
Inhalt

17. Jahrgang
Heft 3/2001

E. Schmutzhard, B. Pfausler, H. Spiss, K. Engelhardt
Univ.-Klinik für Neurologie, Neurologische Intensivstation, Innsbruck
(Leiter: Univ.-Prof. Dr. E. Schmutzhard)

Akute Meningitis

C. Jebelean und H. Mittermayer
Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Tropenmedizin, A.ö. Krankenhaus der Elisabethinen
Linz,
Nationales Referenzzentrum für nosokomiale Infektionen und Antibiotikaresistenz
(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. H. Mittermayer)



Einsender und beteiligte Laboratorien

1. F. Allerberger; BBSUA Innsbruck
2. L. Binder, M. Haditsch, R. Watschinger; Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Tropenmedizin, A.ö. KH der Elisabethinen Linz
3. G. Feierl, I. Kriebner; Hygiene-Institut der Universität Graz
4. K. Fuchs; Institut für Pathologie, LKH Vöcklabruck
5. U. Gruber-Mösenbacher; Institut für Pathologie, LKH Feldkirch
6. E. Grund; BBSUA Klagenfurt
7. M. Halabi; Institut für Pathologie, A.ö. KH der Barmherzigen Schwestern Ried
8. M. Hell; BBSUA Salzburg
9. A. Hirschl; Klinische Abteilung für Bakteriologie, AKH Wien
10. W. Öhlinger; Institut für Pathologie, A.ö. KH Krems
11. W. Prammer, E. Ziegler; Institut für Pathologie II, A.ö. KH der Barmherzigen Schwestern vom heiligen Kreuz Wels

Makrolid-Resistenz bei Streptococcus pyogenes in Österreich: Prävalenz, Phänotypen und Resistenz-Gene

[zurück zur Übersicht](#)

Akute Meningitis

E. Schmutzhard, B. Pfausler, H. Spiss, K. Engelhardt
Univ.-Klinik für Neurologie, Neurologische Intensivstation, Innsbruck
(Leiter: Univ.-Prof. Dr. E. Schmutzhard)

- **Definition**
- **Epidemiologie**
- **Pathogenese**
- **Mikrobiologie**
- **Symptomatik**
- **Diagnostik**
- **Komplikationen**
- **Differentialdiagnose**
- **Therapie bzw. Management**
- **Therapie der Komplikationen**
- **Prognose**
- **Meningokokken**
- **Pneumokokken**
- **Literatur**

Definition

Eine akute purulente Meningitis ist eine akute (bis subakute) Infektion der Leptomeningen, die durch die Bluthirnschranke überwindende Bakterien oder, in seltenen Fällen, Protozoen (frei lebende Amöben) verursacht wird und mit charakteristischen chemischen und zellulären Veränderungen des Liquor cerebrospinalis vergesellschaftet ist.

Theoretisch kann jedes Bakterium eine akute Meningitis verursachen. Die wichtigsten bakteriellen Erreger einer community-akquirierten bakteriellen Meningitis sind

- *Haemophilus influenzae* Typ B (HIB),
- *Neisseria meningitidis* (Meningokokken) und
- *Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokken).

Nicht bakterielle Erreger einer purulenten Meningitis sind frei lebende Amöben der Spezies *Naegleria fowleri*.

Epidemiologie

Die Inzidenz der akuten purulenten Meningitis beträgt 3-10/1 00.000 Menschen pro Jahr. Im ersten Lebensmonat ist die altersspezifische Inzidenz am höchsten, ca. 2/3 aller sporadischen purulenten Meningitisfälle werden bei Kindern unter 5 Jahren beobachtet, ca. 3/4 aller purulenten Meningitisfälle bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren. Es besteht ein leichtes Überwiegen weiblicher Patienten (m:w = 1: 1,7). Neben den Alters- und Geschlechtsunterschieden sind vor allem geographische Unterschiedlichkeiten sowohl in der Inzidenz als auch im Erregerspektrum besonders hervorzuheben. Während Meningokokken die einzigen Erreger sind, die größere bzw. bedrohliche Epidemien einer

bakteriellen Meningitis verursachen, können sporadisch auftretende purulente Meningitiden theoretisch von jedem bakteriellen Erreger ausgelöst werden. Die relative Häufigkeit, mit der die einzelnen Bakterienspezies eine purulente Meningitis verursachen, ist eindeutig altersabhängig. *E. coli*, Gruppe-B-Streptokokken, *Listeria* Spezies sowie *Pseudomonas* Spezies spielen bei Neugeborenen (< 1 Monat) eine überwältigende Rolle. Bei Kindern wurde bis zur Einführung der aktiven Immunisierung gegen HiB dieser Meningitiserreger am häufigsten gesehen, bei ausreichendem HiB-Durchimpfungsgrad sind derzeit Meningokokken, aber auch Pneumokokken die häufigsten Meningitiserreger bei den unter 15-Jährigen. Im höheren Lebensalter sind Pneumokokken (bis zu 50% aller Meningitisfälle), seltener Meningokokken, sowie *Listerien* die häufigsten Erreger der community-akquirierten Meningitis (in dieser Reihenfolge).

Tabelle 1 listet die altersbezogenen prädisponierenden Faktoren.

Tabelle 1: Altersabhängige prädisponierende Faktoren für eine akute bakterielle Meningitis

	Alter < 5 Jahre	Erwachsene
Sichelzellerkrankung	+	
Immunglobulindefizienz	+	+
Splenektomie	+	+
Z.n. Schädelhirntrauma, Liquorleck	+	+
Paranasale Infektion (Sinusitis, Otitis)	+	+
Pneumonie		+
Diabetes mellitus		+
Chronische Alkoholkrankheit		+

Pathogenese

Eine bakterielle community-akquirierte Meningitis durch die drei wichtigsten Erreger (HiB, Meningokokken und Pneumokokken, i.e. enkapsulierte Mikroorganismen) läuft entsprechend einer typischen Abfolge von Ereignissen ab: Die initiale Kolonisierung der Schleimhaut des oberen Respirationstraktes wird von einer hämatogenen Streuung gefolgt, die Bluthirnschranke wird penetriert, und die Erreger vermehren sich letztlich im Liquor-/Subarachnoidalraum. Die Polysaccharidkapsel ist typisch für die wichtigsten 3 Meningitiserreger (HiB, Meningokokken, Pneumokokken), aber auch für *E. coli* oder Gruppe-B-Streptokokken (siehe Neugeborenenmeningitis). Diese Kapselbildung ist ein wesentlicher Schutzmechanismus vor der Phagozytose durch neutrophile Granulozyten und inhibiert auf verschiedene Weisen die antikörperunabhängige komplementmedierte bakterizide Aktivität. Im Affenexperiment konnte gezeigt werden, dass die initiale Eintrittspforte von HiB in das zentrale Nervensystem der Plexus chorioideus ist, der die frühesten histopathologischen Entzündungszeichen zeigt. Nach dem Verlassen der entzündlich veränderten Plexus-chorioideus-Kapillaren invadieren die Erreger die Seitenventrikel und letztlich den Subarachnoidalraum.

Mikrobiologie

Obwohl geographische/regionale Unterschiede bestehen, sind weltweit gesehen ca. 75-80% aller community-akquirierten bakteriellen Meningitiden den großen drei zuzuordnen: *Haemophilus influenzae* Typ B (HiB), *Neisseria meningitidis* (Meningokokken) und *Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokken), wengleich die unterschiedliche Gewichtung dieser Erreger nicht nur geographisch, sondern auch im Verlauf der Zeit durch gesundheitspolitische Maßnahmen (z.B. HiB-Impfung) beeinflusst wurde. Tabelle 2 listet die altersspezifische Häufigkeit der wichtigsten Erreger auf.

Tabelle 2: Altersspezifische Häufigkeit der wichtigsten Erreger einer akuten bakteriellen Meningitis

Erreger	< 1 Monat, %	1 Monat bis 15 Jahre, %	> 15 Jahre, %
<i>H. influenzae</i>	0 - 3	50	1 - 3
Meningokokken	0 - 1	30	25
Pneumokokken	0 - 5	15	40
Gramnegative Bakterien	50	1 - 2	1 - 10
Streptokokken	30	2 - 4	5
Staphylokokken	5	1 - 2	1 - 15
Listerien	1 - 10	1 - 2	5

Einteilung der Meningokokken in Serogruppen und Subtypen

Die Klassifizierung in Serogruppen beruht auf strukturellen Unterschieden in den Kapselpolysacchariden sowie auch unterschiedlichen Agglutinationsreaktionen mit spezifischen Antisera. Die Serogruppenklassifizierung hat epidemiologische und gesundheitspolitische Implikationen. Derzeit sind 13 Serogruppen bekannt: A, B, C, D, H, I, K, L, X, Y, Z, 29 E und W 135. Serogruppen A, B, C, y und W 135 stellen den überwiegenden Anteil an Meningokokkenerkrankungen. In Mitteleuropa spielen vor allem Serogruppe-B-Meningokokken (in jüngsten Jahren auch Serogruppe C) eine wesentliche Rolle, während im so genannten Meningitisgürtel Afrikas, aber auch in Nordindien und Nepal die letzten Epidemien durch Serogruppe-A-Meningokokken bedingt waren.

Symptomatik

Neurologische Symptomatik (Tab. 3)

Mehr als die Hälfte der Patienten mit einer community-akquirierten bakteriellen Meningitis berichten über Symptome des oberen Respirationstraktes im Sinne eines grippalen Infektes, einer Pharyngitis, oder auch Otitis media, die der eigentlichen Erkrankung vorausgehen. Der Übergang in die meningitische Symptomatik geht bei bis zu 50% der Patienten in einem Zeitraum von 1- 7 Tagen vor sich, so dass die Frühdiagnose bei diesen Patienten oft schwierig zu stellen ist. In den übrigen 50 (-75)% der Patienten ist der Krankheitsbeginn akut bis perakut, mit einer Dauer von wenigen Stunden bis 1 Tag. Nach einer kurzen Phase von uncharakteristischen Symptomen wie Nausea, all- gemeinem Krankheitsgefühl, Muskelschmerzen entwickelt sich ein charakteristischer Symptomenkomplex, der als **meningeaes Syndrom** bezeichnet wird.

Tabelle 3: Typische neurologische und allgemeine/systemische Symptomatik bei

bakterieller Meningitis

Alter	Neurologische Symptomatik	Systemische Symptomatik
< 5 Jahre	Menigismus Beeinträchtigung der Bewusstseinslage Kopfschmerzen Reizbarkeit/organisches Psychosyndrom Erbrechen/Nausea Zerebrale Anfälle Ataxie Neurologische Herdsymptome Hirnnervenläsion	Fieber Zeichen einer Infektion des oberen Respirationstraktes Petechien od. Purpura Veränderungen von: Qualität des Schreiens Hautfarbe Hydrationszustand Antwort auf sozialen Stimulus
15 - 50 Jahre	Menigismus Veränderung der Bewusstseinslage, Desorientiertheit Verwirrtheit Erbrechen/Nausea Photophobie Hirnnervenläsionen	Fieber Symptome des oberen Respirationstraktes Petechien/Purpura Sepsissyndrom
> 50 Jahre	Menigismus Desorientiertheit, Verwirrtheit Bewusstseinsstrübung- Koma Kopfschmerzen Zerebrale Krampfanfälle bis zum Status epilepticus Neurologische Herdsymptome Hirnnervenläsionen Hirnstammsymptomatik	Fieber Symptome des oberen Respirationstraktes Sepsissyndrom

Meningeales Syndrom (charakteristischer Symptomenkomplex)

- Kopfschmerzen
- Photophobie
- Nackensteifigkeit bis zum Opisthotonus
- Positives Lasègue-Zeichen
- Positives Kernig-Zeichen und positives Brudzinski-Zeichen
- Vegetative Störungen
- Hyperpathie der Haut
- Im Verlauf - psychomotorische Beeinträchtigung

Die **klassische Trias** der bakteriellen Meningitis mit Nackensteifigkeit, Fieber und Veränderung der Bewusstseinslage findet man bei maximal 2/3 der Patienten mit

community-akquirierter bakterieller Meningitis. Allerdings ist in nahezu allen Fällen zumindest eines der drei Symptome deutlich ausgeprägt

Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung weisen 80% der erwachsenen Patienten mit bakterieller Meningitis eine Beeinträchtigung des Bewusstseins oder der Bewusstheit auf. Ca. die Hälfte der Patienten sind zu diesem Zeitpunkt verwirrt, desorientiert oder somnolent, 1/5 der Patienten zeigt einen Sopor, nur auf stärkere äußere Reize bzw. Schmerzreize antwortend/reagierend, mindestens 5% der Patienten sind zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung bereits komatös. Das Ausmaß der Bewusstseinsstörung zum Zeitpunkt des Therapiebeginns beeinflusst eindeutig die Prognose. Neben der Beeinträchtigung der Bewusstseinslage sind beim Erwachsenen, insbesondere bei Pneumokokkenmeningitis, und bei Kindern mit HiB-Meningitis bei nahezu einem Drittel der Patienten tonisch klonisch generalisierte Anfälle zu beobachten. Bei 10-20% der Patienten, häufiger bei Pneumokokken- als HiB- oder Meningokokkenmeningitis, finden sich fokale neurologische Ausfälle. Nur selten treten neurologische Herdsymptome in der Frühphase der bakteriellen Meningitis (insbesondere Pneumokokkenmeningitis) auf, eventuell als so genannte Todd' sche Parese nach einem lokal eingeleiteten, sekundär generalisierten tonisch klonischen Anfall. Erst im Verlaufe einer bakteriellen (bes. Pneumokokken-) Meningitis (Tag 4 - 7) finden sich vaskulär-ischämisch bedingte Herdsymptome (bei Arteriitis) bzw. Herdsymptome (und eventuell auch fokale und/oder generalisierte tonisch klonische Anfälle) als Folge einer septischen Sinusvenenthrombose. Ca. ein Drittel aller intrakraniellen Komplikationen sind zerebrovaskulärer Natur, sie inkludieren Vasospasmus, vaskulitische Verschlüsse, aneurysmatische Ausweitungen, Extravasation des Kontrastmittels sowie Thrombose der kortikalen Venen oder der zerebralen Sinus.

Ein diffuses Hirnödem, ein Hydrocephalus occlusus oder aresorptivus führt zur raschen Entwicklung der klinischen Symptome eines erhöhten Hirndrucks mit Störung der Pupillenmotorik, der Optomotorik, dem Auftreten von Koma, vegetativen Symptomen (Bradykardie, Atemregulationsstörung) und letztlich dem Auftreten von Dekortikations- und Dezerebrationsmustern. Aufgrund der raschen Dynamik, mit der sich die Hirndruckerhöhung entwickelt, ist fundoskopisch praktisch nie eine Stauungspapille zu sehen. Das Vorhandensein einer solchen weist immer auf andere eigenständige oder auch mit der aktuellen Infektionskrankheit in Zusammenhang stehende Erkrankungen, wie subdurales Empyem oder Hirnabszess hin.

Andere Organmanifestationen (Tab. 3)

25 bis 50% der erwachsenen Patienten mit Pneumokokkenmeningitis zeigen zum Zeitpunkt der Aufnahme eine Pneumonie. Eine Otitis media oder paranasale Sinusitis wird bei bis zu einem Drittel der Pneumokokkenmeningitis-Patienten gesehen. Andere parameningeale infektiöse Foci oder ein Liquorleck nach Schädelhirntrauma sind ebenfalls wesentliche prädisponierende Faktoren.

Petechien oder eine purpura fulminans, die hauptsächlich im Bereich der Extremitäten, aber auch - insbesondere im Verlaufe - am Stamm lokalisiert sind, letztlich im Bereich der Schleimhäute ebenfalls zur Beobachtung kommen, weisen in Zusammenhang mit Fieber und Meningismus und dem typischen Alter (2-6 Jahre, bzw. 14-20 Jahre) unter allen Umständen auf eine Meningokokkenerkrankung hin. Ca. 50% aller Patienten mit einer Meningokokkenmeningitis zeigen diese Hautveränderungen. Bei schweren Verläufen entwickeln sich Nekrosen der Haut, eventuell Gangrän von Zehen, Fingern und in seltenen Fällen der Extremitäten. 10 bis 20% der Patienten mit einer Meningokokkeninfektion (Meningitis plus Bakteriämie) entwickeln ein Waterhouse-Friderichsen-Syndrom, das durch den plötzlichen Beginn einer fieberhaften Erkrankung, große konfluierende Petechien und Ekchymosen der Haut und Schleimhäute, inklusive

Gangränentwicklung der Extremitäten oder Finger/Zehen gekennzeichnet ist, außerdem besteht ein septischer Schock mit massivster Hypotonie, Tachykardie, eine schwerste disseminierte intravasale Gerinnungsstörung und eine Nebennierennekrose.

Diagnostik

Neurologische Diagnostik

Eine bakterielle Meningitis muss bei jedem Patienten mit der typischen Trias des meningealen Syndroms - Nackensteifigkeit, Fieber, Veränderung der Bewusstseinslage - vermutet werden. Bei älteren Menschen, bei bestimmten Erregern (gramnegativen) sowie bei komatösen Patienten können allerdings der typische Meningismus und die meningealen Irritationszeichen fehlen. Nur zwei Drittel der Patienten mit community-akquirierter bakterieller Meningitis zeigen diese klassische Trias, allerdings ist praktisch in jedem Fall zumindest eines dieser drei Symptome deutlich ausgeprägt.

Lumbalpunktion

Zur Sicherung der Diagnose einer bakteriellen Meningitis ist die Lumbalpunktion essentiell. Allerdings muss bei Vorhandensein einer Bewusstseinsstörung (Verdacht auf erhöhten intrakraniellen Druck) und insbesondere bei eindeutig fassbaren neurologischen Herdsymptomen (Verdacht auf Hirnabszess, subdurales Empyem) einer Lumbalpunktion eine bildgebende Untersuchung, z.B. eine zerebrale Computertomographie, vorausgehen. Die in der Diagnostik der akuten bakteriellen Meningitis wesentlichen Liquorparameter sind in Tabelle 4 aufgelistet.

Tabelle 4: Wesentliche Liquorparameter

	Akute Phase	Proliferationsphase (subakut)	Reparationsphase
Farbe	Eitrig trüb	Trüb bis klar	Klar
Zellzahl	Zu Beginn evtl. < 300/µl, rasch > 1000/µl	> 100/µl	30 - 90/µl
Zellbild	Überwiegend segmentkernige, neutrophile Granulozyten, auch monozytäre und histioetikuläre Zellen, selten lymphozytäre Zellen	Abfall der segmentkernigen Granulozyten, Anstieg der monozytären und lymphozytären Zellen, einzelne Plasmazellen	Gemischtzellig, lymphozytäre Zellen
Eiweiß	> 100 mg/dl	ca. 100 mg/dl	Normal
Zucker	< 40 mg/dl	Normalisierung	Normal
Liquor/Serum Glukose-Ratio	< 0,4	< 0,4	Normal
Laktat	> 3,8 mmol/l	Normalisierung	Normal

Mikrobiologische Diagnostik

Bei der akuten bakteriellen Meningitis muss bei der Lumbalpunktion immer auch die Asservierung einer maximal sterilen Probe zur Liquorkultur gefordert werden. Während bei unbehandelten Patienten mit bakterieller Meningitis das Ergebnis der Liquorkultur in 70 bis 90% ein positives Ergebnis bringt, sinkt dieser Prozentsatz nach antibiotischer Vorbehandlung auf 30 bis 50%. Neben der Liquorkultur sind bei Patienten mit community-akquirierter Meningitis auch Blutkulturen und Rachenspülflüssigkeitskulturen vor dem Beginn der antibiotischen Therapie zu gewinnen.

Die Untersuchung des Liquors mittels Gramfärbung erlaubt eine rasche und akkurate Identifizierung des Erregers. Wenn der Liquor trüb ist, wird er zur Gramfärbung nativ verwendet, bei klarem Liquor sollte er vor der Gramfärbung zentrifugiert werden.

Während des Krankheitsverlaufes sind folgende Symptome unbedingte Indikationen zur Durchführung einer zerebralen CT (oder MRT):

- Persistierendes Fieber
- Neu sich entwickelndes Fieber
- Prolongiertes neurologisches Defizit oder Bewusstseinsstrübung
- Neu auftretende rezidivierende zerebrale Anfälle
- Zeichen des erhöhten Hirndrucks
- Neuentwicklung fokaler neurologischer Defizite

Typische CT-Befunde:

- Anspeicherungen der Leptomeningen und des Ventrikelependyms
- Hirnödem mit Verstreichung der Gyri-Sulci-Zeichnung und Aufhebung des kortikomedullären Kontrastes
- In Einzelfällen - ein Hydro-/Pyocephalus

Komplikationen

Neurologische und nicht neurologische Komplikationen tragen zur nach wie vor beträchtlichen Morbidität und Mortalität der community-akquirierten bakteriellen Meningitis bei. Nur knapp mehr als die Hälfte der Patienten wird nach einer bakteriellen Meningitis wieder vollständig hergestellt sein. Akute Komplikationen (**Frühkomplikationen**), die in den ersten wenigen Tagen der akuten bakteriellen Meningitis auftreten, **intermediäre Komplikationen**, die nach 3-8 Tagen typischerweise den Verlauf prägen, und **Langzeitkomplikationen**, die auch nach mikrobiologischer vollständiger Heilung persistieren, erschweren den Krankheitsverlauf.

Neurologische und nicht neurologische Komplikationen stellen gleichermaßen oft unüberwindliche Anforderungen an das Behandlungsteam. In einem unselektionierten Patientengut von 86 konsekutiven adulten Meningitisfällen traten bei 15,1% zerebrovaskuläre Komplikationen auf, bei 14% ein Hirnödem, bei je 11,6% ein Hydrocephalus und septisches Schockgeschehen, bei 8,1% eine disseinierte intravasale Koagulopathie, 8,1% entwickelten eine transtentorielle Herniation und bei 3,5% verkomplizierte ein ARDS den Verlauf. Insbesondere früh im Krankheitsverlauf sind bestimmte bakterielle Erreger typisch für einzelne Komplikationen (Tab. 5).

Tabelle 5: Komplikation der akuten bakteriellen Meningitis

--

	typische Erreger
Hörverlust/Taubheit	HiB, Meningokokken, <i>Streptococcus</i> <i>suis</i>
Anfälle	Pneumokokken, HiB, Gruppe-B- Streptokokken
Neurologische Herdsymptomatik (vaskulär/ischämisch)	Pneumokokken
Hirnvenen- /Sinusvenenthrombose	HiB
Hydrocephalus	HiB, Gruppe-B-Streptokokken, Pneumokokken
Hirnnervenläsionen	Meningokokken, Listerien
Panophthalmitis	Meningokokken, Pneumokokken, HiB
Subduraler Erguss	HiB, Pneumokokken
Septische Arthritis	Meningokokken, <i>Staphylococcus</i> <i>aureus</i>
Herpes labialis	Pneumokokken, Meningokokken
Purpura, Petechien	Meningokokken, Pneumokokken, Listerien
Schocksyndrom	Meningokokken, andere gramnegative Bakterien
HiB: <i>Haemophilus influenzae</i> Typ B	

Differentialdiagnose

Tabelle 6 listet die wesentlichen Differentialdiagnosen der akuten bakteriellen Meningitis auf.

