



(Bakterielle) Meningitis im Kindesalter

Dr. Michael Alber
Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Tübingen
Abteilung III





- 8 Jahre altes Mädchen, gesund
- Aktuelle Anamnese: „ seit einem Trauma 16.7.2010 (Stein in Nacken) persistierende Kopfschmerzen“
- Zahlreiche Vorstellungen Orthopädie (MRT/Rö HWS)
- **2.08.2010: heftigste Kopfschmerzen, Fieber und Erbrechen**
- 2.08.2010: MRT-Schädel: in Seitenventrikel rechts betont Flüssigkeitspiegel



- **Labor:**

Leukos 53650/ μ l, davon 94% Neutrophile, Hb 12,5 g/dl, Thrombos 911 Tsd/ μ l, CRP 27,45 mg/dl

- → **Lumbalpunktion:** Liquor makroskopisch eitrig

Leukozyten 21200/ μ l, (44% Neutrophile, 16 % Lymphozyten), Laktat 19.6 mmol/l, Glucose 3 mg/dl, Protein 247 mg/dl

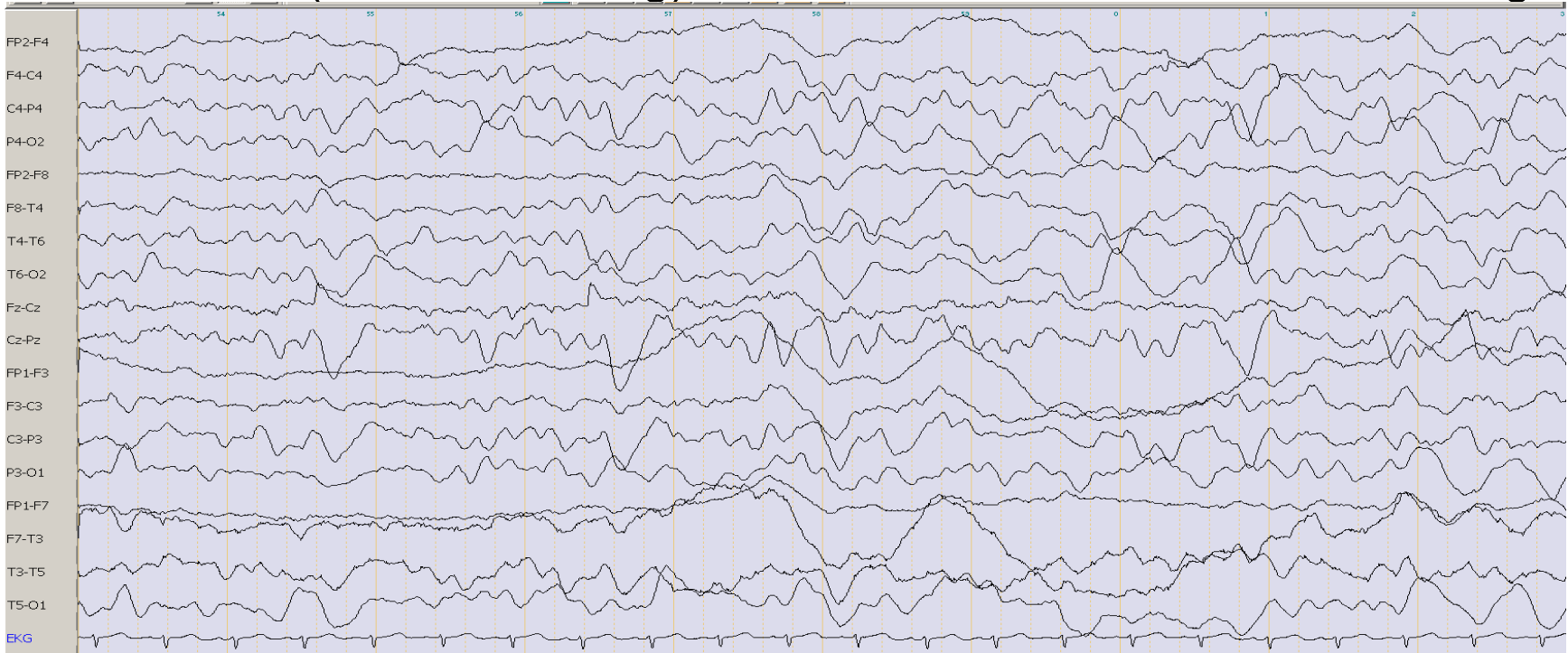
- Empirische Antibiotikatherapie mit **Ceftriaxon, Vancomycin** und **Gentamicin**

