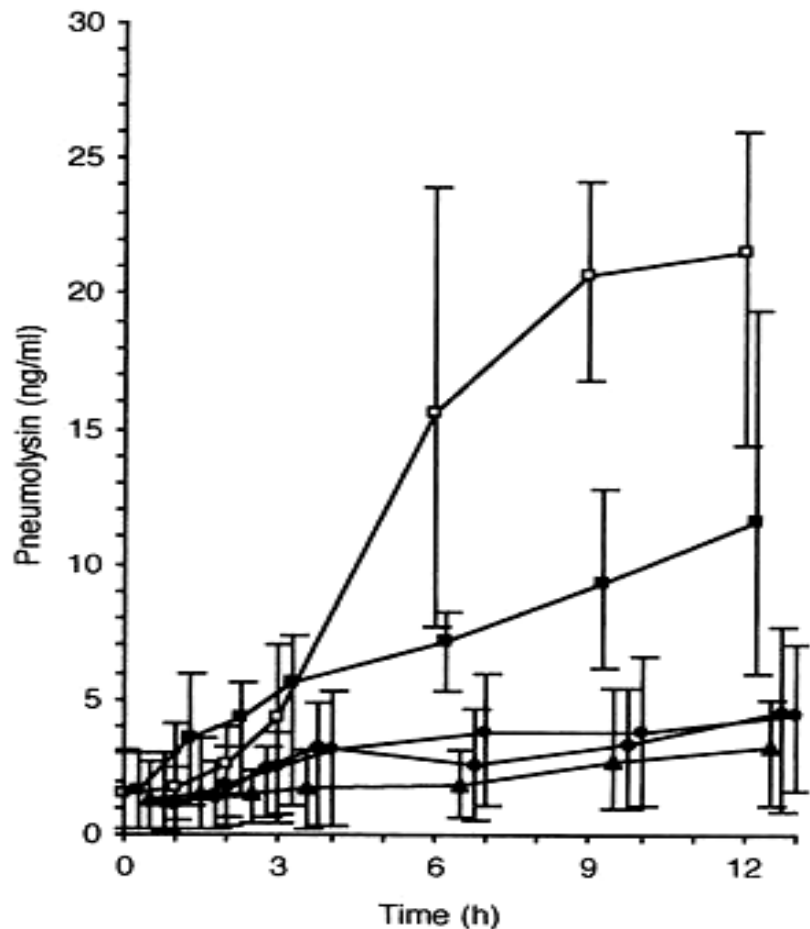


- ❖ Mastoiditis
- ❖ NNH-Infektionen
- ❖ ZMK-Infektionen
- ❖ Device-assoc. Infektionen
- ❖ Spondylodiscitis
- ❖ Endokarditis
- ❖ Sepsis

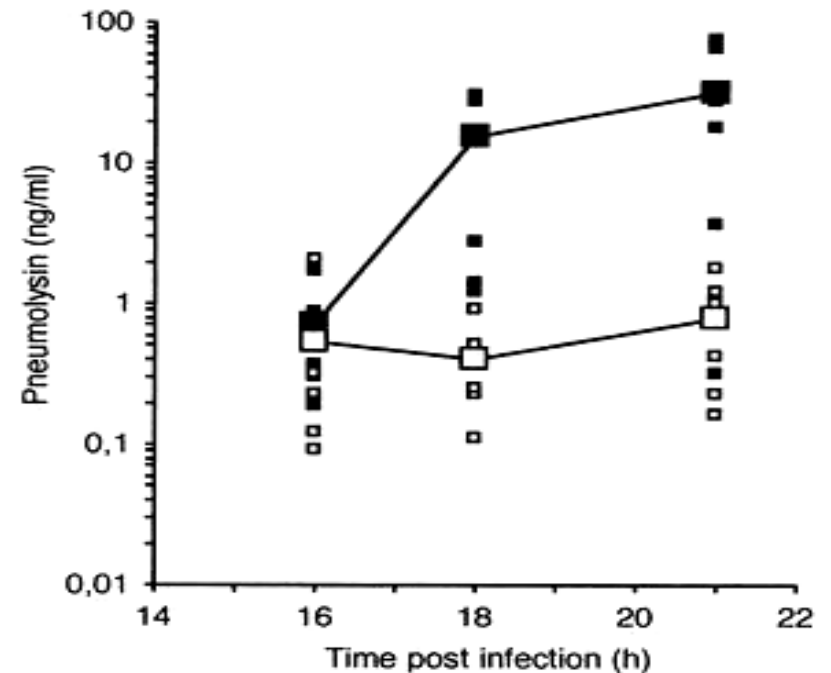
❖ Hersanierung (so schnell wie möglich?)

Kollateral-Schäden

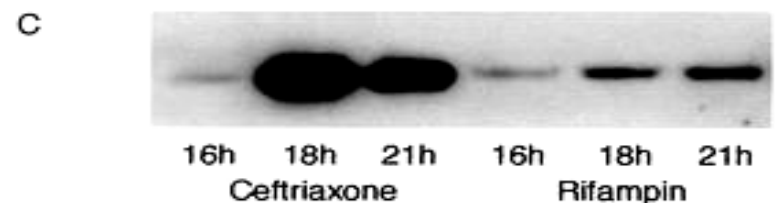
Spreer A et al.: *Antimicrob Agents Chemother* 2003, 47: 2649-2654



- A
- without antibiotic treatment
 - ceftriaxone (8 µg/ml)
 - ▲— clindamycin (1 µg/ml)
 - ◆— rifampin (3 µg/ml)
 - rifampin (3 µg/ml) for 6 h followed by the addition of ceftriaxone (8 µg/ml)



- B
- animals treated with ceftriaxone
 - means of the ceftriaxone-treated group
 - animals treated with rifampin
 - means of the rifampin-treated group



C

Adjuvante Therapie

De Gans J et al.: NEJM 2002, 347: 1549-1566

The New England Journal of Medicine

Copyright © 2002 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 347

NOVEMBER 14, 2002

NUMBER 20



DEXAMETHASONE IN ADULTS WITH BACTERIAL MENINGITIS

JAN DE GANS, PH.D., AND DIEDERIK VAN DE BEEK, M.D., FOR THE EUROPEAN DEXAMETHASONE IN ADULTHOOD BACTERIAL MENINGITIS STUDY INVESTIGATORS*

- ✓ ***Prospektive randomisierte Studie***
- ✓ ***301 Pat. mit bakt. Meningitis***
- ✓ ***Dexamethason – Placebo***
- ✓ ***Dexamethason: 4 x 10 mg/4 Tage***

**TABLE 2. OUTCOMES EIGHT WEEKS AFTER ADMISSION,
ACCORDING TO CULTURE RESULTS.***

OUTCOME AND CULTURE RESULTS	DEXAMETHASONE GROUP	PLACEBO GROUP	RELATIVE RISK (95% CI)†	P VALUE
	no./total no. (%)			
Unfavorable outcome				
All patients	23/157 (15)	36/144 (25)	0.59 (0.37–0.94)	0.03
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	15/58 (26)	26/50 (52)	0.50 (0.30–0.83)	0.006
<i>Neisseria meningitidis</i>	4/50 (8)	5/47 (11)	0.75 (0.21–2.63)	0.74
Other bacteria	2/12 (17)	1/17 (6)	2.83 (0.29–27.8)	0.55
Negative bacterial culture‡	2/37 (5)	4/30 (13)	0.41 (0.08–2.06)	0.40
Death				
All patients	11/157 (7)	21/144 (15)	0.48 (0.24–0.96)	0.04
<i>S. pneumoniae</i>	8/58 (14)	17/50 (34)	0.41 (0.19–0.86)	0.02
<i>N. meningitidis</i>	2/50 (4)	1/47 (2)	1.88 (0.76–20.1)	1.00
Other bacteria	1/12 (8)	1/17 (6)	1.42 (0.10–20.5)	1.00
Negative bacterial culture	0/37	2/30 (7)	—	0.20
Focal neurologic abnormalities				
All patients	18/143 (13)	24/119 (20)	0.62 (0.36–1.09)	0.13
<i>S. pneumoniae</i>	11/49 (22)	11/33 (33)	0.67 (0.33–1.37)	0.32
<i>N. meningitidis</i>	3/46 (7)	5/44 (11)	0.57 (0.15–2.26)	0.48
Other bacteria	3/11 (27)	3/16 (19)	1.45 (0.36–5.92)	0.66
Negative bacterial culture	1/37 (3)	5/26 (19)	0.14 (0.02–1.13)	0.07
Hearing loss				
All patients	13/143 (9)	14/119 (12)	0.77 (0.38–1.58)	0.54
<i>S. pneumoniae</i>	7/49 (14)	7/33 (21)	0.67 (0.25–1.69)	0.55
<i>N. meningitidis</i>	3/46 (7)	5/44 (11)	0.57 (0.15–2.26)	0.48
Other bacteria	2/11 (18)	1/16 (6)	2.91 (0.30–28.3)	0.55
Negative bacterial culture	1/37 (3)	1/26 (4)	0.70 (0.05–10.7)	1.00

Adjuvante Therapie

De Gans J et al.: NEJM 2002, 347: 1549-1566

TABLE 5. ADVERSE EVENTS.

EVENT	DEXAMETHASONE GROUP	PLACEBO GROUP	P VALUE
	(N=157)	(N=144)	
	no. (%)		
Gastrointestinal bleeding	2 (1)	5 (3)	0.27
Blood transfusion required	2 (1)	4 (3)	0.43
Stomach perforation	1 (1)	0	1.00
Hyperglycemia	50 (32)	37 (26)	0.24
Herpes zoster	6 (4)	4 (3)	0.75
Fungal infection	8 (5)	4 (3)	0.38