Tabelle 6: Differentialdiagnose einer akuten bakteriellen, eitrigen Meningitis

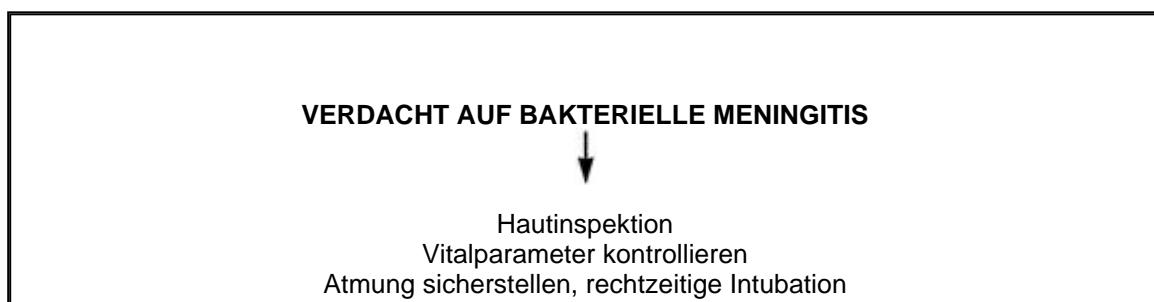
Diagnose	Differentialdiagnostisches Stichwort	Differentialdiagnostische Untersuchung
Virale Meningitis	Saisonale Verteilung, Leukozyten, CRP, Liquor	Liquor, Blutbild, CRP
Akute syphilitische Meningitis	Schancker, makulopapulöses Exanthem, generalisierte Lymphadenopathie	Liquor, THPA, VDRL
Neuroborreliose	Zeckenstich, Erythema migrans, saisonale Verteilung	Liquor, Serologie
Leptospirenmeningitis	Exposition, biphasischer Verlauf, Konjunktivitis	Liquor, Serologie
Rickettsien	Exposition, Arthropodenstich, Hautmanifestation	Hautbiopsie
Tuberkulöse Meningitis	Exposition, Krankheitsverlauf (subakut bis chronisch)	Liquor, deutlich erhöhtes Liquoreiweiß, Bildgebung: basale Meningitis, Hydrocephalus

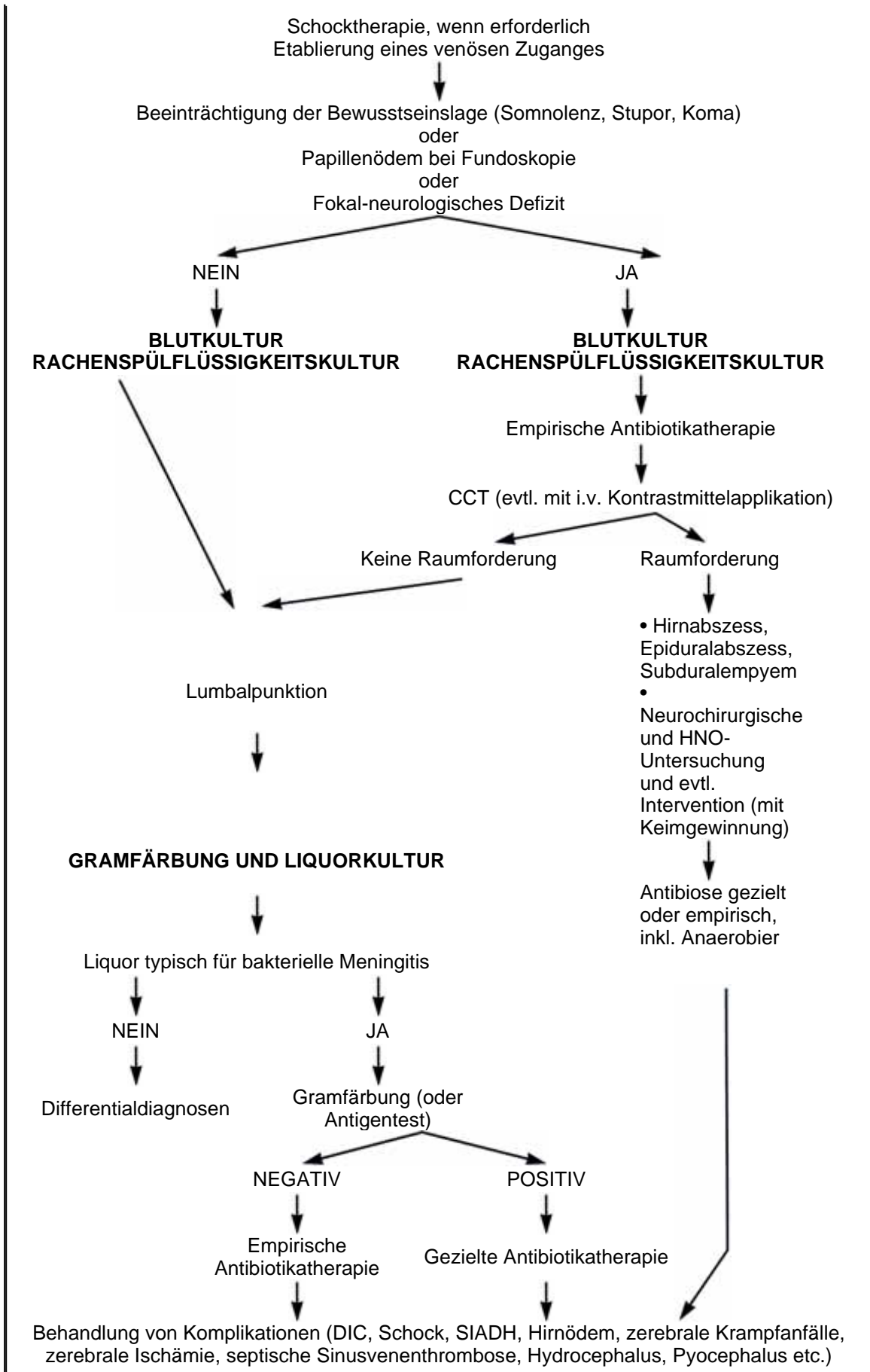
Pilzmeningitiden	Subakut bis chronisch, Exposition; Immunsuppression	Liquor, Tuschepräparat, Antigen-Detektion
Akute purulente Meningitis durch frei lebende Amöben (<i>Naegleria fowleri</i>)	Schwimmbadexposition, Jahreszeit (Sommer), warmes Klima	Ausschließlich Granulozyten, negative Gramfärbung im Liquor; Trophozoiten im Nativ-Liquor
Septische Herdenzephalitis bei bakterieller Endokarditis	Embolische Hirninfarkte, mykotische Aneurysmen	Bildgebung, Blutkultur, Echokardiographie, Gramfärbung aus Hautabstrichen
Chemische Meningitis	Kraniopharyngeom, Epidermoidtumor (insbes. hintere Schädelgrube)	Bildgebung
Hypersensitivitätsreaktion (eine Meningitis ist in seltenen Fällen das führende Symptom)	Medikamentenexposition	Anamnese, Eosinophilie
Systemischer Lupus erythematodes	Grundkrankheit, Hautläsionen	Antinukleäre Antikörper
Behçet-Syndrom	Urogenitale Ulzera, Uveitis, Arthritis	HLA B 27
Mollaret-Meningitis	Rezidivierende mononukleäre Pleozytose	Epitheliale/endotheliale Zellen im Liquor
Hirnabszess	Initiale Herdsymptomatik	Bildgebung Cave: Lumbalpunktion
Epi-, subdurales Empyem	Frühzeitig ausgeprägte Herdsymptomatik, einseitiger Kopfschmerz	Bildgebung Cave: Lumbalpunktion
Septische Sinusvenenthrombose	Parameningeale Infektion, hämorrhagische venöse Infarzierung	Bildgebung, Kernspintomographie, evtl. zerebrale Panangiographie
Zerebrale Malaria	Tropenaufenthalt, Fiebertyp, normale Leukozytenzahl	Blutausstrich
Malignes Neuroleptikasyndrom	Neuroleptikatherapie, Rigor aller Extremitäten, Rhabdomyolyse	CPK, Myoglobinurie
Subarachnoidalblutung	Plötzliche Kopfschmerzen, kein Fieber	Zerebrale Computertomographie, blutiger (xantochromer) Liquor, zerebrale Panangiographie

Therapie bzw. Management

Die Tabellen 7 - 11 listen die empirische bzw. fokussierte antibiotische Therapie und ihre Dosis. Abbildung 1 stellt den empfohlenen Management-Algorithmus dar.

Abbildung 1: Empfohlener Management-Algorithmus





Behandlungsdauer der antibiotischen Therapie:

- Meningokokken: 7 - 10 Tage
- Pneumokokken: 10 - 14 Tage
- HiB: 7 - 14 Tage
- Listerien: 3 - 6 Wochen
- Gruppe-B-Streptokokken,
- Staphylokokken,
- gramnegative Stäbchen: bis zu 3 Wochen

Eine Lumbalpunktion 24 - 48 Stunden nach Antibiotikabeginn ist zu empfehlen, vor allem um die Sterilisierung des Liquors feststellen zu können. Zu diesem Zeitpunkt ist die Zellzahl im Liquor nicht selten noch weiter angestiegen, und die Gramfärbung kann noch positiv sein, wenngleich die Kultur negativ bleibt, da die in der Gramfärbung gesehenen Erreger nicht mehr vermehrungsfähig sind. Die nach Beendigung der Antibiotikatherapie durchgeführte abschließende Lumbalpunktion unterstützt den klinischen Eindruck, die Afebrilität und die Normalisierung der Entzündungsparameter im Serum (Leukozytenzahl, CRP). Ein persistierendes Fieber über 10 Tage ist praktisch nie durch die Meningitis selbst bedingt, sondern muss Anlass geben, nach anderen Ursachen zu suchen, wie z.B. subdurales Empyem, extrazerebrale infektiöse Foci, medikamenteninduziertes Fieber etc. (Tab. 12).

Ein guter Therapieerfolg ist gegeben, wenn der Liquor innerhalb von 24 Stunden steril wird, die Liquorglukose nach 3 Tagen 40 mg/dl erreicht und das Liquoreiweiß nach 5 - 7 Tagen wieder im Normbereich ist, Fieberfreiheit besteht und die Zellzahl im Liquor unter 30/mm³ liegt. Zur Entlassung aus dem Krankenhaus muss eine komplette Normalisierung der Laborwerte nicht abgewartet werden, entscheidend ist, neben den o. a. Laborparametern, der klinische Verlauf und Zustand.

Adjuvante Therapie

Bakteriolytisch wirkende Antibiotika setzen bakterielle Zellwandbestandteile in überwältigender Menge frei, diese führen zu einer akuten Stimulation der inflammatorischen Kaskade mit Freisetzung von Zytokinen (TNF-alpha, Interleukin-1 u.a.) und Prostaglandinen. Aus diesem Grunde könnte es möglich sein, dass eine Reduktion der Entzündungsantwort im Subarachnoidalraum mittels antiinflammatorischer Agenzien, gemeinsam mit der Antibiotikatherapie, den Verlauf und das Langzeitergebnis bei einem Patienten mit einer community-akquirierten bakteriellen Meningitis günstig beeinflusst. Unter dieser Vorstellung wurde in bisher 9 randomisierten doppelblinden Studien Dexamethason verabreicht. Bei Säuglingen und Kindern ist Dexamethason imstande, die postmeningitische Hörminderung/Taubheit (sensorineurale) signifikant zu reduzieren. Eine tägliche Dosis von 10 bis 12 mg/m² Körperoberfläche (= 0,6 mg/kg Körpergewicht), auf 4 Tagesdosen aufgeteilt, wird für die Dauer von 3 bis 4 Tagen empfohlen. Wenn Kortikosteroide verabreicht werden, sollen sie unmittelbar vor oder zumindest gleichzeitig mit der ersten intravenösen Dosis des Antibiotikums verabreicht werden. Eine Studie zeigte, dass erwachsene Patienten, die Dexamethason erhielten, eine geringgradig niedrigere Mortalitätsrate bei Pneumokokkenmeningitis aufwiesen. Weitere Studien sind derzeit im Laufen, die Ergebnisse müssen abgewartet werden, bevor eine definitive Empfehlung zum Gebrauch von Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit einer community-akquirierten Meningitis gegeben werden kann.

Neben den Kortikosteroiden wurden nichtsteroidale antiinflammatorische Substanzen, Prostaglandinhibitoren, Antiendotoxin-bindende Substanzen, monoklonale Antikörper gegen Endotoxin, Adhäsionsmoleküle, Zytokine etc., Tumor-Nekrose-faktor, Alpha-Antagonist (Pentoxifyllin), Thalidomid, das imstande ist, die TNF-alpha-Freisetzung zu blockieren, sowie Antioxidantien verabreicht, ohne jedoch das Ergebnis zu beeinflussen. Die maximal mögliche Flüssigkeitsrestriktion bei Kindern führt eher zu einer

Verschlechterung des Verlaufs und der Langzeitergebnisse einer kindlichen bakteriellen Meningitis. Letztlich ist darauf hinzuweisen, dass es bei bakterieller Meningitis durch multiresistente Pneumokokken durch eine Reduktion der meningealen Inflammation und damit Reduktion der Durchlässigkeit der Bluthirnschranke (z.B. durch Steroide) nicht möglich ist, ausreichende Liquor-Vancomycinspiegel zu erreichen.