- Im Antibiogramm **Streptococcus intermedius** →

Weiterführung der Antibiose nach Antibiogramm mit Ceftriaxon



- Zunächst klinische Besserung, rückläufiges CRP aber weiterhin starke Kopfschmerzen
- Am 12.08. (9. Krankheitstag): wieder **vermehrt somnolent**; am Mittag

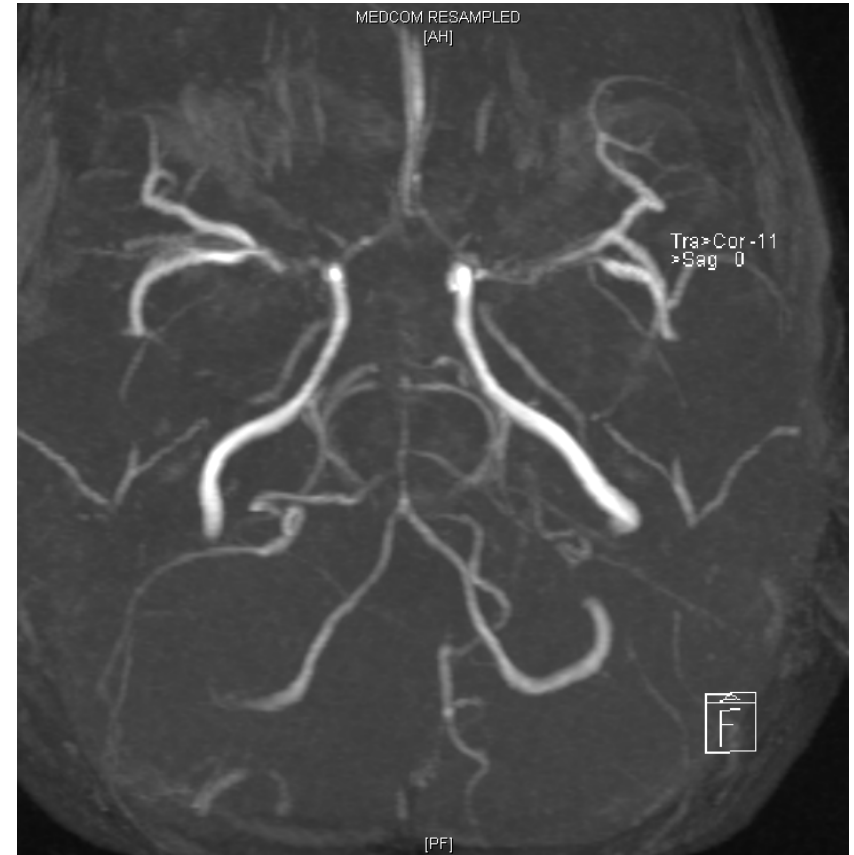
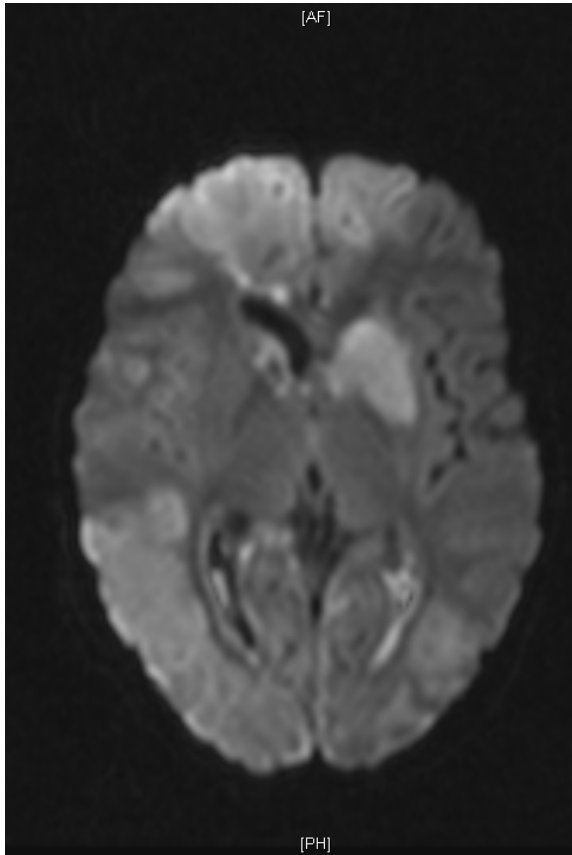