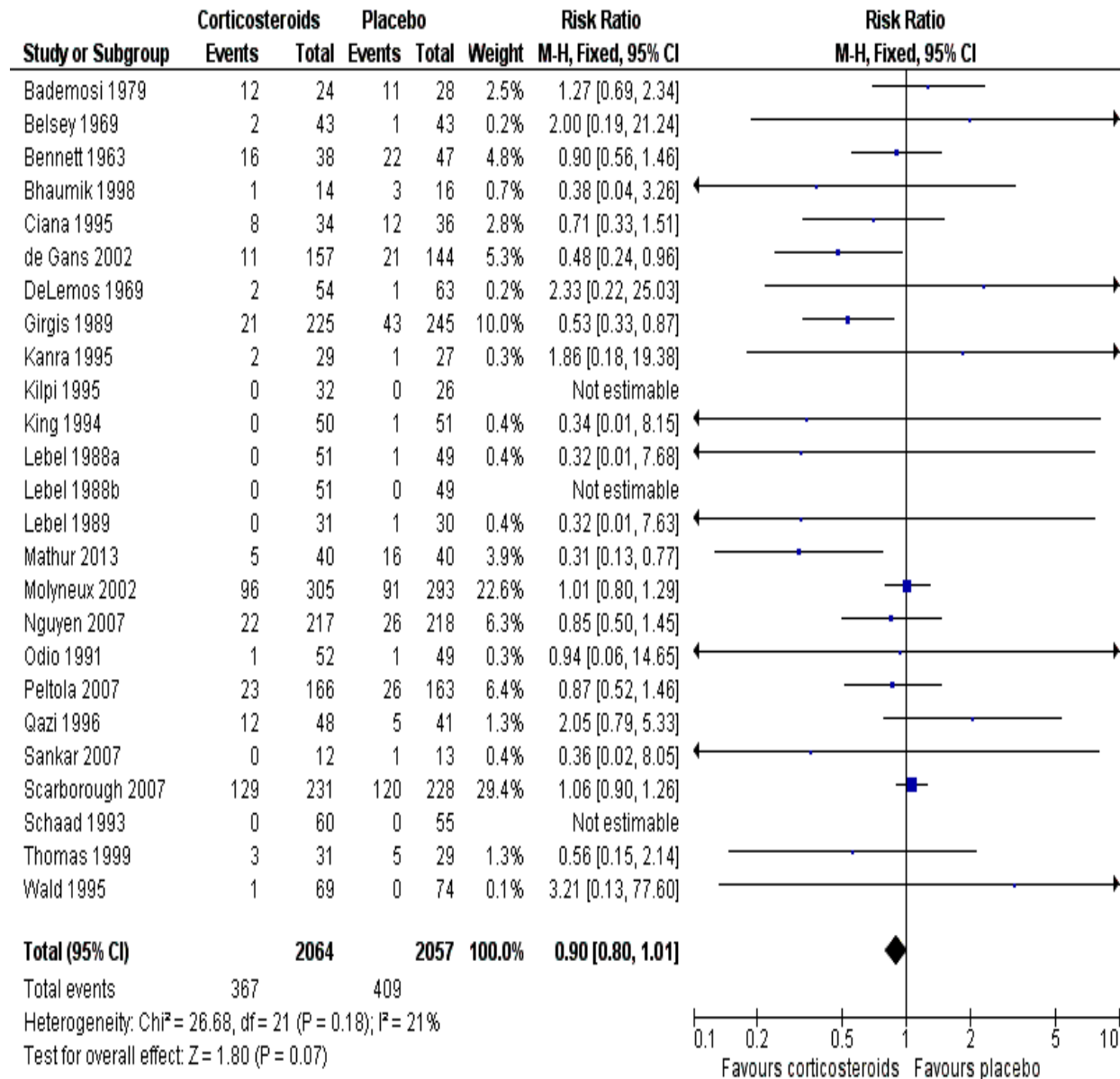
Adjuvante Therapie

S2k Leitlinie Ambulant erworbene bakterielle (eitrige) Meningoencephalitis im Erwachsenenalter, 2016
The Cochrane Library 2015

Empfehlung:

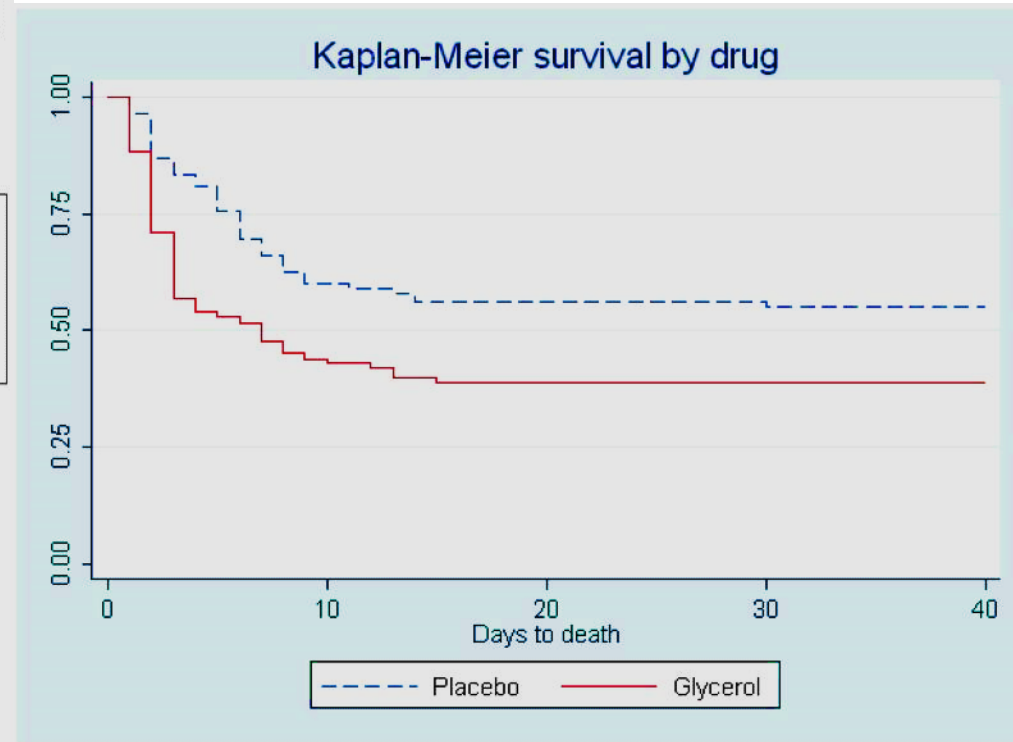
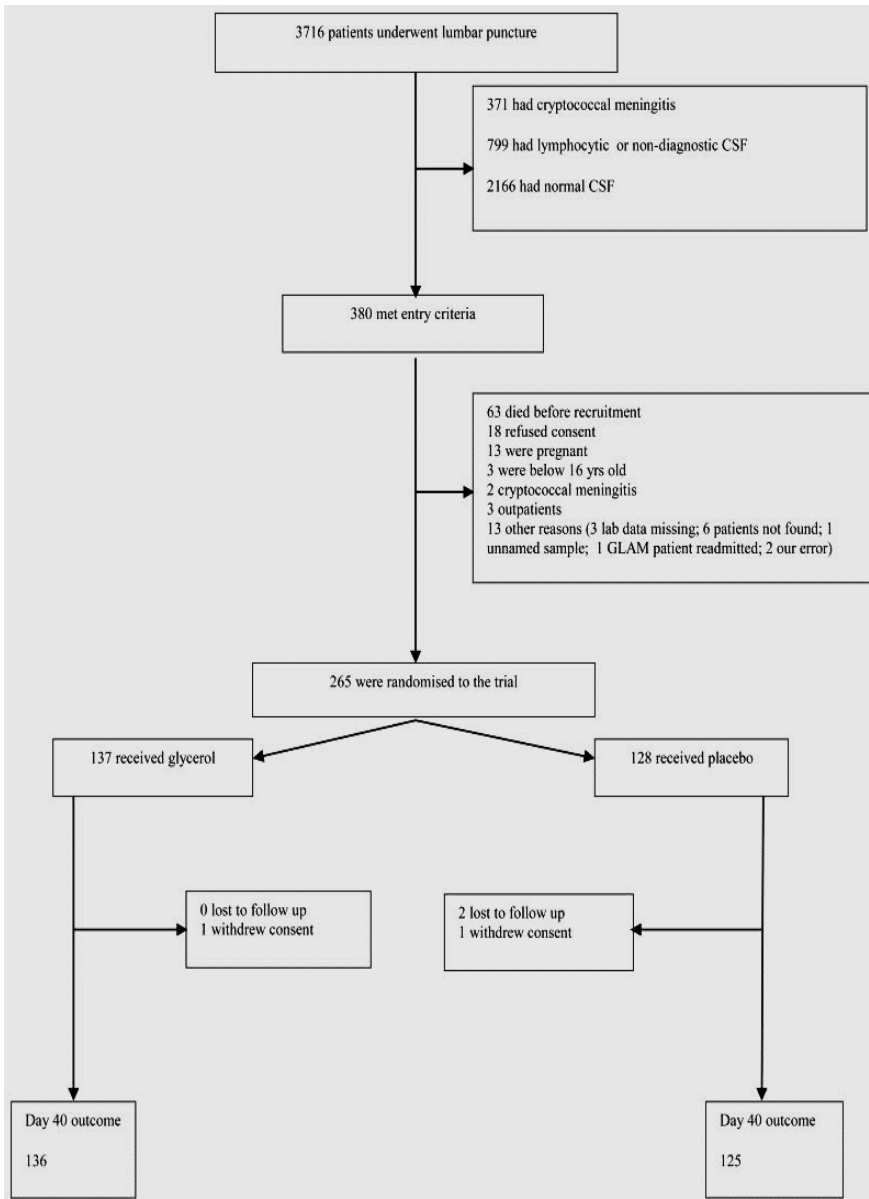
Bei Verdacht von
Pneumokokken als Erreger:

Initial 10 mg Dexamethason
(vor oder mit Beginn der 1. AB-Dosis)
10 mg Dexam. alle 6 h über 4 Tage