Interdisziplinäre Therapie

Ein Patient mit einer bakteriellen Meningitis und einem begleitenden Sepsissyndrom bedarf aggressiver und invasiver intensivmedizinischer Maßnahmen, wie z.B. zentralvenöser Katheter, eventuell sogar Pulmonalis-Katheter (Swan-Ganz-Katheter), frühzeitige Intubation und kontrollierte Beatmung, ausreichendes und kontrolliertes Flüssigkeits- und Elektrolytmanagement, ausreichende Analgosedierung und frühzeitige parenterale, so rasch wie möglich jedoch auf enteral umgestellte Ernährung.

Tabelle 7: Antibiotische Therapie der bakteriellen Meningitis, Alter als Hinweis für Erreger

Alter	Antibiotische Therapie	Erreger
0 - 4 Wochen	Ampicillin + Cefotaxim oder Ampicillin + Aminoglykosid	Gruppe-B-Streptokokken, <i>E. coli</i> , Listerien
4 Wochen - 3 Monate	Ampicillin + Cefotaxim/Ceftriaxon	Gruppe-B-Streptokokken, <i>E. coli</i> , Listerien, <i>H. influenzae</i>
3 Monate - 18 Jahre	Penicillin G oder Cefotaxim/Ceftriaxon	<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>
> 18 Jahre	Penicillin G oder Cefotaxim/Ceftriaxon	<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>
> 50 Jahre	Ampicillin + Cefotaxim/Ceftriaxon	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , Listerien, <i>Neisseria meningitidis</i> , Gramnegative Stäbchen

Tabelle 8: Zugrunde liegende Erkrankung oder begleitende Akutsymptomatik als Hinweis auf bestimmte Erreger (antibiotische Therapie siehe Tabelle 11)

AIDS	Listerien, Nokardien, <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Alkoholismus	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Baden im Süßwasser	Amöben
Defekt der zellulären Immunität	<i>Listeria monocytogenes</i> , gramnegative Stäbchen
Dermalsinus	Gramnegative Stäbchen, Staphylokokken
Diabetes mellitus	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , gramnegative Stäbchen, Staphylokokken
Endokarditis	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacteroides spp.</i>
Familiäre Belastung	<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
Gehirnabszess	Anaerobier, <i>Citrobacter</i> (Kinder), <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>

Hautblutungen	<i>Neisseria meningitidis</i>
Hypogammaglobulinämie	<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
Intensivpatient	Gramnegative Stäbchen, <i>Staphylococcus aureus</i>
Intrakranialer Shunt	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , gramnegative Stäbchen
Intravenöser Drogenmissbrauch	<i>Staphylococcus aureus</i> , andere Staphylokokken, gramnegative Stäbchen, <i>Enterococcus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Leukämie	Gramnegative Stäbchen, <i>Staphylococcus aureus</i>
Liquor-Rhinorrhoe (Liquor-Leck)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , gramnegative Stäbchen, <i>Haemophilus influenzae</i>
Lymphom	Listerien
Offene Schädelfraktur oder Kraniotomie	Gramnegative Stäbchen, Staphylokokken, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
Otitis, paranasale Sinusitis	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , Anaerobier
Pneumonie	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , andere Streptokokken, <i>Neisseria meningitidis</i>
Sichelzellanämie	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , Salmonellen, <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
Splenektomie	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
Rezidivierende Meningitis	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>

Tabelle 9: Semiempirische Therapie der community-akquirierten Meningitis (nach Gramfärbung)

Gramfärbung	Antibiotische Therapie
Grampositive Kokken	Drittgenerations-Cephalosporin, evtl. Penicillin, USA: Vancomycin + Drittgenerations-Cephalosporin
Gramnegative Kokken	Penicillin G
Grampositive Stäbchen	Ampicillin
Gramnegative Stäbchen	Breitspektrum-Cephalosporin (+ evtl. Aminoglykosid) oder Carbapenem

Tabelle 10: Erregerorientierte antibiotische Therapie

Erreger	Therapie der 1. Wahl	Alternativtherapie
<i>Bacteroides fragilis</i>	Metronidazol	Chloramphenicol
<i>Enterobacteriaceae</i>	Cephalosporin der 3. Generation + Aminoglykosid	Carbapenem
Enterokokken	Ampicillin + Aminoglykosid	Vancomycin
<i>H. influenzae</i> Typ B Beta-Lactamase negativ		

Beta-Lactamase positiv	Ampicillin Cephalosporin der 3. Generation	Cephalosporin der 3. Generation
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicillin	Penicillin G
<i>Neisseria meningitidis</i>	Penicillin	Ampicillin oder Cephalosporin der 3. Generation
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidim + Aminoglykosid	Piperacillin + Aminoglykosid oder Ciprofloxacin (oder Carbapenem)
<i>Staphylococcus aureus, epidermidis</i>	Oxacillin + evtl. Rifampicin oder Fosfomycin	Fosfomycin + Rifampicin (oder Vancomycin + Rifampicin)
Koagulase neg. Staphylokokken	Vancomycin	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Penicillin-empfindlich	Penicillin G	Cephalosporin der 3. Generation
<i>S. pneumoniae</i> teilresistent gegenüber Penicillin	Cephalosporin der 3. Generation	Chloramphenicol
<i>S. pneumoniae</i> Penicillin-resistent	Vancomycin + Cephalosporin der 3. Generation	Chloramphenicol
Gruppe-B-Streptokokken	Penicillin G	Ampicillin oder Cephalosporin der 3. Generation

Tabelle 11: Dosierung der antibiotischen Therapie

	Erwachsene (Tagesdosis und Dosierungsintervall)	Kinder (Tagesdosis in mg/kg KG und Dosierungsintervall)
Ampicillin	6 - 20 g (4 Std.)	300 - 400 (4 Std.)
Azlozillin	15 - 20 g (6 - 8 Std.)	
Cefotaxim	6 - 12 g (8 Std.)	200 (6 Std.)
Ceftazidim	6 - 12 g (8 Std.)	200 (8 Std.)
Ceftriaxon	2 - 4 g (24 Std.)	80 - 100 (24 Std.)
Chloramphenicol	3 - 4 g (6 Std.)	100 (6 Std.)
Ciprofloxacin	800 - 1.200 mg (8 - 12 Std.)	
Cotrimoxazol	960 mg (12 Std.)	
Flucloxacillin	10 - 20 g (4 Std.)	
Fosfomycin	12 - 24 g (8 Std.)	200 - 300 (8 Std.)
Gentamicin, Tobramycin	240 - 360 mg (8 Std.)	5 (8 Std.)
Meropenem	6 g	
Metronidazol	2000 mg	15, über 1 Std., dann 30 (6 Std.)
Mezlozillin	15 - 20 g	
Penicillin G	20 - 40 Mio E (4 Std.)	250.000 E (4 Std.)
Piperacillin	12 - 20 g (8 Std.)	200 - 300 (8 Std.)
Rifampicin	600 mg (1-mal) (10 mg/kg KG)	
Teicoplanin	400 mg (8 Std.)	
TMP-SMZ	480 mg + 2.400 mg (8 Std.)	10 / 50 (8 Std.)
Vancomycin	2 - 3 g (6 Std.)	40 (6 Std.)

Tabelle 12: Ursache für ein prolongiertes Fieber bei einer akuten bakteriellen Meningitis

Resistenter Erreger
Fehler in der antibiotischen Therapie (Unterdosierung, zu kurze Dauer)
Keimwechsel
Intrakranielle Komplikationen:
Subduraler Erguss
Sub-, epidurales Empyem
Zerebritis, Hirnabszess
Schädelosteomyelitis, Mastoiditis
Hydro(Pyo)-cephalus mit gestörter Liquordynamik
Septische Sinusvenenthrombose
Zirkumskripte Meningitis
Septische Absiedlung in andere Organe
Pleuraempyem
Endokarditis
septische Arthritis
Perikarditis
Medikamentenunverträglichkeit (sogenanntes "drug induced fever")
Rezidiv nach Beendigung der Antibiotikatherapie

Therapie der Komplikationen

Erhöhter Hirndruck

Wenngleich nur ca. 5% der Patienten mit einer akuten bakteriellen Meningitis massiverhöhte Hirndruckwerte (bis zu 50 mm Hg) aufweisen, besteht eine leichte bis mäßiggradige Hirndruckerhöhung beim Großteil dieser Patienten. Rechtzeitiges Erkennen und ebenso rechtzeitige Therapie sind essentiell. Ein erhöhter Hirndruck kündigt sich mit Bewusstseinsstörung, vegetativen Symptomen (Erbrechen) an, bei Fortschreiten wird der Patient komatös, eine Mydriasis mit fehlender Lichtreaktion der Pupillen, Dekortikations- und Dezerebrationsschablonen sowie Sistieren der Hirnstammreflexe sind die entsprechenden klinisch-neurologischen Korrelate des weiteren Fortschreitens des intrakraniellen Druckes. Da die Hirndruckentwicklung sehr rasch vor sich geht, ist eine Stauungspapille (Papillenödem) nur sehr selten (< 1 %) zu sehen. Bei erhöhtem intrakraniellen Druck führt eine Lumbalpunktion zur Beschleunigung der transtentoriellen

und letztlich transforaminellen Herniation. Neben dem für eine bakterielle Meningitis typischen diffusen Hirnödem kann ein Hydrocephalus (Pyocephalus) für eine Hirndruckerhöhung hauptverantwortlich sein. Dieser erfordert schnellstmöglich eine externe Ventrikeldrainage zur Hirndruckreduzierung. Die Therapie des zur Hirndruckerhöhung führenden Hirnödems ist in Tabelle 13 angeführt.

Tabelle 13: Behandlung des erhöhten Hirndrucks

1. Hydro-, Pyocephalus: externe Ventrikeldrainage
2. Oberkörperhochlagerung (30 °)
3. Hyperventilation, PaCO₂ zwischen 30 und 35 mmHg
4. Osmotherapie: z.B. Mannit (250-500 mg/kg KG jeweils bei Bedarf als Bolus)
5. Barbiturattherapie (evtl. Propofol):
initiale Dosis 1 mg/kg KG/Minute
Gesamtdosis bis zu 500 mg
Erhaltungsdosis 1-3 mg/kg KG/Stunde
Titrierung der Erhaltungsdosis nach EEG
6. Steroide (Dexamethason)?