- Einlage externe Liquordrainage + Spaltung Retropharyngealabszess
- Im Liquor (13.08.): kein kultureller Nachweis von Mikroorganismen
- 14.08.2010: **Hemiparese links**, CT-Schädel: **Ischämischer Infarkt** rechts im Medialstromgebiet, Doppler: Flußbeschleunigung MCA und ACA rechts, i.S. von Vasospasmen
- Erweiterung Antibiose mit: Vancomycin, Metronidazol und Amphotericin B
- Versuch einer lokalen intraarteriellen Spasmolyse mit Nimodipin (2 x)



Fallbericht



MRT vom 15.08.2010

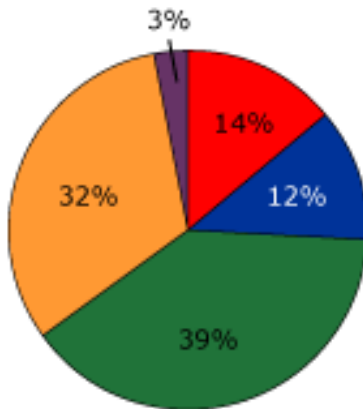






- Inzidenz ca. **4-5/100.000 pro Jahr** in Industrieländer
40-50/100.000 pro Jahr in Entwicklungsländern
- **Erkrankungsgipfel < 2 Jahre**
durch Impfung gegen Hib und *S. pneumoniae*
Erkrankungsgipfel verschiebt sich ins Erwachsenenalter
(Schuchat et al. N Engl J Med 1997; 337:970)
- **Letalität < 5 Jahre hoch (ca. 20%)**
- Defektheilung häufig



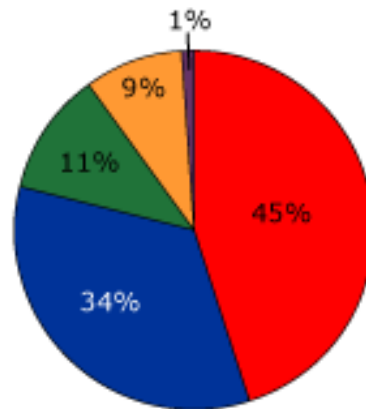
Etiology of bacterial meningitis in 231 children from 20 pediatric emergency departments, United States 2001-2004






≥1 month and <3 months (n = 72):



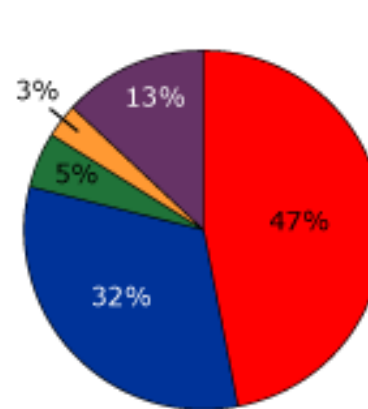
Streptococcus pneumoniae: 
Neisseria meningitidis: 
Group B Streptococcus: 
Gram-negative bacilli: 
Other bacteria: 





>3 months and <3 years (n = 97):



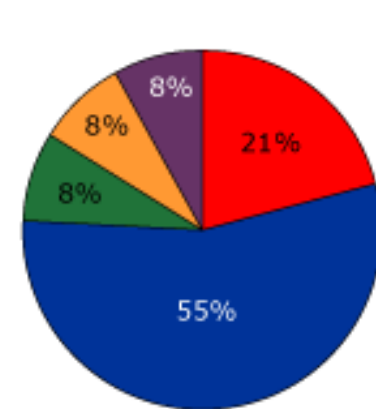
Streptococcus pneumoniae: 
Neisseria meningitidis: 
Group B Streptococcus: 
Gram-negative bacilli: 
Other bacteria: 