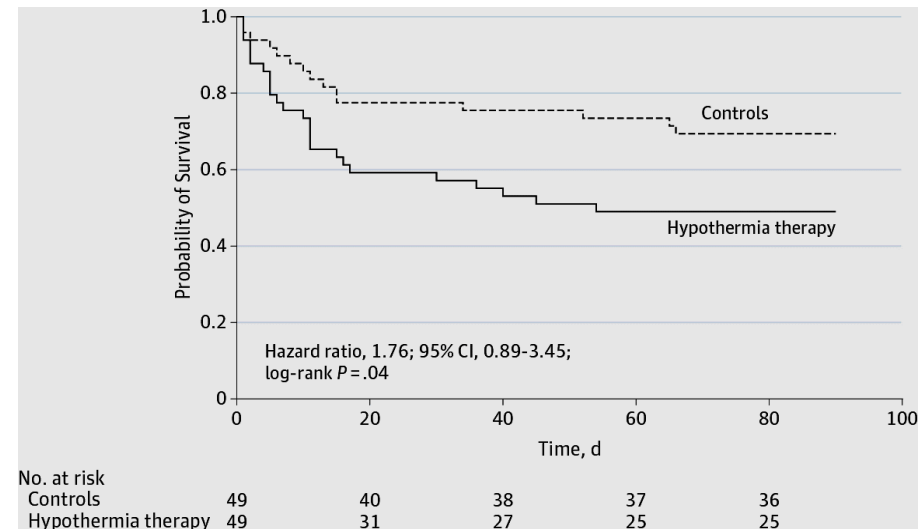
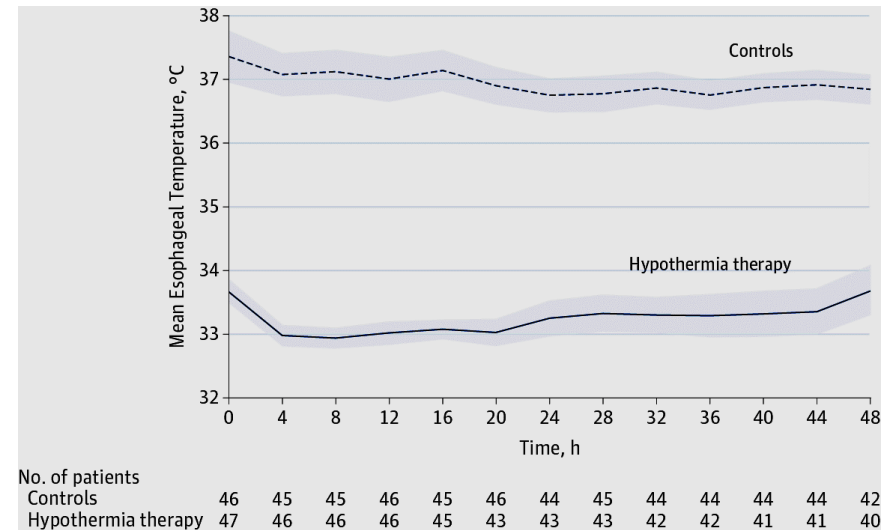
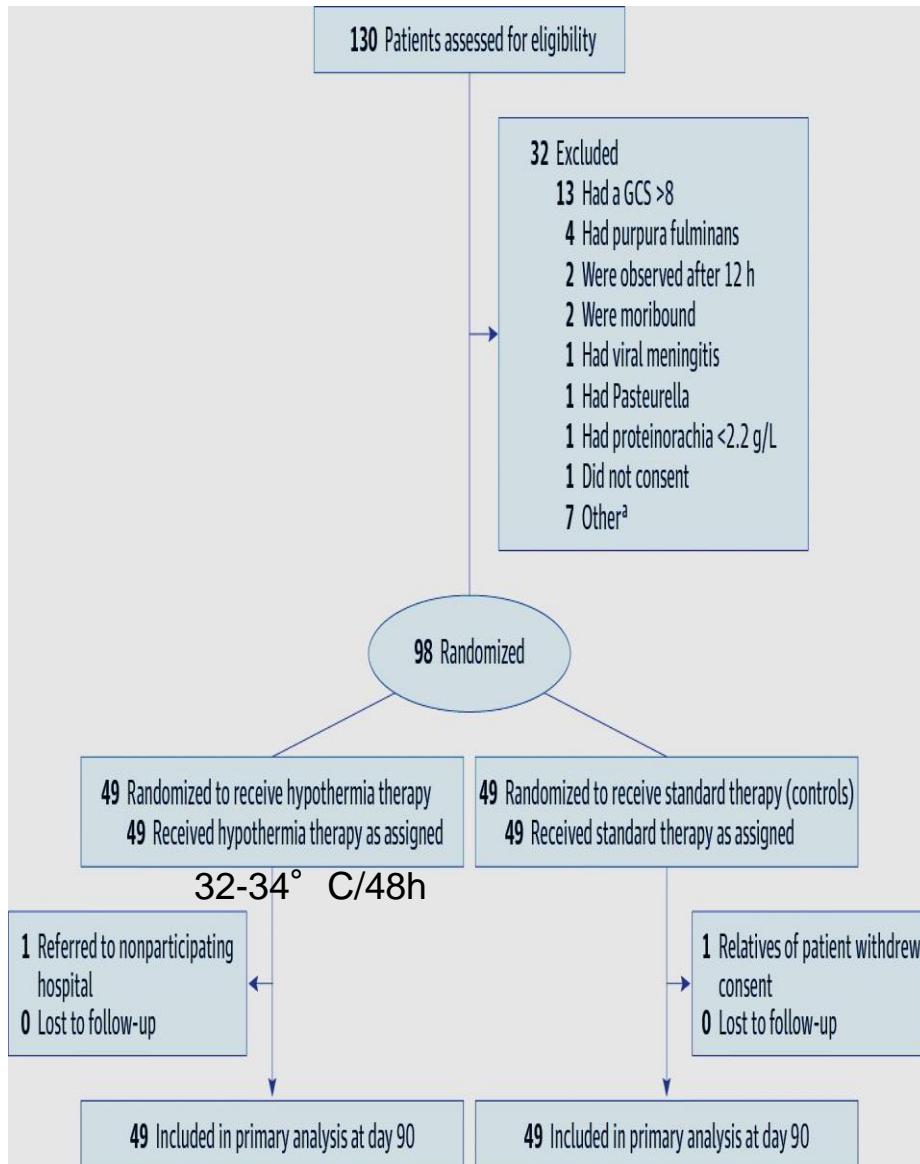
Negativ-Empfehlung – Glycerol

Ajdukiewicz et al.: Lancet ID 2011, 11: 293-300



Negativ-Empfehlung – Hypothermie

Mourvillier B et al.: JAMA 2013, 310: 2174-2183



Meningitis und Komplikationen

Scheld et al.: *J Infect Dis* 2002, 186 (Suppl): S225-S233; van de Beek et al.: *NEJM* 2006; 354: 44-53

**Inflammatory
host reaction**

**Metabolic
disturbances**

BBB disruption

Hydrocephalus

Cellular swelling

**Cerebral
edema**

pH ↓

Vasodilation

CBV ↑

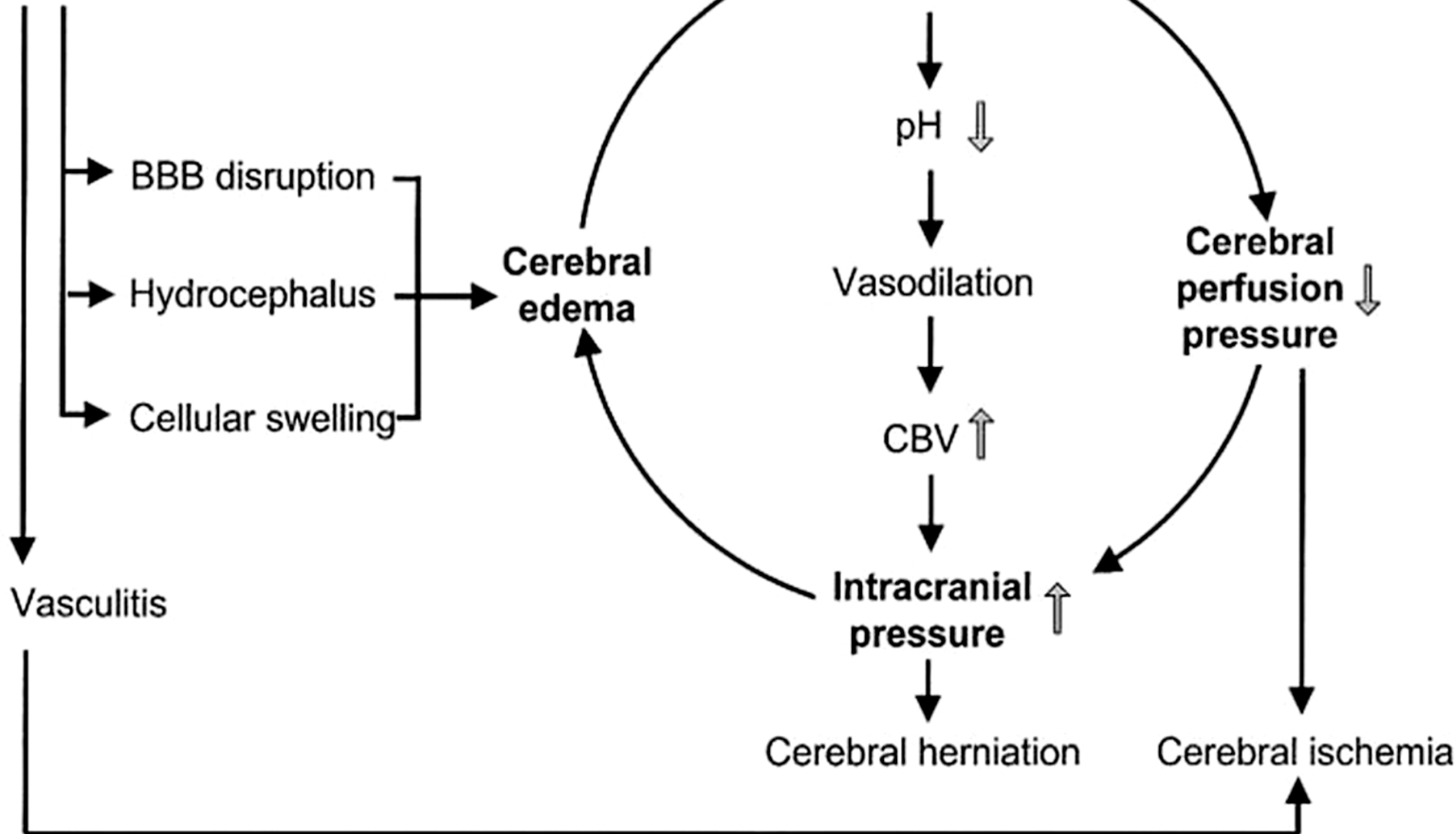
**Intracranial
pressure** ↑

**Cerebral
perfusion
pressure** ↓

Vasculitis

Cerebral herniation

Cerebral ischemia



Komplikationen

S2k Leitlinie Ambulant erworbene bakterielle (eitrige) Meningoencephalitis im Erwachsenenalter, 2016

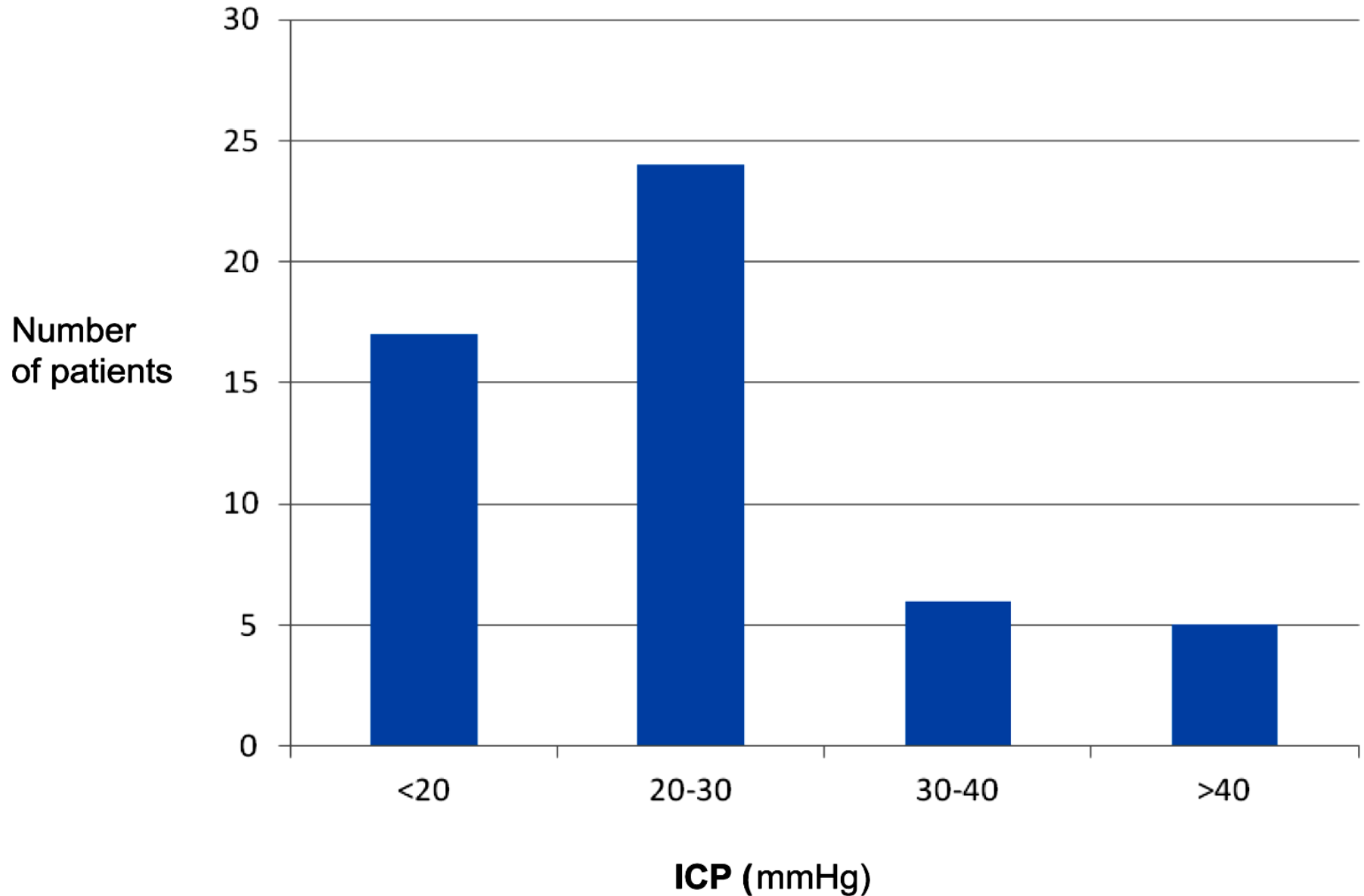
Zerebrale Komplikationen der bakteriellen Meningitis bei Erwachsenen.