Bei einer akuten bakteriellen Meningitis ist ein diffuses Hirnödem meist eine Kombination eines vasogenen, zytotoxischen und interstitiellen Ödems. Ein zusätzliches Sepsissyndrom aggraviert die vasogene, ein Hydrocephalus die interstitielle Komponente. Sowohl ein Sepsissyndrom als auch eine beginnende Hirndruckerhöhung sind absolute Indikationen für ein frühzeitiges intensivmedizinisches Management, insbesondere rasche Intubation und mechanische Ventilation. Obwohl eine aggressive Hyperventilation (PaCO₂ < 25 mmHg) zu einer vorübergehenden weiteren Hirndrucksenkung beitragen kann, ist großer Wert darauf zu legen, dass PaCO₂-Werte < 30 mmHg nicht erreicht werden, da im Rahmen der Entzündungskaskade die zusätzliche, durch die Hyperventilation erreichte Vasokonstriktion den Vasospasmus aggravierend und zur fokalen oder diffusen Hirnparenchym-Ischämie führen könnte. Eine Osmotherapie mit Mannit (oder Glycerol oder Sorbit) darf nur als Bolustherapie unter Aufrechterhaltung einer Serumosmolarität um 320 mOsm/L durchgeführt werden. Eine mehr als 48 Stunden lange Mannittherapie führt durch Einwanderung der osmotisch wirksamen Mannitmoleküle in den intrazellulären Raum zum Reboundphänomen und möglicherweise zur Verschlechterung des Hirnödems in der Spätphase. Eine Barbiturattherapie (Pentobarbital, Thiopental) wird nur unter engmaschigster EEG-Kontrolle - bis zum Erreichen eines "burst suppression"-Musters - durchgeführt. Größter Wert ist auf die Hautpflege zur Vermeidung von "Barbituratblasen" zu legen. Wenngleich Steroide (Dexamethason) imstande sind, zumindest unter den experimentellen Bedingungen des Tierversuches das vasogene und interstitielle Ödem günstig zu beeinflussen, ist der Einsatz von Dexamethason zur Hirnödemtherapie bei schwerster bakterieller Meningitis derzeit (noch) nicht gerechtfertigt. Die Permeabilität zerebraler Kapillarendothelien (Bluthirnschranke) wird durch Dexamethason gesenkt und damit das vasogene Hirnödem reduziert. Möglicherweise führt dieser Mechanismus jedoch zu einer Verschlechterung der Penetration der Antibiotika durch die Bluthirnschranke. Da bei deutlich gesteigertem intrakraniell Druck der Perfusionsdruck nur schwer aufrechterhalten werden kann, vor allem bei Patienten, die im Rahmen eines begleitenden Sepsissyndroms eine arterielle Hypotonieneigung zeigen und auch auf hohe Dosen von Katecholaminen nicht mehr ausreichend ansprechen, kommt es zur Minderperfusion des Gehirns und damit zu einer doppelt bedingten Reduktion des

Antibiotika-Angebotes im intrakraniellen Raum.

Eine bilaterale Kraniotomie mit Duraerweiterungsplastik ist im Einzelfall als Ultima ratio zu diskutieren.

Hydrocephalus (Pyocephalus)

Ein Hydrocephalus aresorptivus bzw. ein Hydrocephalus occlusus (Pyocephalus) führt zu rasch steigendem, lebensbedrohlichem intrakraniellm Druck. Eine raschestmögliche externe Ventrikeldrainage, die bei Pyocephalus eventuell bilateral angelegt werden muss (bei Okklusion des 3. Ventrikels), führt zur prompten Hirndrucksenkung.

Zerebrale Krampfanfälle

Bei bis zu 30% der Patienten (besonders Kinder und Erwachsene mit Pneumokokkenmeningitis) kommt es in den ersten Tagen ihrer Erkrankung zu meist generalisierten tonisch klonischen Anfällen. Schwere bzw. lang dauernde Anfälle, insbesondere ein generalisierter tonisch klonischer Status epilepticus sind per se lebensbedrohliche Krankheitsbilder und verschlechtern die Prognose. Eine raschest mögliche Applikation von Diazepam 10-20 mg i.v. bei Bereithaltung des Intubationsinstrumentariums unterbricht den tonisch klonischen Anfall. Sollten die tonisch klonischen Aktivitäten nach 20 mg Diazepam (oder Lorazepam) nicht sistieren, wird Diphenylhydantoin in der Dosis von 250 mg intravenös gegeben. Diese Dosis kann bis zur Gesamtdosis von 1.000 mg wiederholt werden. Wenn das Anfallsgeschehen auch mit dieser sequentiellen Therapie nicht unterbrochen werden kann, bedarf es einer Barbituratnarkose. Spätestens zu diesem Zeitpunkt ist der Patient intubationspflichtig.

Flüssigkeits- und Elektrolytmanagement

Eine Flüssigkeitsrestriktion ist unter keinen Umständen indiziert, sie führt zur Verschlechterung der Prognose. Andererseits führt ein SIADH (bei Kindern nicht selten beobachtet) zur Hyponatriämie, deren Ausmaß und Dauer mit dem Auftreten neurologischer Langzeitschäden korreliert. Aus diesem Grunde ist eine nur auf Intensivstationen durchzuführende ausgewogene Bilanzierung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes essentiell. Engmaschigste Elektrolytkonzentrationsmessungen im Serum und im Harn sind unabdingbar notwendig. Bei Hyponatriämien von < 130 mEq/l ist die Natriumzufuhr vorsichtig, aber kontinuierlich notwendig, 1 -bis 2-stündliche Elektrolytkontrollen verhindern zu rasches Anheben des Serum-Natriumspiegels und damit die Gefahr einer pontinen Myelinolyse.

Subdurale Ergüsse

In seltenen Fällen kompliziert ein raumfordernd wirksamer subduraler Erguss eine bakterielle Meningitis. Dieser, oder wenn Hinweise für ein subdurales Empyem (siehe dort) bestehen, erfordert nur bei raumfordernder Wirkung eine neurochirurgische Intervention (externe Ableitung).

Therapie der Vaskulitis (Arteriitis)

Neben dem diffusen Hirnödem führt eine Lumenseinengung im Rahmen vaskulitischer Prozesse zu einer zusätzlichen Reduktion der zerebralen Perfusion und damit zur Ischämiegefahr. Bevor das Fortschreiten des intrakraniellen Druckes zu einem Zusammenbrechen der zerebralen Autoregulation führt, kann eine Vaskulitis (Vasospasmus)-bedingte Lumenseinengung der Gefäße eventuell mit einer Triple-H-Therapie (Hypertonie, Hypervolämie, Hämodilution) - in Anlehnung an die Vasospasmustherapie der Subarachnoidalblutung - behandelt werden. Kardiopulmonales Monitoring (evtl. mit Swan-Ganz-Katheter) ist bei der Triple-H-Therapie unerlässlich. Katecholamine (Dopamin, Dobutrex, Arterenol, Neosynephrine), Flüssigkeitsmengen

(Ringerlaktat, NaCl etc.) bis zu 10 (15) Liter pro Tag sowie Hämodilution mit Hydroxyäthylstärke stellen das intensivmedizinische Grundgerüst der Triple-H-Therapie dar. Neben dem kardiopulmonalen Monitoring ist ein engstes Monitoring der Flüssigkeitsbilanz und der Elektrolyte unbedingt notwendig.

Septische Hirn-/Sinusvenenthrombose

Obwohl keine etablierten Studien über die Wirksamkeit der bei blander Sinusthrombose akzeptierten Vollheparinisierung bestehen, wird diese empfohlen, da bei alleiniger antibiotischer Therapie die Mortalität einer septischen Sinusvenenthrombose bei über 50% liegt.

Prognose

Die Prognose der bakteriellen Meningitis wird durch das Alter des Patienten, den Erreger, die neurologische Symptomatik (Bewusstseinsstörung), die systemische Hypotonie (Sepsissyndrom) zum Zeitpunkt des Beginns der antibiotischen Therapie, vom Zeitraum des Beginns der Erstsymptome bis zur Diagnosestellung, von der adäquaten antibiotischen Therapie und vor allem von einer ausreichenden supportiven Therapie bestimmt. Während in der Vorantibiotika-Ära Mortalitäten von 70-100% bei bakterieller Meningitis beschrieben wurden, hängen die Mortalitätsraten in der Antibiotika-Ära neben den oben angeführten Prognose-verschlechternden Faktoren vor allem vom Erreger und vom Alter des Patienten ab: Bei Säuglingen bestehen (erregerunabhängig) Sterblichkeitsraten von 10 bis 25%, bei Kleinkindern und Kindern von 3-7% und bei Erwachsenen von 10-25%. Erregerabhängig finden sich Mortalitätsraten bei Pneumokokkenmeningitis von 19%, bei Meningokokkenmeningitis von 13% (bei Meningokokkenmeningitis 5 -10%, bei begleitender oder vorwiegender Meningokokkensepsis bis zu 25%) und bei HiB-Meningitis von 3%; Diese Letalitätszahlen sind Durchschnittswerte, regionale Letalitätsraten differieren zum Teil beträchtlich (Meningokokken: 4-10%, Pneumokokken: 12-24%, HiB: 2-5%). Die Mortalität steigt insbesondere bei älteren Patienten, bei initial komatösen Patienten (Verdreifachung der Mortalität) und bei initialen tonisch klonischen Anfällen. 98% der Patienten, die an der bakteriellen Meningitis versterben, weisen zumindest einen dieser drei Faktoren (Alter > 60, initiale Bewusstseinsstörung, zerebrale Krampfanfälle) auf. Eine community-akquirierte Meningitis trägt eine niedrigere Mortalität als eine nosokomiale Meningitis.

Meningokokken

Chemoprophylaxe

Die Meningokokkenübertragung erfolgt meist bei engem Kontakt, Kinder unter 3 Jahren sind jedoch kaum Keimträger. Das Risiko einer Übertragung von Meningokokken im engen familiären/häuslichen Bereich ist 500- bis 800-fach erhöht, wobei der räumliche Abstand zur erkrankten Person direkt mit dem Infektionsrisiko korreliert. Grundsätzlich gilt, wie bei HiB, dass nur Patienten mit einem "Kissing mouth"-Kontakt eine Chemoprophylaxe verabreicht bekommen sollen. Ein "Kissing mouth"-Kontakt bedeutet, dass eine Person mit dem Indexfall mindestens vier Stunden pro Tag kontinuierlich im selben Raum verbracht hat. In Schulen, Kindergärten, Heimen und Kasernen ist eine Prophylaxe nur bei einer Häufung von Meningokokkenerkrankungen bzw. Epidemien indiziert. Rifampicin, 2 x 600 mg durch 2 Tage hindurch, hat eine Keimträgereradikationsrate von mehr als 90%. Eine Kombination mit Doxizylin (2 x 100 mg bei Erwachsenen) erreicht eine Eradikationsrate von über 99%. Als Alternativen kommen Ciprofloxacin (2 x 400 mg täglich durch 4 Tage) oral, oder Ceftriaxon (bei Schwangerschaft) in Frage. Da durch die konventionelle Meningitistherapie (z.B. Penicillin G intravenös) die Meningokokken nicht zuverlässig aus dem nasopharyngealen Raum eliminiert werden, wird vor der Entlassung

aus dem Krankenhaus eine Rifampicinprophylaxe beim Patienten selbst empfohlen (Dosis siehe oben). Krankenhauspersonal und notfallsmedizinische Erstversorger sollen nur bei engstem Kontakt mit dem Patienten (z.B. Mund-zu-Mund-Beatmung, Intubation) einer Chemoprophylaxe zugeführt werden.

Immunprophylaxe

Ein tetravalenter Impfstoff gegen die Gruppen A, C, Y und W 135 steht zur Verfügung. Nur exponierte Personen sollen geimpft werden, z.B. Reisende in Epidemiegebiete oder Hochendemiegebiete Afrikas, Südasiens und eventuell Südamerikas sowie engste Kontaktpersonen eines an einem dieser vier Serotypen Erkrankten.

Pneumokokken

Chemoprophylaxe

Eine Chemoprophylaxe ist nur bei Kindern mit Mucoviszidose, bei Splenektomierten, bei Patienten mit nephrotischem Syndrom, Sichelzellanämie und anderen immunsuppressiven Erkrankungen bzw. Zuständen indiziert. Für Patienten mit Liquoristel zeigt eine Chemoprophylaxe keine Wirksamkeit. Es wird Penicillin oral mit einer Dosis von 60.000 Einheiten/kg KG/Tag (aufgeteilt auf 3 Einzeldosen) für die Dauer von 1 Woche verabreicht. Im Nasopharyngealraum kommt es nur bei ca. 60% zu einer Kolonisierungsverhinderung.

Immunprophylaxe

Der 23-valente Impfstoff deckt die wesentlichen Serotypen (der insgesamt 84) ab, alle eine Meningitis verursachenden Serotypen sind inkludiert. Bei unter 2-Jährigen ist der Antikörperanstieg unzuverlässig. Der Impferfolg bei Erwachsenen beträgt 90-95%, der Impfschutz beträgt 5-8 Jahre. Die Immunisierung wird bei älteren Menschen, immunsupprimierten Menschen, z.B. Diabetes mellitus, vor allem aber bei Patienten mit angeborener Asplenie oder Zustand nach Splenektomie bzw. bei funktioneller Hypo- oder Asplenie (z.B. bei Sichelzellanämie oder Thalassämie) empfohlen. Der Impferfolg wurde bisher an der Reduktion von pulmonalen Pneumokokkeninfekten gemessen, eine Reduktion der Pneumokokkenmeningitis war nie Gegenstand einer wissenschaftlichen Untersuchung. Eine operative Sanierung von Liquoristeln, Knochen- oder Duralücken ist essentiell.