≥3 years and <10 years (n = 38):



Streptococcus pneumoniae: 
Neisseria meningitidis: 
Group B Streptococcus: 
Gram-negative bacilli: 
Other bacteria: 

≥10 years and <19 years (n = 24):



Streptococcus pneumoniae: 
Neisseria meningitidis: 
Group B Streptococcus: 
Gram-negative bacilli: 
Other bacteria: 



- Es gibt **zwei Verlaufsformen**

- Protrahierter Verlauf über ein bis mehrere Tage, evtl. vorangegangen fieberhafter Infekt
- Fulminanten Verlauf mit septischem Bild über wenige Stunden

(Feigin et al. *Pediatr Infect Dis J* 1992):

- Triade: **Fieber, Nackensteifigkeit und Somnolenz**

nur bei 44% der Erwachsenen, Kinder ↓

(van de Beek *N Engl J Med* 2004)

- **Je jünger** die Kinder **desto unspezifischer** die Symptome

Säuglinge: Hypothermie, Lethargy, RDS, Ikterus, Trinkschwäche, vorgew. Fontanelle



- **Sofort nach Lumbalpunktion** (bei KI evtl. nach der 1. Blutkultur)
Pos. BK in 80% Hib, 52% Pneumokokken, 33% Meningokokken
(Talan et al. 1988)
- richtet sich **nach Alter** und **erwartetem Erregerspektrum**
- Letalität und Rate neurolog. Residuen niedriger, wenn < 3 h nach Aufnahme antibiotisch behandelt wurde (Erw., Pneumokokken)
(Auburtin et. al 2006)



Neugeborene: muss neben B-Streptokokken, Listerien+ gramnegative Erreger beinhalten

Cephalosporin der Gruppe 3 (Cefotaxim, 150-200 mg/kg KG)

+ Ampicillin (200-300 mg/kg KG)/Piperacillin (200-300 mg/kg KG)

+ ggf. Aminoglykosid (Gentamicin, 5 mg/kg KG)

(DGPI Handbuch, 5.Aufl.)



Jenseits der NG-Alter:

Cefotaxim (200 mg/kg KG) / **Ceftriaxon** (100 mg/kg KG)

+ ggf. Vancomycin (50 mg/kg KG)

in Regionen mit erhöhter Prävalenz von penicillinresistenten
Pneumokokken od. bei entsprechender Reiseanamnese

(DGPI Handbuch, 5.Aufl.)