Komplikationen	Häufigkeit
Hirnödem mit der Gefahr der Einklemmung	10–15%
Zerebrovaskuläre Beteiligung: <ul style="list-style-type: none">[Zerebrale arterielle Gefäßkomplikationen: Arteriitis (Stenosen, Kaliberschwankungen), Vasospasmus, fokale kortikale Hyperperfusion, Autoregulationsstörung[Septische Sinusthrombosen (überwiegend des Sinus sagittalis superior) und kortikale Venenthrombosen	
Hydrozephalus	10–15%
Vestibulokochleäre Beteiligung (Hörstilleben, Hörverlust, Neuropathie)	10–20%
Hirnnervenparesen	ca. 10%
Zerebritis (Hirnhämorrhagie)	<5%
Epileptische Anfälle (primäre oder sekundäre Epilepsie)	2–15%
selten als Folge der Meningitis: Hirnabszess, subdurales Empyem	

Intensivmedizinische Therapie!

Komplikationen-ICP

Glimaker M et al.: PLOS ONE 2014, 9, e1976



Komplikationenen-ICP

Glimaker M et al.: PLOS ONE 2014, 9, e1976

	n	
Mannitol prior to intervention	5	
Drainage of Csf at operation	48	92
Drainage of Csf at NICU	46	88
Hyperosmolar therapy		40
Hyperventilation		25
External cooling		17
Methylprednisolon	3	6
Barbiturat	2	4
No ICP intervention additional hyperventilation and moderate hyperventilation in 30° position	3	6

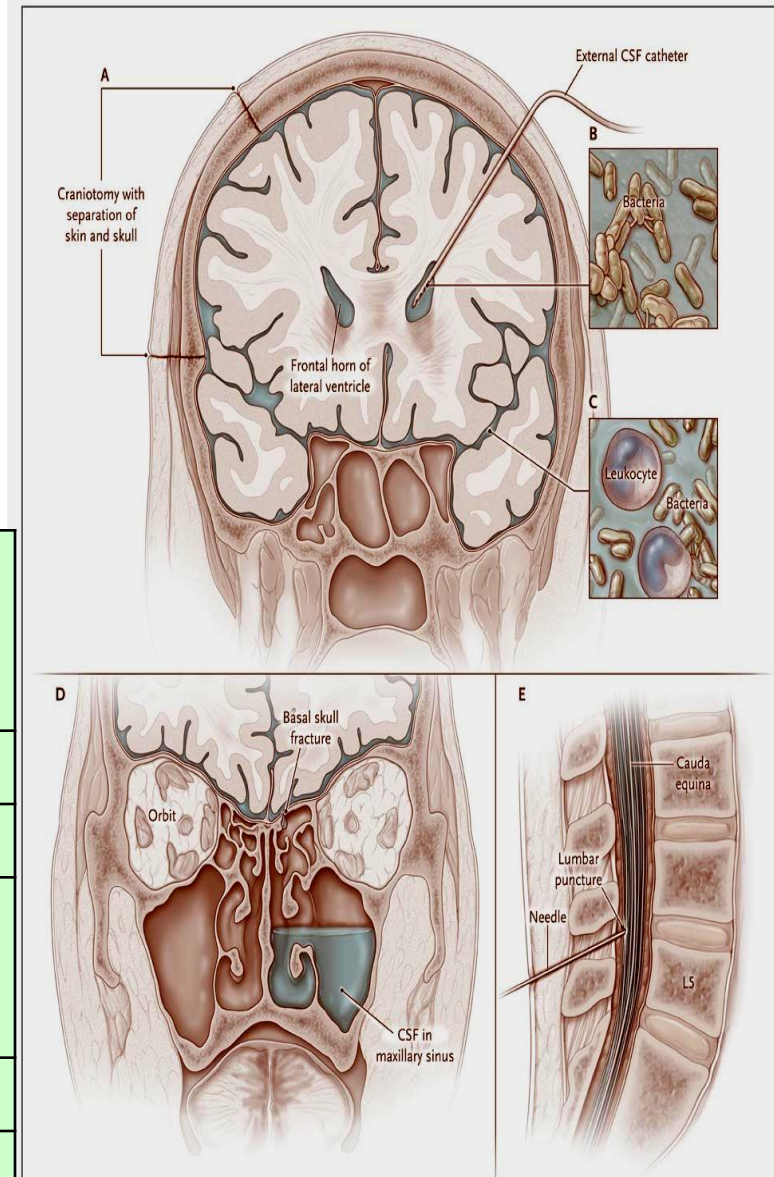
ICP-Intervention: Rel. Letalitäts-Risiko-Reduktion: 68%

Nosokomiale bakt. Meningitis

Van den Beek D et al.: NEJM 2010, 362: 146-154;
Beer R et al.: J Neurol 2008, 255: 1617-1624

Risikofaktor	Inzidenz [%]
Kraniotomie	0,8-1,5
Ventrikuläre Shunts	4-17
Externe Ventrikelkatheter	8
Externe Lumbalkatheter	5
SHT	1,4
Offenes SHT	2-11

EVD-Ventrikulo-Meningitis relevante Erreger	Häufigkeit
Staph. epidermidis	70 %
Staph. aureus	10%
Gram-neg (Klebsiella spp. E. coli, Pseudomonas spp.)	15%
Anaerobier	Selten
Candida spp.	Selten



Nosokomiale bakt. Meningitis – Emp. Therapie

Van den Beek D et al.: NEJM 2010, 362: 146-154

Table 2. Recommended Empirical Antimicrobial Therapy for Nosocomial Bacterial Meningitis, According to the Pathogenesis of the Infection.

Pathogenesis	Common Bacterial Pathogens	Antimicrobial Therapy*
Postneurosurgical infection	Facultative and aerobic gram-negative bacilli (including <i>Pseudomonas aeruginosa</i>), <i>Staphylococcus aureus</i> , and coagulase-negative staphylococci (especially <i>S. epidermidis</i>)	Vancomycin plus cefepime, ceftazidime, or meropenem†
Ventricular or lumbar catheter	Coagulase-negative staphylococci (especially <i>S. epidermidis</i>), <i>S. aureus</i> , facultative and aerobic gram-negative bacilli (including <i>P. aeruginosa</i>), <i>Propionibacterium acnes</i>	Vancomycin plus cefepime, ceftazidime, or meropenem†
Penetrating trauma	<i>S. aureus</i> , coagulase-negative staphylococci (especially <i>S. epidermidis</i>), facultative and aerobic gram-negative bacilli (including <i>P. aeruginosa</i>)	Vancomycin plus cefepime, ceftazidime, or meropenem†
Basilar skull fracture	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , group A β -hemolytic streptococci	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin (i.e., ceftriaxone or cefotaxime)

* The preferred daily dosages of antimicrobial agents in adults with normal renal and hepatic function are as follows: vancomycin, 15 mg per kilogram of body weight every 8 to 12 hours to maintain a serum vancomycin trough concentration of 15 to 20 μ g per milliliter; cefepime, 2 g every 8 hours; ceftazidime, 2 g every 8 hours; meropenem, 2 g every 8 hours; ceftriaxone, 2 g every 12 hours; and cefotaxime, 2 g every 4 to 6 hours. For patients with severe allergy to penicillin or cephalosporins, aztreonam, 2 g every 6 to 8 hours, or ciprofloxacin, 400 mg every 8 to 12 hours, can be used for treatment of infection caused by gram-negative bacilli.

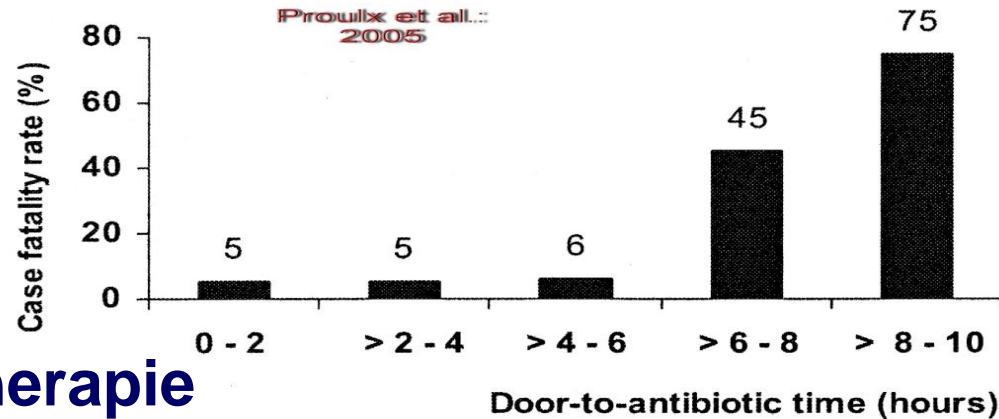
† The choice of the specific agent should be based on local antimicrobial susceptibility of aerobic gram-negative bacilli.