Literatur:

E. Schmutzhard: "Entzündliche Erkrankungen des Nervensystems." Thieme Verlag, Stuttgart (2000).

Anschrift des Verfassers:

Univ.-Prof. Dr. Erich Schmutzhard
Univ.-Klinik für Neurologie, Neurologische Intensivstation
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35

[zurück zum Inhalt](#)

Makrolid-Resistenz bei *Streptococcus pyogenes* in Österreich: Prävalenz, Phänotypen und Resistenz-Gene

C. Jebelean und H. Mittermayer

Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Tropenmedizin, A.ö. Krankenhaus der Elisabethinen Linz,
Nationales Referenzzentrum für nosokomiale Infektionen und Antibiotikaresistenz
(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. H. Mittermayer)

Einsender und beteiligte Laboratorien

1. F. Allerberger; BBSUA Innsbruck
2. L. Binder, M. Haditsch, R. Watschinger; Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Tropenmedizin, A.ö. KH der Elisabethinen Linz
3. G. Feierl, I. Kriebner; Hygiene-Institut der Universität Graz
4. K. Fuchs; Institut für Pathologie, LKH Vöcklabruck
5. U. Gruber-Mösenbacher; Institut für Pathologie, LKH Feldkirch
6. E. Grund; BBSUA Klagenfurt
7. M. Halabi; Institut für Pathologie, A.ö. KH der Barmherzigen Schwestern Ried
8. M. Hell; BBSUA Salzburg
9. A. Hirschl; Klinische Abteilung für Bakteriologie, AKH Wien
10. W. Öhlinger; Institut für Pathologie, A.ö. KH Krems
11. W. Prammer, E. Ziegler; Institut für Pathologie II, A.ö. KH der Barmherzigen Schwestern vom heiligen Kreuz Wels

-
- **Schlüsselwörter**
 - **Zusammenfassung**
 - **Key-words**
 - **Summary**
 - **Einleitung**
 - **Materialien und Methoden**
 - **Ergebnisse**
 - **Diskussion**
 - **Schlussfolgerung**
 - **Literatur**

Schlüsselwörter:

S. pyogenes, Makrolide, Resistenz-Gene, Josamycin

Zusammenfassung

Wir haben die Erythromycin- und Tetrazyklin-Resistenz bei *S. pyogenes* ab 1994 in Linz periodisch untersucht. In den Jahren 1999 und 2000 weiteten wir diese Untersuchung auf verschiedene Regionen in ganz Österreich aus. Dabei haben wir auch die Phänotypen der Makrolid-Resistenz und die genetischen Determinanten dieser Resistenz bei *S. pyogenes* näher charakterisiert.

Ergebnisse: Bei den Untersuchungen der Stämme aus unserem Einzugsgebiet in Linz fanden wir eine Prävalenz der Erythromycin-Resistenz in den Jahren 1994, 1995, 1996, 1997 und 1998 von 18%, 9%, 12%, 19% und 14% und eine Prävalenz der Tetrazyklin-Resistenz von 8%, 14%, 12%, 5% und 14%. Bei den Untersuchungen an Stämmen, die in den Jahren 1999 und 2000 aus verschiedenen Regionen Österreichs eingesandt wurden, stellten wir eine Prävalenz der Erythromycin-Resistenz von insgesamt 11% und eine Prävalenz der Tetrazyklin-Resistenz von 24% fest. Die Prävalenz der Erythromycin-

Resistenz zeigte große regionale Unterschiede: Wir fanden eine hohe Makrolid-Resistenz in Graz (23%), Salzburg (17%) und Feldkirch (17%) und eine niedrige Makrolid-Resistenz in Innsbruck (9%), Linz (7%) und Wien (6%). Bei den 41 Erythromycin-resistenten Stämmen aus der letzten Untersuchung, die wir phänotypisch und genetisch untersucht haben, fanden wir folgende Phänotypen und Gene: einen Stamm mit einem MLSB-Phänotyp und einer Kombination von *erm* + *mef*-Genen; 29 Stämme wiesen einen M-Phänotyp und *mef*-Gene auf; 2 Stämme hatten einen MLSB-Phänotyp und *erm*-Gene, und bei 9 Stämmen ließen sich ein induzierbarer MLSB-Phänotyp und *ermTR*-Gene nachweisen.

Key-words:

S. pyogenes, macrolides, resistance genes, Josamycin

Summary

We investigated the erythromycin and tetracycline resistance of *S. pyogenes* strains isolated in Linz since 1994. During 1999 and 2000 we collected strains from different regions of Austria and investigated the erythromycin and tetracycline resistance. We also determined the phenotype and the genetic determinants of macrolide resistance of the *S. pyogenes* strains. In the *S. pyogenes* strains isolated in Linz in 1994, 1995, 1996, 1997 and 1998, we found an erythromycin resistance prevalence of 18%, 9%, 12%, 19% and 14%, respectively, as well as a tetracycline resistance prevalence of 8%, 14%, 12%, 5% and 14%, respectively. The last investigation of strains collected from various regions of Austria in 1999 and 2000 yielded an overall tetracycline resistance prevalence of 24% and an erythromycin resistance prevalence of 11%, respectively. The erythromycin resistance prevalence showed significant variations among the different regions: it was high in Graz (23%), Salzburg (17%) and Feldkirch (17%) and was low in Innsbruck (9%), Linz (7%) and Vienna (6%). In the 41 erythromycin-resistant strains from the last investigation we were able to detect the following phenotypes and genes: 29 strains with M/*mef*; 2 strains with MLSB/*erm*; 9 strains with inducible MLSB/*ermTR* and 1 strain with a MLSB phenotype and a combination of *erm* + *mef* genes.

Einleitung

Makrolid-Antibiotika sind eine wichtige therapeutische Alternative in der Therapie der Streptokokkeninfektionen bei Patienten mit einer Allergie gegen Penicillin und andere Betalactam-Antibiotika. Berichte aus mehreren Ländern Europas zeigten in den letzten Jahren einen Anstieg der Makrolid-Resistenz bei den *S. pyogenes*-Stämmen.

Die Makrolid-Resistenz bei Streptokokken beruht hauptsächlich auf zwei Mechanismen:

1. Enzymatische Veränderung des Angriffspunkts an den Ribosomen, die von einem *erm*-Gen kodiert wird.

Diese Stämme produzieren eine Methylase, welche Adenin im Angriffspunkt der 23S RNA der 50S-Untereinheit des Ribosoms dimethyliert. Solche Stämme sind resistent gegenüber allen Makroliden und auch gegenüber Lincosamiden und Streptogramin B (MLSB-Resistenz). Dabei wird die Methylase entweder konstitutiv (also ständig) produziert, oder erst nachdem die Synthese durch ein Makrolid induziert wurde. Diese Induktion ist jedoch mehr durch 14- oder 15-gliedrige Makrolide (Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, Azithromycin) und weniger durch 16-gliedrige Makrolide (Josamycin) möglich.

2. Transport des Makrolids aus der Zelle, welcher von einem *mef*-Gen gesteuert wird.

Das *mef*-Gen führt nur zu einer Makrolid-Resistenz (M-Resistenz). Das Efflux-System betrifft nur 14- und 15-gliedrige Makrolide, nicht aber 16-gliedrige Makrolide wie Josamycin.

Bei *S. pyogenes* wurde das M-Resistenz-Muster erstmals 1989 in England von Scott et al. [1] und dann in Finnland 1993 von Helena Seppälä et al. [2] beschrieben: Seppälä fand damals eine Prävalenz von 60% konstitutiver MLS_B-Resistenz, 2% induzierbarer MLS_B-Resistenz und bei 38% der Stämme das neue M-Resistenz-Muster. Sutcliffe et al. [3] zeigten später (1996), dass der M-Resistenz-Typ auf einem Efflux-System basiert und das *mefA*-Gen für die verantwortlichen Proteine kodiert.

Ein neues *erm*-Gen, genannt *ermTR*, wurde bei *S. pyogenes* von Seppälä et al. 1998 beschrieben [4].

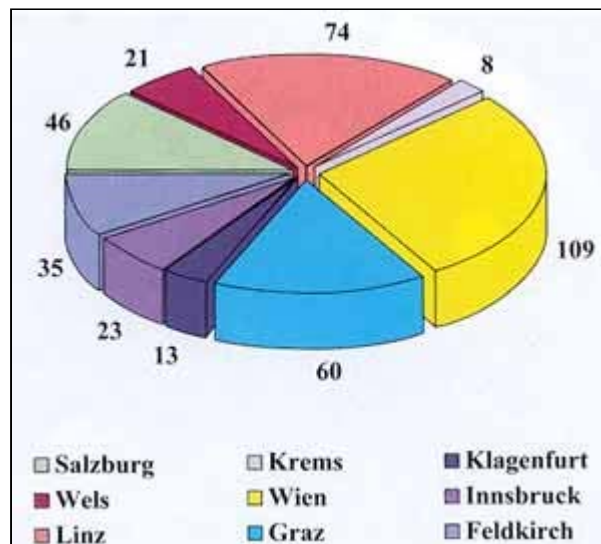
In dieser Arbeit werden die Ergebnisse mehrerer Untersuchungen bezüglich der Antibiotika-Empfindlichkeit der *S. pyogenes*-Stämme zusammengefasst, die in Linz im Laufe der Jahre, beginnend 1994, an Linzer Stämmen durchgeführt wurden. Zusätzlich werden die Ergebnisse einer größeren Untersuchung von *S. pyogenes*-Stämmen vorgestellt, die in den Jahren 1999-2000 in verschiedenen Regionen Österreichs gesammelt wurden. In diesen Untersuchungen wurden auch die Phänotypen der Makrolid-Resistenz und die genetischen Determinanten dieser Resistenz bei *S. pyogenes* näher charakterisiert.

Material und Methoden

Wir haben die Makrolid-Resistenz der *S. pyogenes*-Stämme untersucht, die beginnend im Jahr 1994 bis Anfang des Jahres 2000 in unserem Labor in Linz isoliert wurden. 323 Bakterienstämme, konsekutiv isoliert aus klinischem Material (1994 bis 1999), wurden mittels einer **Agardilutions-Methode** auf Erythromycin-, Clindamycin- und Tetrazyklin-Empfindlichkeit getestet.

In den Jahren 1999-2000 konnten 389 *S. pyogenes*-Stämme aus ganz Österreich gesammelt werden. Die Verteilung der Stämme auf die verschiedenen Regionen ist in Diagramm 1 dargestellt.

Diagramm 1: Zahl der getesteten *S. pyogenes*-Stämme aus verschiedenen Regionen Österreichs



Diese Bakterien wurden anschließend mit einer Agardilutions-Methode auf Antibiotika-Empfindlichkeit getestet: Davon 244 Stämme auf Clindamycin-, Erythromycin- und Josamycin-, Tetrazyklin-Empfindlichkeit und 145 Stämme auf Clindamycin-, Erythromycin-, Clarithromycin-, Roxithromycin-, Azithromycin- und Josamycin-, Tetrazyklin-Empfindlichkeit.

Bei der Agardilutions-Methode nach NCCLS erfolgt die Testung auf Mueller-Hinton-Agar mit 5% Schafblut-Zusatz, der mit ansteigenden Konzentrationen der gewählten Antibiotika versetzt wurde.

Das Inokulum, entsprechend einer Trübung von 0,5 McFarland, wird mit einem Multipoint-Inokulator auf die Platten aufgebracht. Die Platten werden bei 37°C 20-24 Stunden aerob inkubiert.

Der Nachweis des MLSB oder M-Phänotyps erfolgte mittels **Doppel-Blättchen-Test**. Dabei wurden Erythromycin (15 µg)- und Clindamycin (2 µg)-Testblättchen 20 mm voneinander entfernt auf einem mit Streptokokken beimpften Mueller-Hinton-Blutagar platziert. Die Ablesung der Platten erfolgte nach 24-48 Stunden Inkubation. Das induzierbare Resistenzmuster zeigt eine Abflachung des Clindamycin-Hemmhofes in der Nähe des Erythromycin-Blättchens (Abbildungen 1, 2 und 3). Mit einer PCR-Methode [5] wurden die für die Makrolid-Resistenz verantwortlichen *erm*-, *ermTR*- und *mef*-Gene nachgewiesen.