Penicillinresistenz von Pneumokokken global

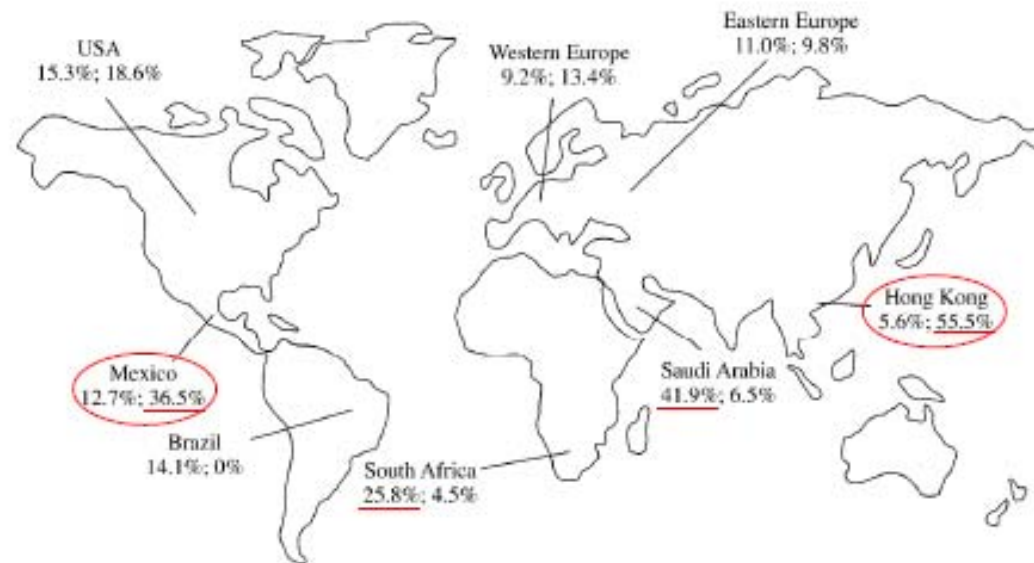


Figure 1. Global data from the Alexander Project (1997) for resistance to penicillin in *S. pneumoniae*. First values, intermediate isolates (MIC 0.12–1 mg/L); second values, resistant isolates (MIC ≥2 mg/L). Data for Eastern Europe were collected from the Czech Republic, Slovakia, Hungary (only 1996 data available) and Poland. No Scandinavian countries were included in Western Europe.



Penicillinresistenz von Pneumokokken in Europa

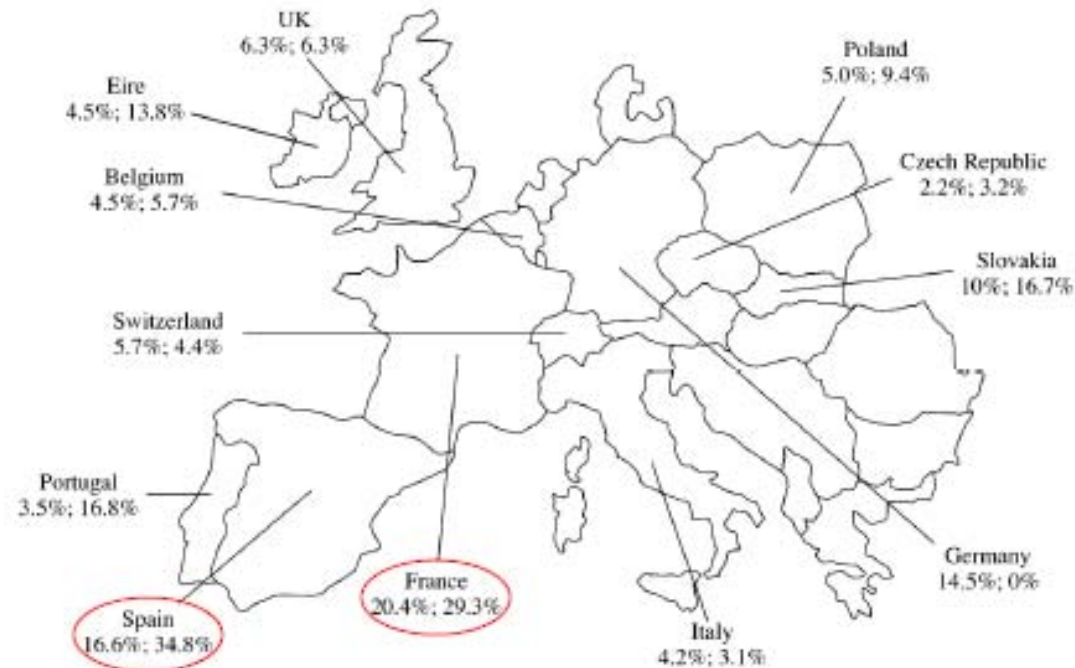


Figure 2. European data from the Alexander Project (1997) for resistance to penicillin in *S. pneumoniae*. First values, intermediate isolates (MIC 0.12–1 mg/L); second values, resistant isolates (MIC ≥ 2 mg/L).



In Deutschland

- **1997** **1.4%** eingeschränkt penicilinempfindlich
- **2004** **6%** (darunter 6 resistente Stämme)

(Epidem. Bulletin RKI, 31/2006)

- Besonders häufig bei **Serotypen 14, 23 F und 6 B**
- Häufigste Auslöser von invasiven Pneumokokken Erkrankungen
- Sind im 7 valenten Konjugatimpfstoff enthalten



Therapiedauer:

| | | |
|---------------------------|---|--------|
| Neugeborenenmeningitis | - | 14 d |
| N. meningitidis | - | 4-7 d |
| Hämophilus influenza | - | 7-10 d |
| S. pneumoniae | - | 7-10 d |
| bei unbekannter Ätiologie | - | 7-10 d |