Healthcare-Associated Ventrikulits/Meningitis

Tunkel AR et al.: Clin Infect Dis 2017

Microorganism	Standard Therapy	Alternative Therapies
Staphylococci ^a Methicillin sensitive Methicillin resistant	Nafcillin or oxacillin Vancomycin	Vancomycin Daptomycin, trimethoprim-sulfamethoxazole, or linezolid
<i>Propionibacterium acnes</i>	Penicillin G	Third-generation cephalosporin, ^b vancomycin, daptomycin, or linezolid
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Penicillin MIC ≤0.06 µg/mL Penicillin MIC ≥0.12 µg/mL Cefotaxime or ceftriaxone MIC <1.0 µg/mL Cefotaxime or ceftriaxone MIC ≥1.0 µg/mL	Penicillin G Third-generation cephalosporin ^b Vancomycin plus a third-generation cephalosporin ^{b,c}	Third-generation cephalosporin ^b Cefepime or meropenem Moxifloxacin ^d
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cefepime, ceftazidime, or meropenem	Aztreonam or ciprofloxacin
<i>Haemophilus influenzae</i> β-lactamase negative β-lactamase positive	Ampicillin Third-generation cephalosporin ^b	Third-generation cephalosporin, ^b cefepime, or a fluoroquinolone Cefepime, aztreonam, or a fluoroquinolone
Extended spectrum β-lactamase-producing gram-negative bacilli	Meropenem	Cefepime or a fluoroquinolone
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Meropenem	Colistin (usually formulated as colistimethate sodium) ^e or polymyxin B ^e
Other Enterobacteriaceae ^f	Third-generation cephalosporin ^b	Meropenem, aztreonam, trimethoprim-sulfamethoxazole, or ciprofloxacin
<i>Candida</i> species ^g	Lipid formulation of amphotericin B ± flucytosine	Fluconazole or voriconazole
<i>Aspergillus</i> species	Voriconazole	Lipid formulation of amphotericin B or posaconazole

Zusammenfassung Meningitis



- ✓ **Schnelles Erkennen**
- ✓ **Schnelle Diagnostik**
- ✓ **Frühzeitige Antibiotikatherapie**
CCT u. LP sind nachgeordnet
Ausreichend hohe Dosierung
- ✓ **Frühzeitiger Einsatz von Dexamethason (4 x 10 mg/d)**
- ✓ **Fundierte Intensivtherapie**
- ✓ **Fokussanierung u. Komplikationsmanagement**
- ✓ **Einsatz immunmodulatorischer Konzepte?**
- ✓ **Impfprogramme** (Pneumokokken, Meningokokken, Haemophilus)
- ✓ **Keine Hypothermie und kein Glycerol**

AB-Therapie – Wie schnell?



Harnwegsinfekt

Pleuraempyem



Hirnabzess

Pneumonie

Sepsis

Meningitis

Hirnabszess

Brouwer MC et al.: NEJM 2004, 371: 447-456; Neurology 2014, 82: 806-813
S1-Leitlinie AWMF: Hirnabszess, 2016

UND ... HERR DOKTOR ?
IST ES EINE SELTENE
KRANKHEIT ?

ACH WO
DER FRIEDHOF
IST VOLL DAVON !

- ✓ Inzidenz: 0,3-1,3 Fälle/100.000 Einwohnern
- ✓ Symptome: Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Fieber
Herdsymptome, Epilept. Anfälle
- ✓ Risikofaktoren: Immunsuppr., Posttrauma, sept. Fokus
- ✓ Diagnostik: Bildgebung (CCT, MRT), Blutkulturen
- ✓ Erreger: 27% polymikrobiell (gram-pos. Bak. dominieren)
- ✓ Prognose: Letalität ist von 40% auf 15% gesunken



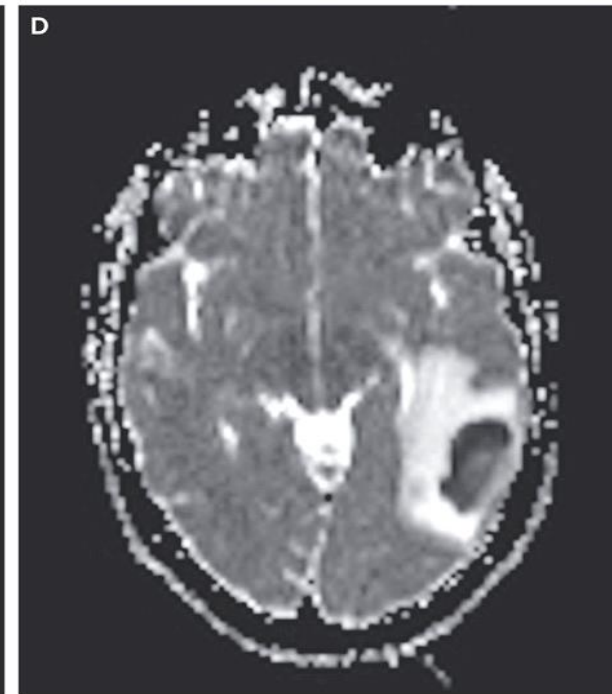
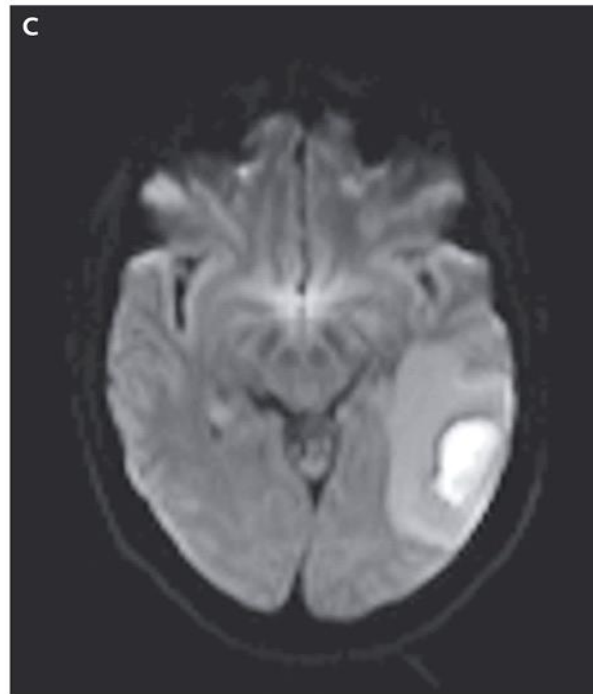
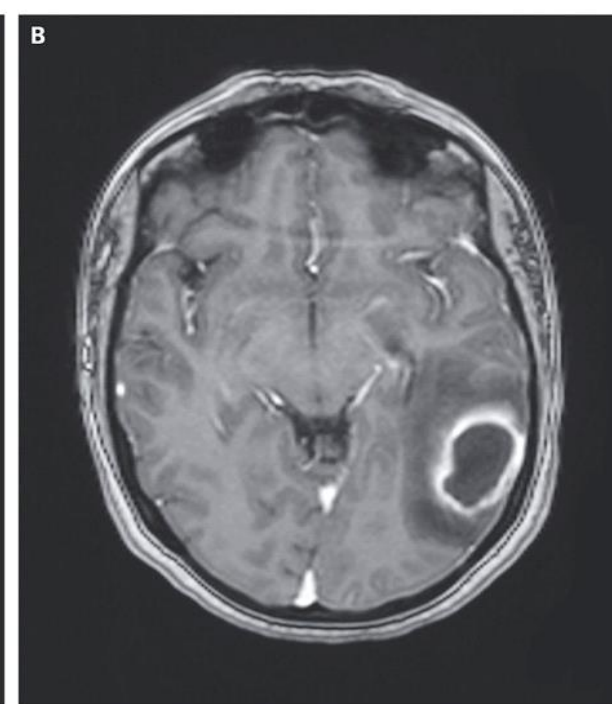
Alc

Hirnabzeß

Brouwer et al.: NEJM 2014, 371 (5)
Widdrington et al.: Infection 2018

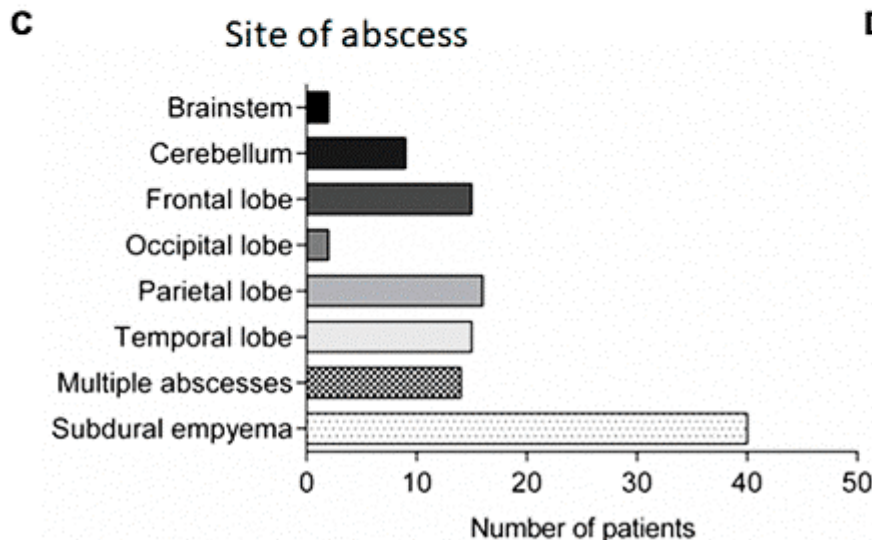
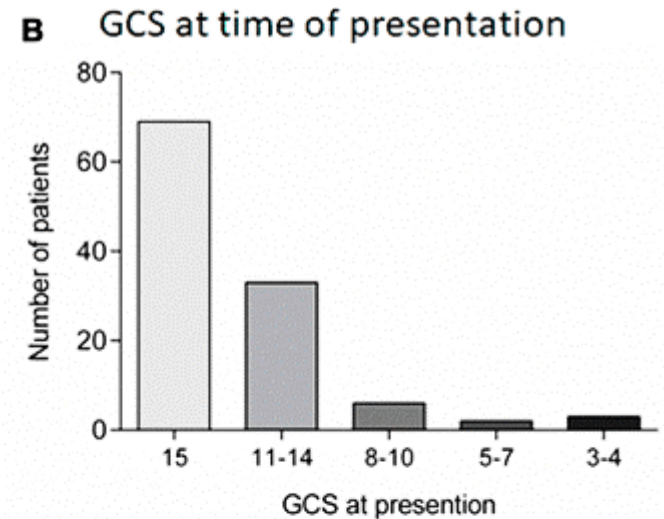
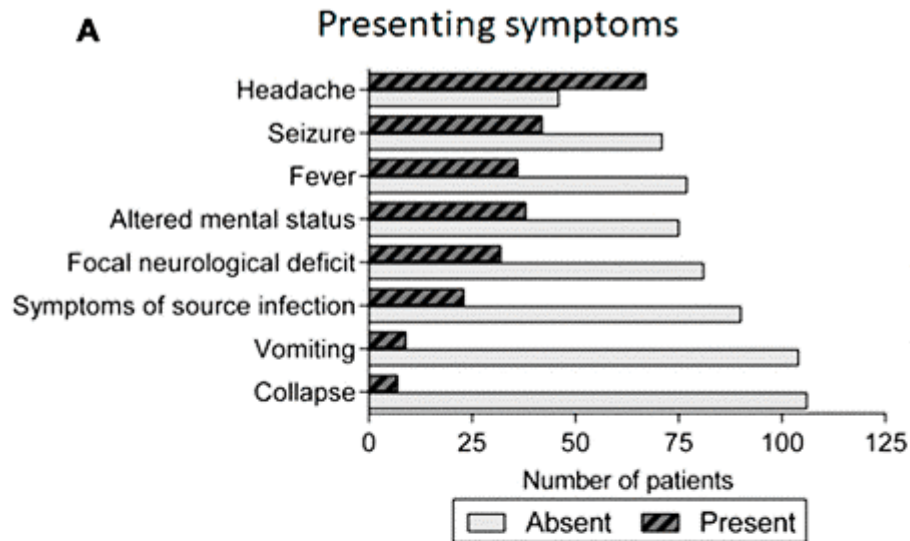
Diagnostik:

- Bildgebung: CCT
MRT (Diff-G)
- Blutkulturen
- Abszess-Punktion
- (Liquor-Diagnostik)
- Infekt-Parameter (CRP)
- Fokussuche



Hirnabzess – Symptome, Lokalisation, Fokus

Widdrington JD et al.: Infection 2018



D Source of infection

Fokussuche:

- CCT (Schädelbasis, NH)
- Mundhöhle u. Zahnstatus
- HNO
- TEE
- Blutkulturen
- Stereotaktische Punktion
- Abklärung Risikofaktoren

Hirnabszess – Erreger

Brouwer MC et al.: Neurology 2014, 82: 806-813

Beim bakteriellen Hirnabszess am häufigsten isolierte bakterielle Erreger (nach Sharma et al. 2009, Klein et al. 2014, Mishra et al. 2014, Brouwer et al. 2014a).