Abbildung 1: Das MLS_B-Resistenz-Muster (Erythromycin-Blättchen in der Mitte, Clindamycin und Josamycin an den Seiten)

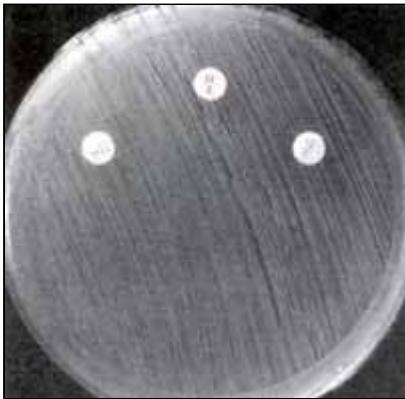


Abbildung 2: Das induzierbare MLS_B-Resistenz-Muster (Erythromycin-Blättchen in der Mitte, Clindamycin und Josamycin an den Seiten)

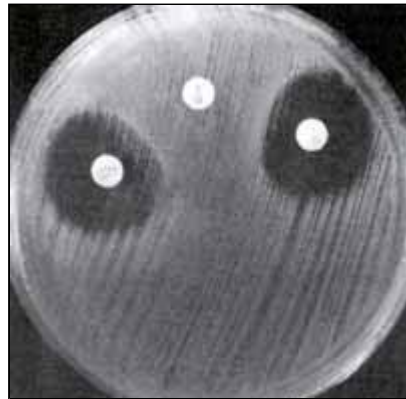
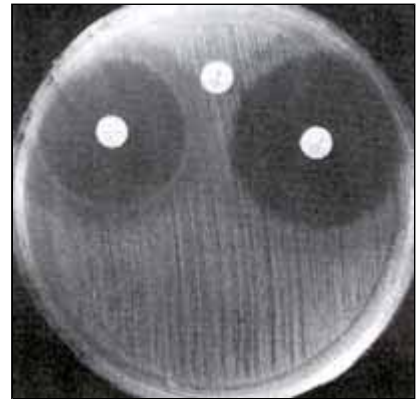


Abbildung 3: Das M-Resistenz-Muster (Erythromycin-Blättchen in der Mitte, Clindamycin und Josamycin an den Seiten)



Ergebnisse

Prävalenz der Erythromycin- und Tetrazyklin-Resistenz

Einzugsgebiet Linz

Als wir [6] 1997 die Antibiotika-Resistenz der *S. pyogenes*-Stämme in unserem Labor untersucht haben, fanden wir eine Prävalenz der Erythromycin-Resistenz in den Jahren 1994, 1995 und 1996 von 18%, 9% und 10% und eine Prävalenz der Tetrazyklin-Resistenz von 8%, 14% und 12%, wie aus Tabelle 1 zu entnehmen ist.

Die Untersuchung (1999-2000) der Linzer Stämme aus den Jahren 1997, 1998 und 1999

ergab eine Prävalenz der Erythromycin-Resistenz von 19%, 15% und 10% und eine Prävalenz der Tetrazyklin-Resistenz von 5%, 15% und 14% (Tabelle 1).

Tabelle 1: Prävalenz der Erythromycin-(E-r) und Tetrazyklin-Resistenz (T-r) der *S. pyogenes*-Stämme, isoliert im KH der Elisabethinen Linz in den Jahren 1994 bis 1999

Jahre	Anzahl	E-r	E-r %	T-r	T-r %
1994	39	7	18	3	8
1995	22	2	9	3	14
1996	59	6	10	7	12
1997	59	11	19	9	5
1998	72	11	15	11	15
1999	72	7	10	10	14
Total	323	44	14%	43	13%

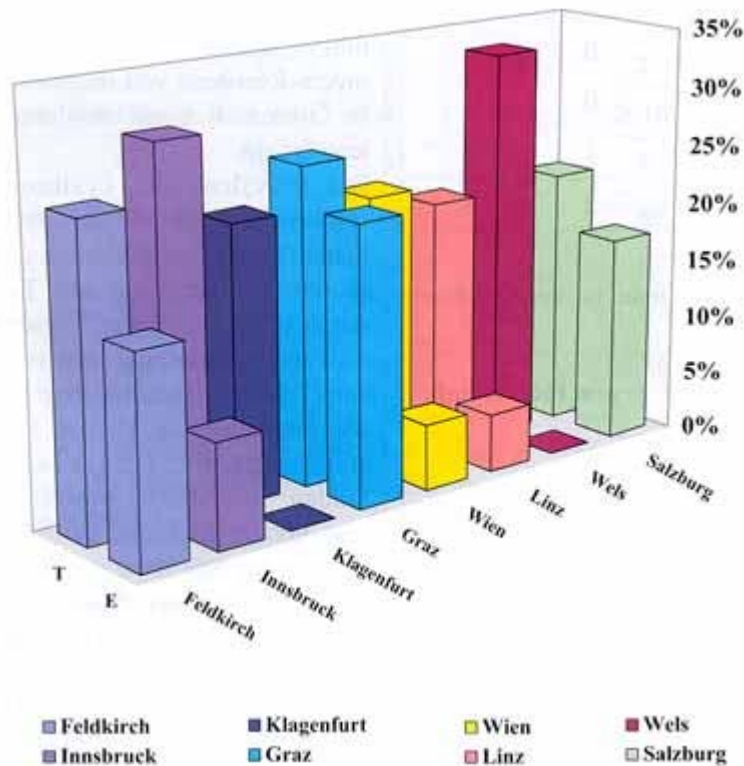
Einzugsgebiet österreichweit

Aus den Untersuchungen [7] an Stämmen, die in den Jahren 1999 und 2000 aus mehreren Regionen Österreichs eingesendet wurden, zeigte sich eine Prävalenz der Erythromycin-Resistenz von insgesamt 11% und eine Prävalenz der Tetrazyklin-Resistenz von 24% mit großen regionalen Unterschieden (siehe Tabelle 2 und Diagramm 2).

Tabelle 2: Prävalenz der Erythromycin-(E-r) und Tetrazyklin-Resistenz (T-r) in verschiedenen Regionen Österreichs

Einsender	Anzahl	E-r	E-r %	T-r	T-r %
Feldkirch	35	6	17	9	26
Innsbruck	23	2	9	7	30
Klagenfurt	13	0	0	3	23
Graz	60	14	23	16	27
Wien	109	6	6	25	23
Krems	8	0	0	3	38
Linz	74	5	7	12	16
Wels	21	0	0	7	33
Salzburg	46	8	17	10	20
Total	389	41	10,5%	92	23,6%

Diagramm 2: Erythromycin- und Tetrazyklin-Resistenz in verschiedenen Regionen Österreichs



Graz, Salzburg und Feldkirch wiesen eine Prävalenz der Makrolid-Resistenz von 23%, 17% und 17% auf, im Vergleich zu Innsbruck, Linz und Wien, wo wir eine Prävalenz von 9%, 7% und 6% fanden.

Die Altersverteilung der Patienten, von denen die Stämme aus Graz, Wien, Salzburg und Linz isoliert wurden, ist in Tabelle 3 dargestellt. Insgesamt fanden wir bei 134 getesteten Stämmen, die von Kindern isoliert wurden, 22 Erythromycin-resistente Stämme (entspricht 16,5%) und bei 154 Stämmen, die von Erwachsenen isoliert wurden, 11 Erythromycin-resistente Stämme (7,14%). Bei Kindern fanden wir also viel häufiger Erythromycin-resistente Stämme als bei Erwachsenen.

Tabelle 3: Altersverteilung der Patienten aus Graz, Wien, Salzburg und Linz, von denen die Stämme isoliert wurden, und Anteil der Erythromycin-resistenten (E-r) Stämme pro Altersgruppe

Alter	Graz			Wien			Salzburg			Linz		
	Anzahl	E-r	E-r%	Anzahl	E-r	E-r%	Anzahl	E-r	E-r%	Anzahl	E-r	E-r%
Jahre												
0-14	32	8	25	47	4	8,5	23	5	21,7	32	5	6,8
> 15	28	6	21,4	62	2	3,2	23	3	13	41	0	0
Total	60	14	23,3%	109	6	5,5%	46	8	17,3%	73	5	6,8%

Phänotypen und Makrolid-Resistenz-Gene

Bei den **44 Erythromycin-resistenten Stämmen aus Linz**, die wir phänotypisch und genetisch untersucht haben, fanden wir folgende Phänotypen/Gene: 34 Stämme mit

<i>mef</i>	34	4	29	6	63	10	15,8
<i>ermTR</i>	2	1	9	8	11	9	81,8
<i>erm</i>	5	5	2	2	7	7	100
<i>erm+ermTR</i>	1	1	0	0	1	1	100
<i>erm+mef</i>	2	2	0	0	2	2	100
<i>erm+ermTR+mef</i>	0	0	1	1	1	1	100
Total	44	13	41	17	85	30	37,6

Vergleich der Wirksamkeit mehrerer Makrolide bei 145 *S. pyogenes*-Stämmen

Die Erythromycin-resistenten Stämme aus dieser Untersuchung waren gleichzeitig resistent gegenüber Azithromycin, Clarithromycin und Roxithromycin (mit Ausnahme eines Stammes, der eine minimale Hemmkonzentration von 0,25 µg/ml gegen Clarithromycin aufwies). Die MHK gegenüber Josamycin war bei 14 aus den 16 Erythromycin-resistenten Stämmen < 0,25 µg/ml. Nur 2 Stämme mit konstitutiver MLS_B-Resistenz zeigten eine MHK von > 8 µg/ml (Tabelle 7).

Tabelle 7: Empfindlichkeit gegenüber Makroliden bei 16 Erythromycin-resistenten Stämmen

Nr.	ID-Nr.	ERY	AZI	CLARI	ROXI	JOSA	CLIND	Phänotyp	Gen
1	29	>= 8	4	>= 4	>= 16	0,12	<= 0,06	M	<i>mef</i>
2	34	>= 8	4	2	8	0,12	<= 0,06	M	<i>mef</i>
3	39	4	2	1	4	0,12	<= 0,06	M	<i>mef</i>
4	47	>= 8	4	>= 4	>= 16	0,12	<= 0,06	M	<i>mef</i>
5	49	>= 4	>= 8	>= 4	>= 16	>= 8	>= 4	MLS _B	<i>erm</i>
6	53	4	4	2	8	0,12	<= 0,06	M	<i>mef</i>
7	61	2	>= 8	1	8	0,25	<= 0,06	i MLS _B	<i>ermTR</i>
8	63	1	2	0,5	4	0,12	<= 0,06	M	<i>mef</i>
9	65	2	>= 8	1	>= 8	0,12	<= 0,06	i MLS _B	<i>ermTR</i>
10	67	1	2	0,25	2	0,12	<= 0,06	i MLS _B	<i>ermTR</i>
11	120	>= 8	4	>= 4	>= 16	0,12	<= 0,06	M	<i>mef</i>
12	121	1	4	1	8	0,12	<= 0,06	i MLS _B	<i>ermTR</i>
13	132	4	4	2	8	0,06	<= 0,06	M	<i>mef</i>
14	136	>= 8	4	2	8	0,06	<= 0,06	M	<i>mef</i>
15	149	1	4	0,5	4	0,25	<= 0,06	i MLS _B	<i>ermTR</i>
16	151	>= 8	>= 8	>= 4	>= 16	>= 8	>= 4	MLS _B	<i>erm</i>

In Tabelle 8 sind die Grenzwerte, die für die Beurteilung der Wirksamkeit der untersuchten Antibiotika angewendet wurden, aufgelistet. Bei insgesamt 37 Erythromycin-resistenten Stämmen, 25 mit *mef*-Gen, 9 mit *ermTR*-Gen, 2 mit *erm*-Gen und 1 Stamm mit *erm + mef + ermTR*-Genen, die auch auf Josamycin-Empfindlichkeit untersucht wurden, zeigten 35 Stämme eine MHK von < 0,5 µg/ml, waren also Josamycin-empfindlich. Nur jene zwei Stämme, die ein *erm*-Gen beherbergten, zeigten eine MHK von > 8 µg/ml und waren somit Josamycin-resistent.