- **Mortalität**

- Keine Reduktion

Mortalität (Dexamethason) 13.2%; (Placebo) 13.8% (RR 0.99, 95% CI 0.78-1.14)

- **Neurologische Folgeschäden**

- keine Reduktion der neurologischen Folgeschäden (Fokal motor Defizite, Epilepsie, Ataxie, neuropsychologische Defizite)

(15.3% vs 16.7%, RR 0.9 CI 0.74-1.10)

Metanalyse von 17 Studien mit insgesamt 2431 Kinder
(Brouwer, Cochrane Database Syst Rev 2010)



- **Hörverlust**

- Für **alle Erreger** zusammen signifikante Reduktion des Hörverlust (7.3% vs 11.2% mit Placebo, RR 0.67, 95% CI 0.49-0.91)
bei HiB (RR 0.34, 95% CI 0.2-0.59), **andere** (RR 0.95, 95CI 0.65-1.39)
- Reduktion des Hörverlust **nur in high-income-countries**
- Alter und initiale GCS sind die wichtigsten prognostischen Faktoren bezüglich Hörverlust (Peltola et al., Pediatrics 2010)

→ **Reduktion (v.a. bei HiB Meningitis)**

Metanalyse von 17 Studien mit insgesamt 2431 Kinder
(Brouwer, Cochrane Database Syst Rev 2010)



- **Negative Effekte:**
 - Schwierigkeit den Effekt der Therapie einzuschätzen
 - GI-Blutung (1-2 Prozent)
 - Erneuter Fieberanstieg nach Absetzen
 - Aber: Keine verzögerte Clearance von Bakterien aus Liquor
- „The severity of illness at the time of presentation appears to play a more prominent role in outcome than the administration of adjuvant therapy with dexamethason“

(Petola et al. 2010)



- **Im Erwachsenenalter**

Reduktion der Letalität (insb. Pneumokokken)

Reduktion der schweren Hörstörungen

Reduktion der neurologischen Residualsymptome

Metaanalyse (18 Studien, 2750 Patienten)

Van de Beek et al. 2007



Dexamethason

- Dosierung: **0.15 mg/kg KG** alle 6 Stunden für 2-(4) d
- Wann: vor oder während der ersten Antibiotika-Gabe
>1 Stunde nach AB Gabe **kein Benefit**
(King et al. 1994, McIntyre et al. 1997)
- Wer: **ab der 6. Lebenswoche**



Komplikationen

| | |
|--|---------|
| Zerebrovaskuläre Beteiligung: <ul style="list-style-type: none">○ Zerebrale arterielle Gefäßkomplikationen: Arteriitis (Stenosen, Kaliberschwankungen), Vasospasmus, fokale kortikale Hyperperfusion, zerebrale Autoregulationsstörung○ Septische Sinusthrombosen (überwiegend des Sinus sagittalis superior) und kortikale Venenthrombosen | 15-20% |
| Hydrozephalus | 10-15% |
| Vestibulokochleäre Beteiligung (Hörstörungen, Vestibulopathie) | 10-20% |
| Hirnnervenpareesen | ca. 10% |
| Zerebritis (Hirnhlemion) | <5% |
| Sterile subdurale Effusion ¹ | ca. 2% |
| Selten als Folge der Meningitis: Hirnabszess, subdurales Emyem | |

¹ Bei 15-45% der bakteriellen Meningitiden bei Kindern unter 18 Monaten nachweisbar.



- Septischer Schock
- Verbrauchskoagulopathie
- Adult respiratory distress syndrome (ARDS)
- Arthritis (septisch und reaktiv)
- Elektrolytstörungen wie Hyponatriämie
- Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)
- Zerebrales Salzverlustsyndrom oder zentraler Diabetes insipidus
- Rhabdomyolyse
- Pankreatitis
- Septische einseitige (selten beidseitige) Endophthalmitis oder Panophthalmitis
- Blindheit als Folge einer Vaskulitis
- Spinale Komplikationen (z. B. Myelitis oder spinale Vaskulitis) (Durand et al. 1993, Pfister 2002)