Bakterielle Erreger	Häufigkeit
Streptokokken, vorzugsweise Streptococcus viridans-Gruppe	35–50%
Staphylococcus aureus	10–15%
Koagulase-negative Staphylokokken	5 – 10%
obligate Anaerobier, z.B. Bacteroides-Spezies	15–40%
Gram-negative aerobe Bakterien, z.B. Enterobakterien und Pseudomonas spp.	15–30%

Hirnabszess – Diagnostik/Therapie

S1-Leitlinie AWMF: Hirnabszess , 2016; Brouwer et al.: NEJM 2014, 371: 447-456; Widdington JD et al.: Infection 2018



Abzeß- Drainage

- Offen
- Stereotakt.

Antibiotika

- Kalkuliert
- Kombination

Fokus- Sanierung

- Chirurgisch
- Interventionell

Hirnabszess – AB-Therapie

Sjölin J et al.: *Antimicrob Agents Chemother* 1991, 35: 2606-2610

S1-Leitlinie AWMF: Hirnabszess, 2016

Empirische antibiotische Therapie beim Hirnabszess (Tagesdosen bei normalgewichtigen Erwachsenen ohne ausgeprägtere Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion).

Empirische Antibiotikatherapie

Außerhalb des Krankenhauses erworben:

Cefotaxim 4 × 3g oder

Ceftriaxon 2 × 2g i.v.

+ Metronidazol 3 × 0,5g i.v.

+ Staphylokokken-Antibiotikum (z.B. Flucloxacilin)

Rifampicin 1 × 0,6g i.v. oder Fosfomycin 3 × 5g i.v.

Posttraumatisch oder innerhalb des Krankenhauses erworben:

Vancomycin 2 × 1g* i.v.

+ Cefotaxim 4 × 3g oder Ceftriaxon 2 × 2g i.v.

+ Metronidazol 3 × 0,5g i.v. oder

Vancomycin 2 × 1g* i.v.

+ Meropenem 3 × 2g

Nach Organtransplantation oder Chemotherapie:

Vancomycin 2 × 1g* i.v.

+ Cefotaxim 4 × 3g oder Ceftriaxon 2 × 2g i.v.

+ Metronidazol 3 × 0,5g i.v.

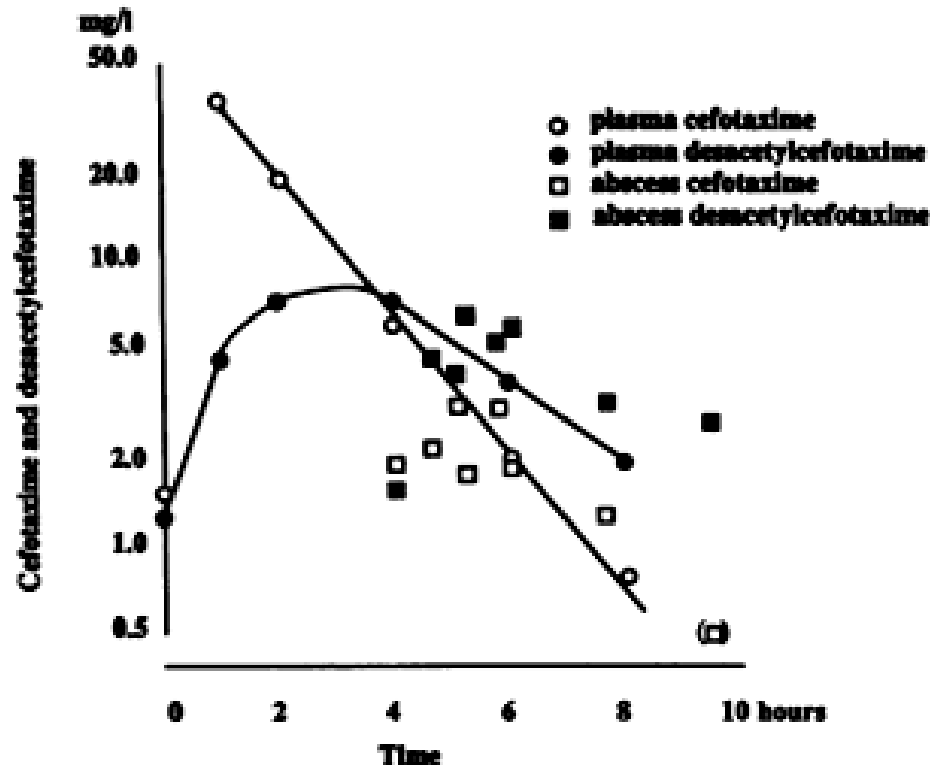
+ Cotrimoxazol 2 × 0,96g i.v.

+ Voriconazol 2 × 0,2g i.v.#

* Spiegelkontrollen erforderlich

Spiegelkontrollen zu empfehlen (Ashbee et al. 2007)

Kombinations-Therapie



Erregernachweis:

➤ Fokussanierung

➤ Deeskalation

Therapiedauer:

➤ 4-8 Wochen

Antibiotika

Brouwer MC et al.: NEJM 2014, 371

Kalkulierte Therapie:

➤ Vermuteter Erreger

-Patient

-Fokus

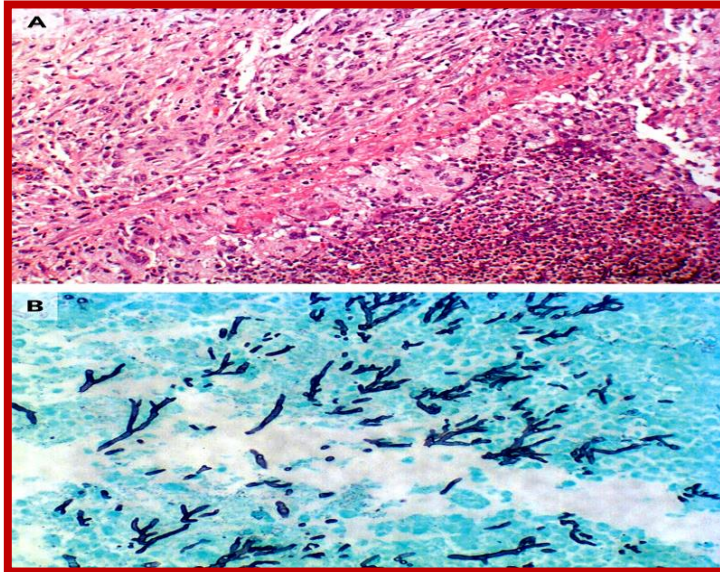
Table 1. Predisposing Conditions and Microbial Isolates in Patients with Brain Abscess.*	
Predisposing Condition	Common Microbial Isolates
Immunocompromise	
HIV infection	<i>Toxoplasma gondii</i> , nocardia and mycobacterium species, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i>
Neutropenia	Aerobic gram-negative bacilli, aspergillus species, Mucorales, candida and scedosporium species
Transplantation	Aspergillus and candida species, Mucorales, scedosporium species, Enterobacteriaceae, nocardia species, <i>T. gondii</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Contiguous spread of bacteria	
Penetrating trauma or neurosurgery	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , streptococcus species (anaerobic and aerobic), Enterobacteriaceae, clostridium species†
Otitis media or mastoiditis	Streptococcus species (anaerobic and aerobic), bacteroides and prevotella species, Enterobacteriaceae†
Paranasal sinusitis	Streptococcus species (anaerobic and aerobic), bacteroides species, Enterobacteriaceae, <i>S. aureus</i> , haemophilus species†
Hematogenous spread of bacteria	
Lung abscess, empyema, bronchiectasis	Fusobacterium, actinomyces, bacteroides, prevotella, nocardia, streptococcus species
Bacterial endocarditis	<i>S. aureus</i> , streptococcus species
Congenital heart disease	Streptococcus and haemophilus species
Dental infection	Mixed infection with fusobacterium, prevotella, actinomyces, bacteroides, and streptococcus species (anaerobic and aerobic)

* HIV denotes human immunodeficiency virus.
† The Enterobacteriaceae include *Escherichia coli* and enterobacter, klebsiella, proteus, and salmonella species.

Hirnabzeß

Brouwer et al.: NEJM 2014, 371 (5)

S1-Leitlinie AWMF, 2016



Aspergillus spp.:

- Voriconazol: 2 x 0,2g/die
(Spiegel-Bestimmungen!)

Candida spp.