Tabelle 8: National Committee for Clinical Laboratory Standards: Grenzwerte für *Streptococcus spp.* (andere als *S. pneumoniae*), Doc. M100-S11, Jänner 2001

Antibiotikum	Empfindlich	Mäßig empfindlich	Resistent
Tetrazyklin	≤ 2	4	≥ 8
Clindamycin	$\leq 0,25$	0,5	≥ 1
Erythromycin	$\leq 0,25$	0,5	≥ 1
Clarithromycin	$\leq 0,25$	0,5	≥ 1
Azithromycin	$\leq 0,5$	1	≥ 2
Roxithromycin*	≤ 1	-	> 4
Josamycin*	≤ 2	-	> 4

* Grenzwerte des Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

Diskussion

In der Untersuchung an Stämmen, die in ganz Österreich gesammelt worden waren, ergab sich für Linz eine Prävalenz der Erythromycin-Resistenz von 7% und eine Prävalenz der Tetrazyklin-Resistenz von 16%. Bei allen Stämmen, die wir im Jahr 1999 in Linz isoliert hatten (85 Stämme, 8 Erythromycin-resistente, 12 Tetrazyklin-resistente), betrug die Prävalenz der Makrolid-Resistenz 9,4% und die der Tetrazyklin-Resistenz 14%. In den letzten Jahren wurde bei *S. pyogenes* eine Erythromycin-Resistenz von 17% in Finnland [8], 34% in Spanien [9], 35% in Italien [10], 12,7% in Deutschland [11] und eine niedrigere Prävalenz von 6,2% in Frankreich [12] und 6,5% in Belgien [13] festgestellt. Im Vergleich dazu nimmt die Prävalenz der Erythromycin-Resistenz von insgesamt 11% in Österreich einen mittleren Stellenwert ein.

Die Prävalenz der Erythromycin-resistenten Stämme war insgesamt höher (16,5%) bei Patienten unter 14 Jahren, im Vergleich mit Erwachsenen (7,1%). In jeder Region kann man diese Verteilung wieder erkennen (Tabelle 3). Auch andere Autoren wie Seppälä et al. [14] in Finnland und Bingen et al. [12] in Frankreich fanden in ihren Untersuchungen eine höhere Makrolid-Resistenz bei *S. pyogenes*-Stämmen von Kindern.

Die Prävalenz der Makrolid-Resistenz in verschiedenen Regionen Österreichs scheint sehr unterschiedlich zu sein, z.B. 6% in Wien und 23% in Graz. Kribernegg et al. [15] fanden schon 1996 in Graz eine Erythromycin-Resistenz von 21,4%.

Die Erythromycin-resistenten Stämme aus dieser Untersuchung wurden von uns auf die Makrolid-Resistenz-Gene untersucht, wobei sich eine Verteilung von 98% *mef*-Gen und 2% *ermTR*-Gen ergab.

Die hohe Makrolid-Resistenz der *S. pyogenes*-Stämme aus Graz könnte unter dem Einfluss des Nachbarlandes Italien stehen. In Italien wurde bei *S. pyogenes* eine seit Jahren ansteigende Makrolid-Resistenz mit einer Verteilung der Erythromycin-Resistenz-Determinanten von 52% auf das *mef*-Gen, von 38% auf das *erm*-Gen und von 9% auf das *ermTR*-Gen berichtet [16].

Die hohe Prävalenz der *ermTR*-Gene, die wir in Graz gefunden haben, könnte aber auch ein Hinweis auf eine klonale Ausbreitung sein. Alle 5 Stämme aus Graz, die ein *ermTR*-Gen beherbergten, waren auch Tetrazyklin-resistent. In Italien wurde von einer Verbreitung des *ermTR*-Gens unter 9% berichtet. Die Assoziation mit Tetrazyklin-Resistenz wurde ebenfalls nachgewiesen [16]. Wir haben in derselben Zeit, 1999 bis 2000, auch *S. pneumoniae* aus mehreren Regionen Österreichs gesammelt. In dieser Untersuchung fanden wir eine Prävalenz der Makrolid-Resistenz bei *S. pneumoniae*-Stämmen von insgesamt 10%, vergleichbar also mit der, die wir bei *S. pyogenes* gefunden haben [17]. Die Makrolid-Resistenz war auch bei *S. pneumoniae* regional sehr

unterschiedlich und in manchen Regionen im umgekehrten Verhältnis zur Makrolid-Resistenz bei *S. pyogenes*, somit der Annahme eines einfachen Selektionsmechanismus durch höheren Verbrauch der Makrolide in diesen Regionen widersprechend.

Die Makrolid-Resistenz, basierend auf *mef*-Genen, scheint sowohl in Linz bei Stämmen, die in den letzten 6 Jahren gesammelt worden sind (36 von 44 Stämmen), als auch in ganz Österreich (30 von 41 Stämmen) zu dominieren. Nur in Feldkirch konnten wir mehr *ermTR*-Gene (3 von 6) als *mef*-Gene (2 von 6) nachweisen. Eine Dominanz der neuen Phänotypen und der *mef*-Gene wurde auch aus Spanien [9], Italien [16] und Finnland [18] berichtet.

Die Erythromycin-resistenten Stämme mit M-Phänotypen und *mef*-Genen waren gleichzeitig resistent gegenüber allen 14- und 15-gliedrigen Makroliden und empfindlich gegenüber Josamycin, einem 16-gliedrigen Makrolid. Josamycin zeigte im Vergleich mit 14- und 15-gliedrigen Makroliden auch bei Stämmen mit induzierbarer MLSB-Resistenz eine niedrige MHK. Die Tetrazyklin-Resistenz zeigte in den meisten Regionen eine Prävalenz von über 20%, manchmal assoziiert mit einer hohen Prävalenz der Makrolid-Resistenz, wie z.B. in Graz (23% und 27%) und Feldkirch (17% und 26%), und manchmal mit einer niedrigen Prävalenz der Makrolid-Resistenz wie in Innsbruck (9% und 30%) und Wien (6% und 23%). In Wels, wo wir keine Erythromycin-resistenten Stämme gefunden haben, waren 7 von 21 Stämmen (33%) resistent gegen Tetrazyklin.

Schlussfolgerung

Wir haben bei *S. pyogenes* österreichweit eine Prävalenz der Erythromycin-Resistenz von insgesamt 11% und der Tetrazyklin-Resistenz von 24% gefunden. Die Prävalenz der Makrolid-Resistenz zeigt große Unterschiede in verschiedenen Regionen Österreichs. Der Mechanismus der Makrolid-Resistenz beruht bei *S. pyogenes*-Stämmen aus Österreich überwiegend auf *mef*-Genen.

Josamycin war bei allen *S. pyogenes*-Stämmen mit M-Resistenz-Muster und auch bei einem Teil der Stämme mit induzierbarem MLSB-Muster in vitro wirksamer als 14- und 15-gliedrige Makrolide. Die Kenntnis der Epidemiologie der Makrolid-Resistenz und der vorherrschenden Resistenzmechanismen ist für eine adäquate Antibiotikatherapie und für die Wahl der geeigneten Substanzen aus der Gruppe der Makrolide von großer Bedeutung.

Literatur:

1. Scott R.J., Naidoo J., Lightfoot N.F., George R.C.: „A community outbreak of group A beta haemolytic streptococci with transferable resistance to erythromycin.“ *Epidemiol. Infect.* 102 (1989) 85-91.
2. Seppälä H., Nissinen A., Yu Q., Huovinen P.: „Three different phenotypes of erythromycin-resistant *S. pyogenes* in Finland.“ *J.A.C.* 32 (1993) 885-891.
3. Sutcliffe J., Tait-Kamradt A., Wondrack L.: „*Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* resistant to macrolides but sensitive to clindamycin: a common resistance pattern mediated by an efflux system“ *A.A.C.* 40 (1996) 1817-1824.
4. Seppälä H., Skurnik M., Soini H., Roberts M.C., Huovinen P.: „A novel erythromycin resistance methylase gene (*ermTR*) in *Streptococcus pyogenes*.“ *A.A.C.* 42 (1998) 257-262.
5. Sutcliffe J., Grebe T., Tait-Kamradt A., Wondrack L.: „Detection of Erythromycin-Resistant Determinants

by PCR.“ A.A.C. 40 (1996) 2562-2566.

6. Jebelean C., Watschinger R., Haditsch M., Binder L., Mittermayer H.: „Erythromycin resistance of Streptococcus pyogenes strains from Upper Austria.“ ICC 1997, Sydney, Australien.

7. Jebelean C., Kribernegg I., Feierl G., Bocksrucker A., Watschinger R., Haditsch M., Binder L., Mittermayer H.: „Prevalence, phenotypes and genetics of macrolide-resistant S. pyogenes in Austria.“ ECCMID 2000, Stockholm.

8. Kataja J., Huovinen P., Muotiala A., Vuopio-Varkila J., Efstratiou A., Hallas G., The Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance, Seppälä H.: „Clonal spread of group A Streptococcus with the new type of erythromycin-resistance.“ J. Infect. Dis. 177 (1998) 786-789.

9. Perez-Trallero E., Marimon J.M., Montes J.M., Orden B., de Pablos M.: „Clonal differences among erythromycin-resistant Streptococcus pyogenes in Spain.“ Emerg. Infect. Dis. 3 (1999) 235-240.

10. Cornaglia G., Ligozzi M., Mazzariol A., Masala L., Lo Cascio G., Orefici G., The Italian Surveillance Group for Antimicrobial Resistance, Fontana R.: „Resistance of Streptococcus pyogenes to erythromycin and related antibiotics in Italy.“ Clin. Infect. Dis. 27 (1998) 87-92.

11. Arvand M., Hoeck M., Hahn H., Wagner J.: „Antimicrobial resistance in Streptococcus pyogenes isolates in Berlin.“ J.A.C. 46 (2000) 621-624.

12. Bingen E., Fitoussi F., Doit C., Cohen R., Tanna A., George I., Loukil C., Brahimi L., Le Thomas I., Deforche D.: „Resistance to macrolides in Streptococcus pyogenes in France in Pediatric Patients.“ A.A.C. 44 (2000) 1453-1457.

13. Descheemaeker P., Chapelle S., Lammens C., Hauchecorne M., Wijdooghe M., Vandamme P., Ieven M., Goossens H.: „Macrolide resistance and erythromycin resistance determinants among Belgian Streptococcus pyogenes and Streptococcus pneumoniae isolates.“ J.A.C. 45 (2000) 167-173.

14. Seppälä H., Klaukka T., Lehtonen R., Nenonen E., Huovinen P.: „Erythromycin resistance of group A streptococci from throat samples is related to age.“ Pediatr. Infect. Dis. J. 16 (1997) 651-656.

15. Kribernegg I., Feierl G., Grisold A., Marth E.: „In-vitro Susceptibility of group A Beta-haemolytic Streptococci (GABHS) to Penicillin, Erythromycin, Clarithromycin and Azithromycin in Styria, Austria.“ Zbl. Bakteriol 287 (1998) 33-39.

16. Giovanetti E., Montanari M.P., Mingoia M., Varaldo P.E.: „Phenotypes and genotypes of erythromycin-resistant Streptococcus pyogenes strains in Italy and heterogeneity of inducibly resistant strains.“ A.A.C. 43 (1999) 1935-1940.

17. Jebelean C., Allerberger F., Feierl G., Bocksrucker A., Watschinger R., Haditsch M., Mittermayer H.: „Antibiotic Susceptibility of Pneumococci Varies in Different Regions of Austria.“ ECCMID, 2000, Stockholm.

18. Kataja J., Huovinen P., Skurnik M., The Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance, Seppälä H.: „Erythromycin resistance genes in group A streptococci in Finland.“ A.A.C. 43 (1999) 48-52.

Anschrift des Verfassers:

Dr. med. Crista Jebelean

Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Tropenmedizin, Krankenhaus der Elisabethinen Linz
A-4010 Linz, Fadingerstr. 1

[zurück zum Inhalt](#)