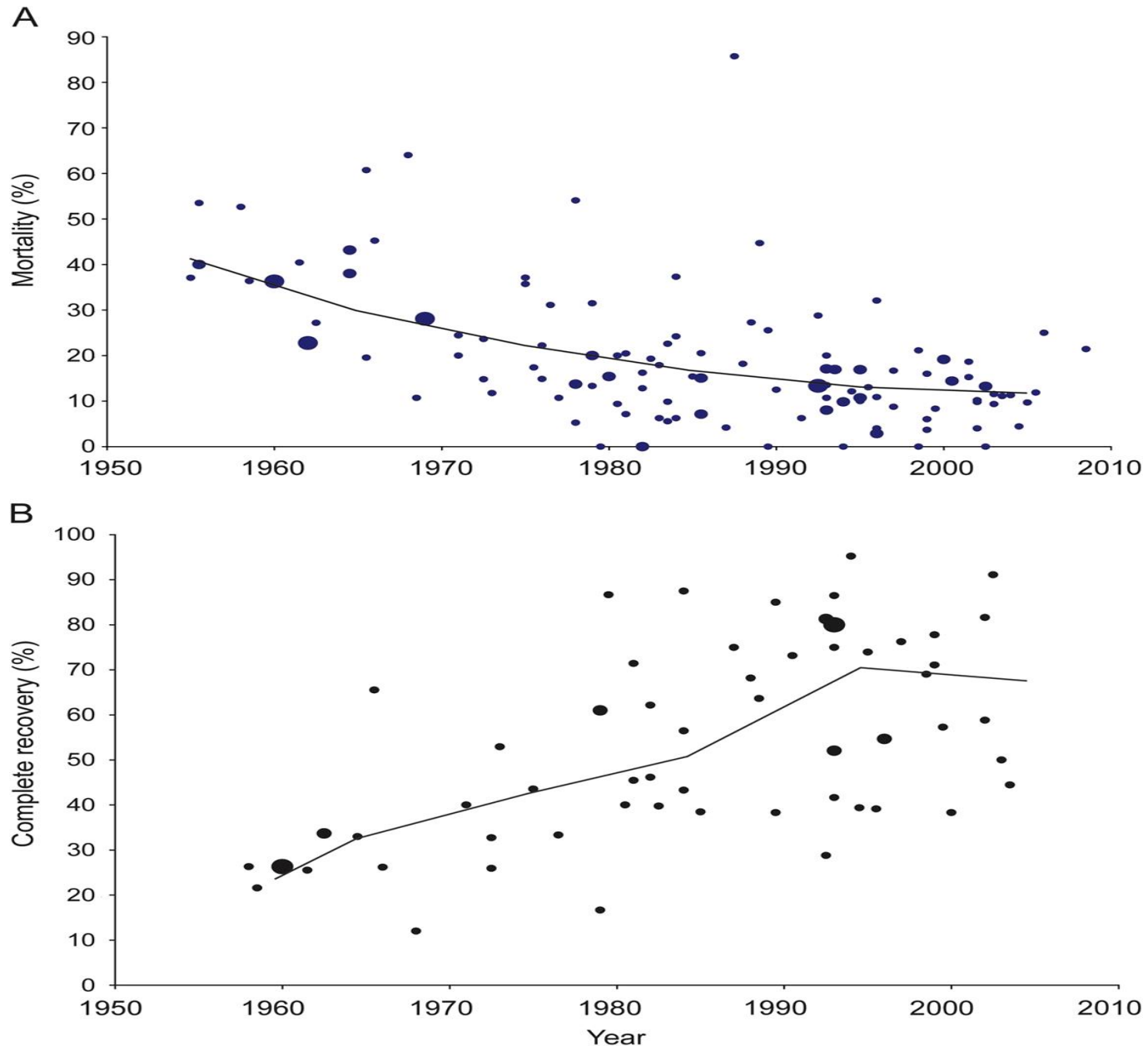
Amphotericin B: 1 x 5 mg/kg/d
+ Flucytosin: 4 x 37,5 mg/kg/d

Table 2. Antimicrobial Therapy in Patients with Brain Abscess.

Treatment	Therapy*
Empirical treatment	
Standard	Cefotaxime or ceftriaxone plus metronidazole; alternatively, meropenem (add vancomycin if infecting pathogen may be <i>Staphylococcus aureus</i> , pending organism identification and in vitro susceptibility testing)
For transplant recipients	Cefotaxime or ceftriaxone plus metronidazole, voriconazole, and trimethoprim-sulfamethoxazole or sulfadiazine
For patients with HIV infection	Cefotaxime or ceftriaxone plus metronidazole, pyrimethamine, and sulfadiazine; consider isoniazid, rifampin, pyrazinamide, and ethambutol to cover possible tuberculosis infection
Treatment based on isolated pathogen	
Bacteria†	
Actinomyces species‡	Penicillin G
Bacteroides fragilis‡	Metronidazole
Enterobacteriaceae‡	Cefotaxime or ceftriaxone
Fusobacterium species‡	Metronidazole
Haemophilus species‡	Cefotaxime or ceftriaxone
Listeria monocytogenes	Ampicillin or penicillin G§
Mycobacterium tuberculosis	Isoniazid, rifampin, pyrazinamide, and ethambutol
Nocardia species	Trimethoprim-sulfamethoxazole or sulfadiazine
Prevotella melaninogenica‡	Metronidazole
Pseudomonas aeruginosa	Ceftazidime or ceftipime§
S. aureus	
Methicillin-sensitive	Nafcillin or oxacillin
Methicillin-resistant	Vancomycin
Streptococcus anginosus group, other streptococcal species‡	Penicillin G
Fungi	
Aspergillus species	Voriconazole
Candida species	Amphotericin B preparation¶
Cryptococcus neoformans	Amphotericin B preparation¶
Mucorales	Amphotericin B preparation
Scedosporium apiospermum	Voriconazole
Protozoa	
T. gondii	Pyrimethamine plus sulfadiazine

Prognose

Brouwer et al.: Neurology, 2014, 82: 806-813

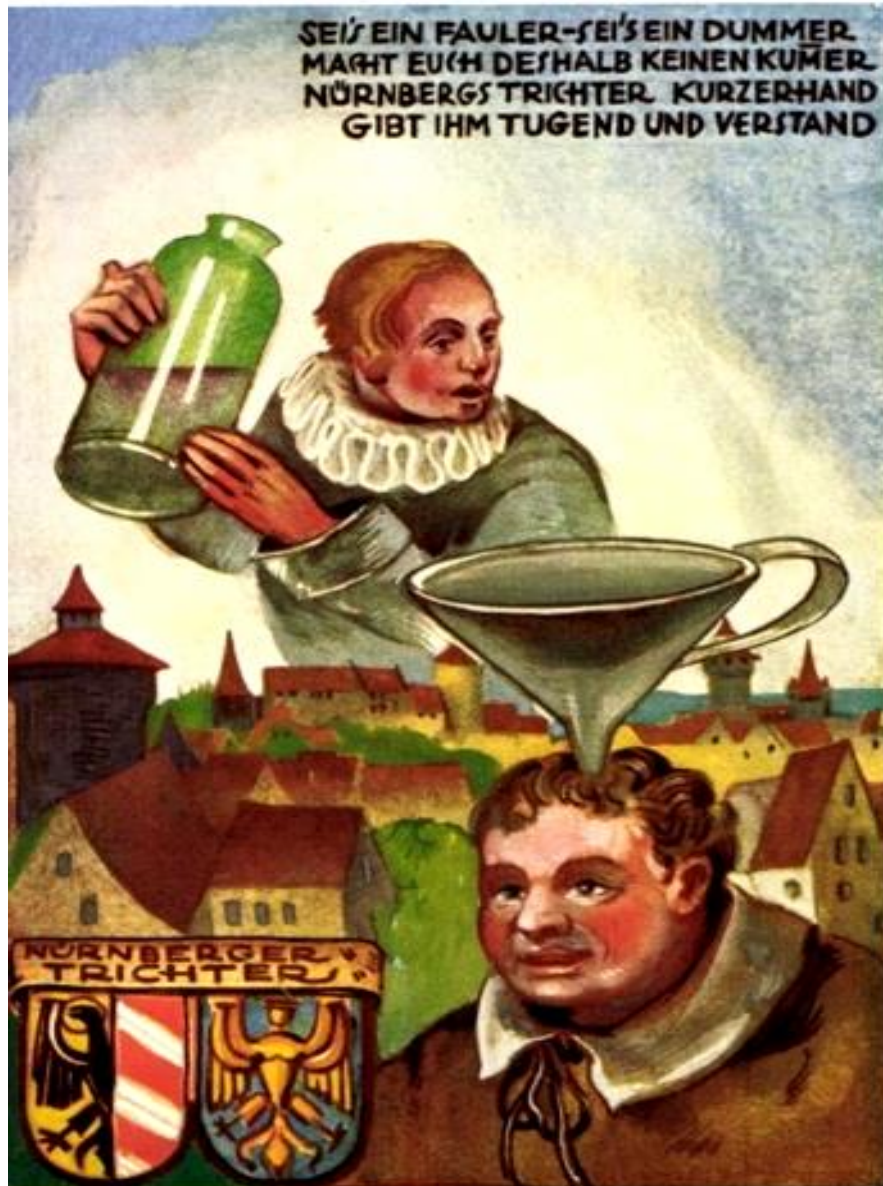


Zusammenfassung

- ✓ **Insgesamt seltenes Krankheitsbild**
- ✓ **Cave Risikogruppen**
- ✓ **Intensivtherapie initial immer erforderlich**
- ✓ **Erregernachweis wenn immer möglich**
- ✓ **Prognose korreliert mit konsequenter Therapie**
- ✓ **Prognose: Letalität ist von 40% auf 15% gesunken**

Nos. Ventrikulitis

Beer R et al.: J Neurol 2008, 255: 1617-1624



Risikofaktoren für eine Ventrikulitis:

- EVD-Liegedauer
- Häufigkeit des Samplings
- Intraventrikuläre Blutung
- Hygiene-Probleme bei Anlage

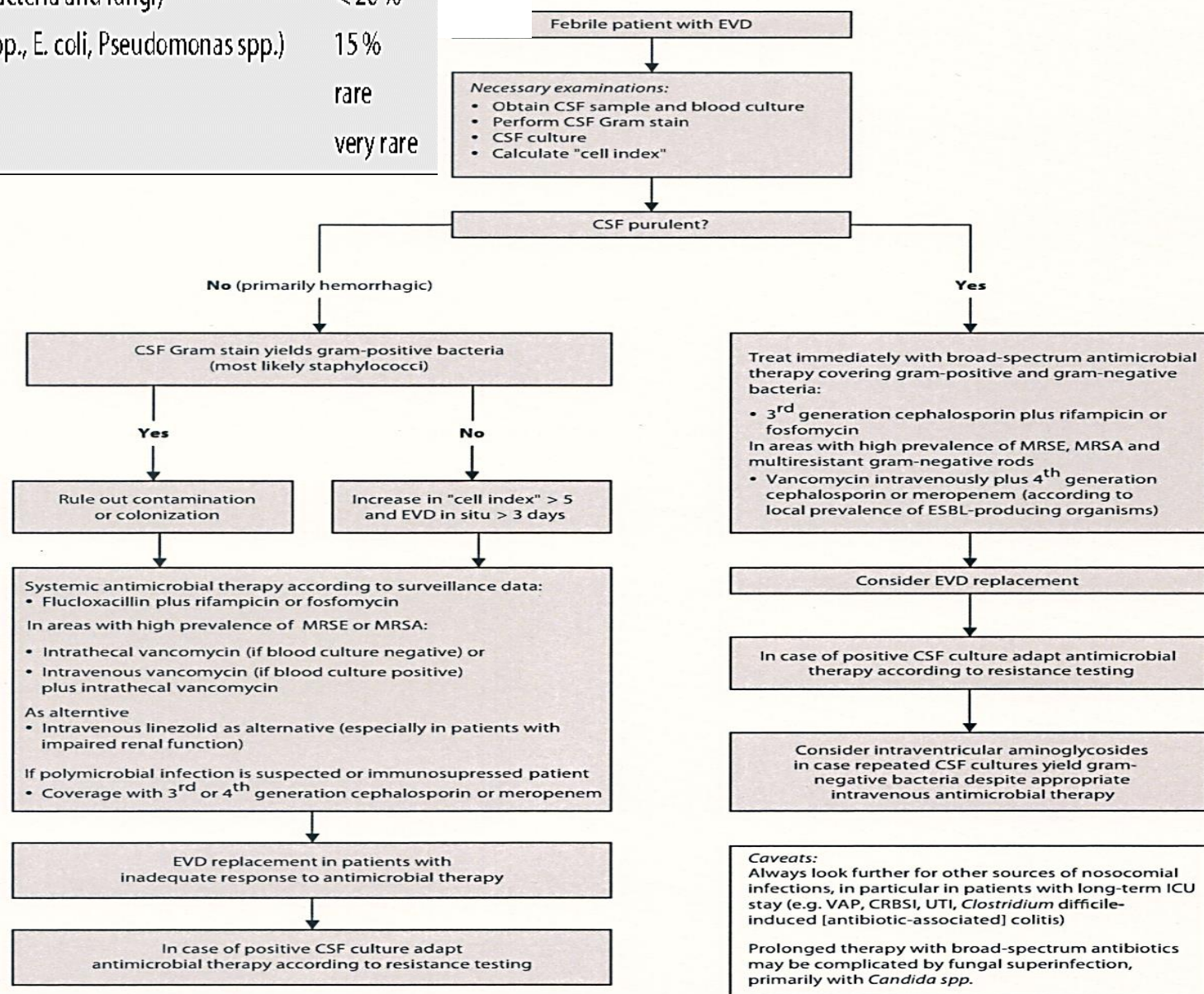
Präventionsmaßnahmen:

- Steriles Arbeiten
- Perioperative Prophylaxe
- Wenig Manipulation
- Strenge Indikationsstellung

Staphylococcus epidermidis	70 %
Staphylococcus aureus	10 %
Others (including gram negative bacteria and fungi)	< 20 %
– Gram negative rods (Klebsiella spp., E. coli, Pseudomonas spp.)	15 %
– Anaerobes	rare
– Candida spp.	very rare

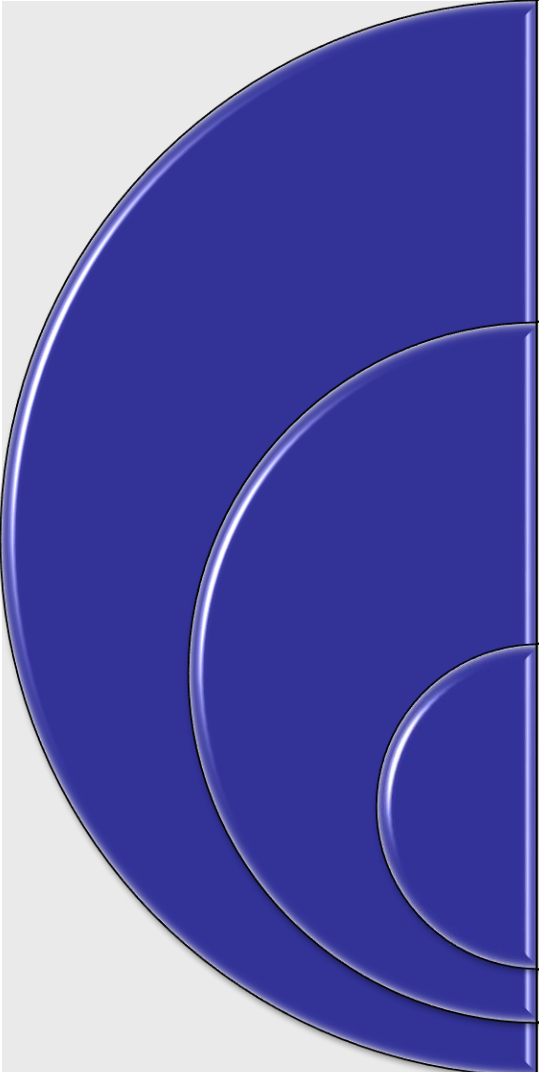
Nos. Ventrikulitis

Beer R et al.: J Neurol 2008, 255: 1617-1624



Ventrikulitis

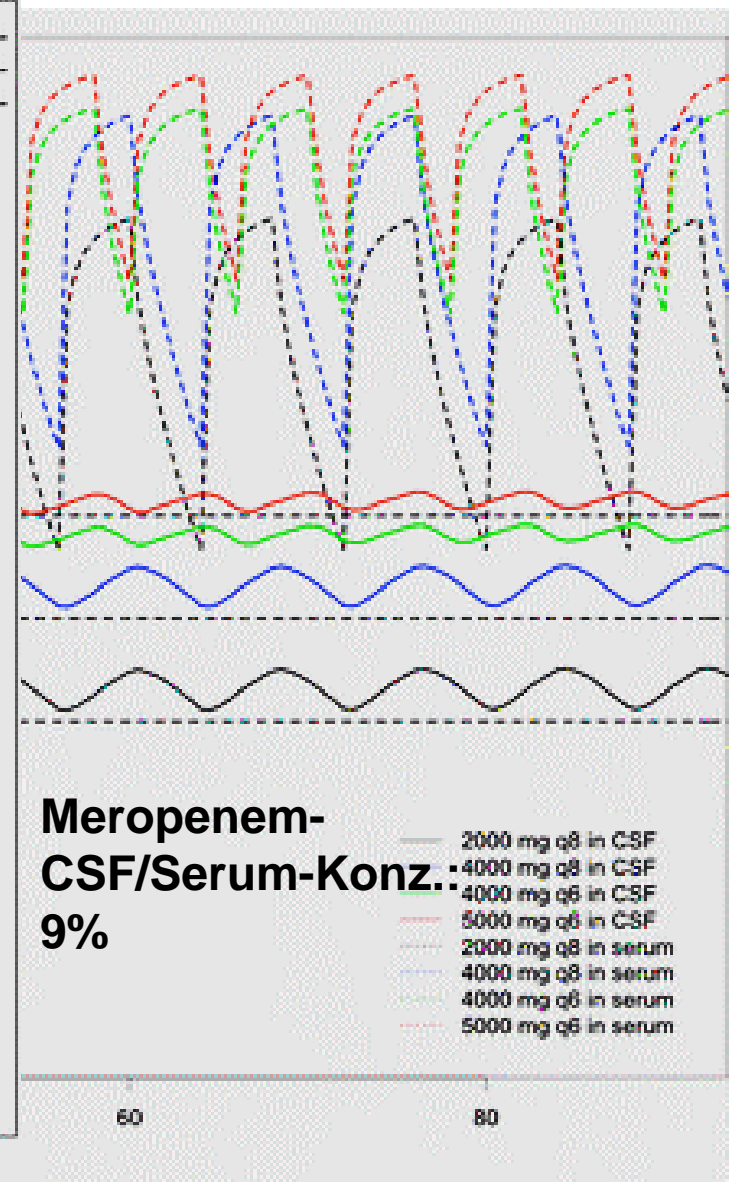
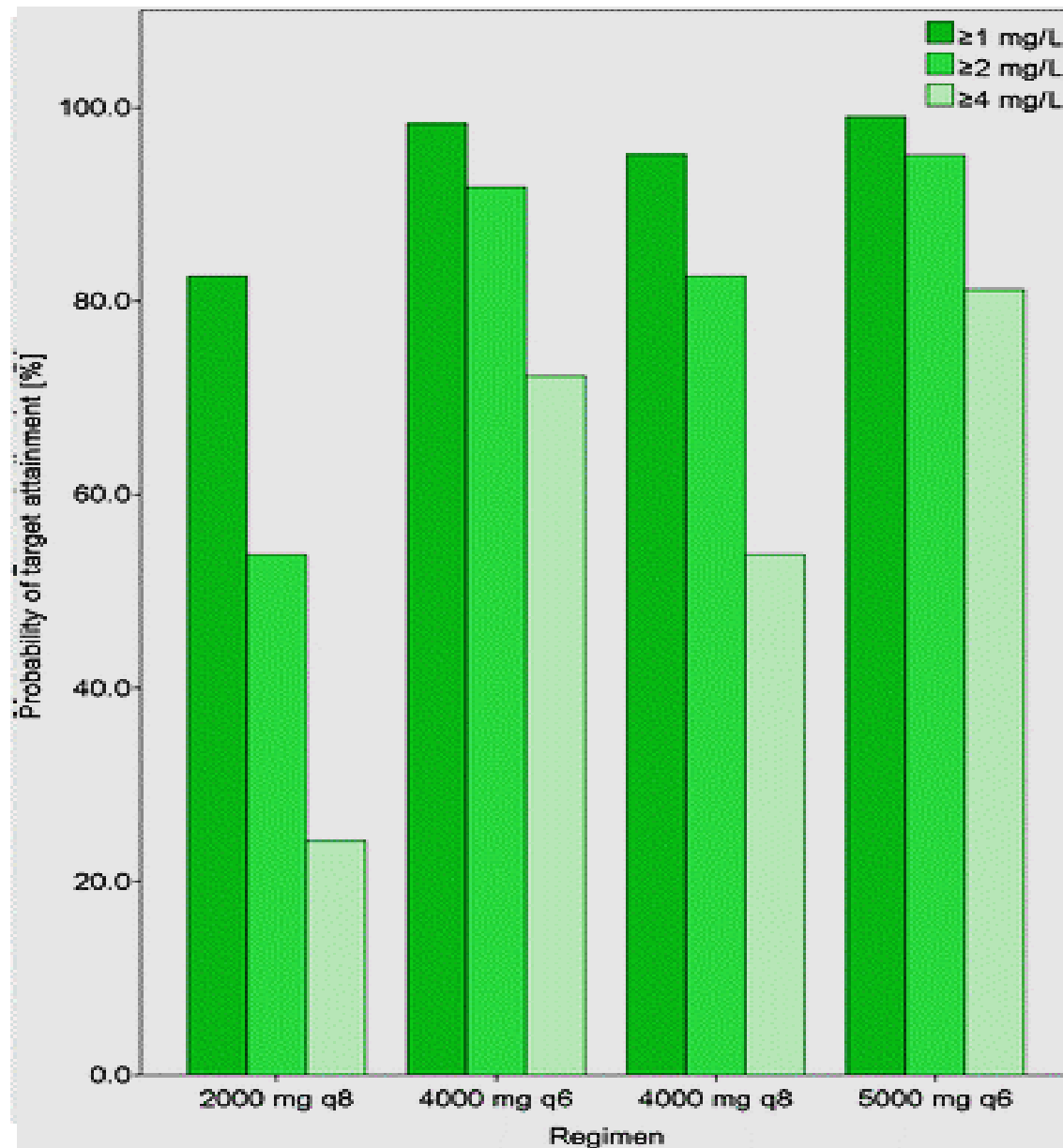
Tunkel AR et al.: Clin Infect Dis 2017



CSF-Diagnostik	<ul style="list-style-type: none">• MiBi• Liquorprofil
Device	<ul style="list-style-type: none">• Ausbau• Wechsel
Antibiotika	<ul style="list-style-type: none">• Systemisch• Intrathekal

Nos. Ventrikulitis

Blassmann U et al.: CC 2016, 20: 343



Ventrikulitis – Emp. Therapie

Tunkel AR et al.: Clin Infet Dis 2017

Systemische AB-Therapie

**Vancomycin +
anti-Pseudomonas β -Laktam (Ceftazidim, Meropenem)
Alternativ: Ciprofloxacin, Aztreonam
Hohe Dosis (TDM)**

Intrathekale AB-Therapie

Vancomycin (20 mg/24h)

Therapiedauer

CNS, P. acnes:	10 Tage
S. aureus, gram-neg. Erreger:	14 Tage



*„FRAPPER FORTE
ET
FRAPPER VITE“*

***P. Ehrlich: Int. Congress of
Medicine, London
Lancet 1913***