- **Prädiktive Faktoren für schlechtes Outcome:**
 - Prolongierte od. komplizierte Krampfanfälle
 - Niedrige Liquor-Glucose
 - ≥ 2 Tage von Symptombeginn bis Aufnahme
 - Ataxie
 - ≥ 10 colony forming units/ml im Liquor
 - Fokal neurologische Defizite
 - *S. pneumoniae* Infektion (Persistenz von biolog. aktivem Debris)



- Die **Hälfte aller Überlebender** einer pädiatrischen Meningitis (1Mo- 18 Jahre) hat **einen od. mehrere Folgeschäden** beim ≥ 5 Jahre follow up
davon:
 - 78% Intellektuelle Defizite/Verhaltensauffälligkeiten
 - 14% neurologische Defizite (Epilepsie, CP)
 - 7 % Hörverlust
 - 3% Visuelle Defizite

(Literature review 1970-2010, 1433 Kinder, Chandran et al. 2010)



Impfungen





Impfungen

Tabelle 1: Impfkalender (Standardimpfungen) für Säuglinge, Kinder, Jugendliche und Erwachsene
Empfohlenes Impftermin und Mindestabstände zwischen den Impfungen

| Impfstoff/ Antigen- kombinationen | Alter in Monaten | | | | | Alter in Jahren | | | | |
|---|------------------|----|-------|----|----------------------------|-----------------|------------------|-------------------|-----------------|------|
| | Geburt | 2 | 3 | 4 | 11–14 15–23 siehe a) | 5–6 siehe a) | 9–11 siehe a) | 12–17 siehe a) | ab 18 | ≥ 60 |
| T * | | 1. | 2. | 3. | 4. | A | A | | A * * * # # # | |
| D/d * siehe b) | | 1. | 2. | 3. | 4. | A | A | | A * * * # # # | |
| aP/ap * | | 1. | 2. | 3. | 4. | A | A | | A * * * # # # # | |
| Hib * | | 1. | 2. c) | 3. | 4. | | | | | |
| IPV * | | 1. | 2. c) | 3. | 4. | | | A | | |
| HB * | d) | 1. | 2. c) | 3. | 4. | | | G | | |
| Pneumokokken ** | | 1. | 2. | 3. | 4. | | | | | S |
| Meningokokken | | | | | 1. e) ab 12 Monate | | | | | |
| MMR *** | | | | | 1. | 2. | | | | |
| Varizellen *** | | | | | 1. | 2. | | s. Tab. 2 | | |
| Influenza * * * # | | | | | | | | | | S |
| HPV * * * # # | | | | | | | | SM | | |



Hämophilus influenzae Typ B

- Konjugat-Impfstoff
- i.R. DTaP-Hib-IPV-HBV Kombinationsimpfstoff
(bsp. Hexavac ®, Infanrix hexa ®)
- ab dem 2 LM
- Impfung ab dem 6. LJ nicht sinnvoll
- seit Einführung in den 1990 iger Jahren Inzidenz um mehr als
90% gefallen (Schuchat et al. 1997)



Streptococcus pneumoniae

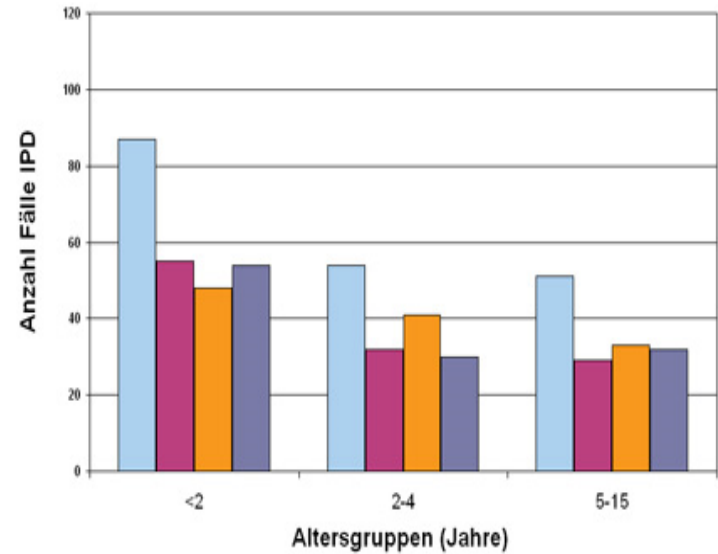
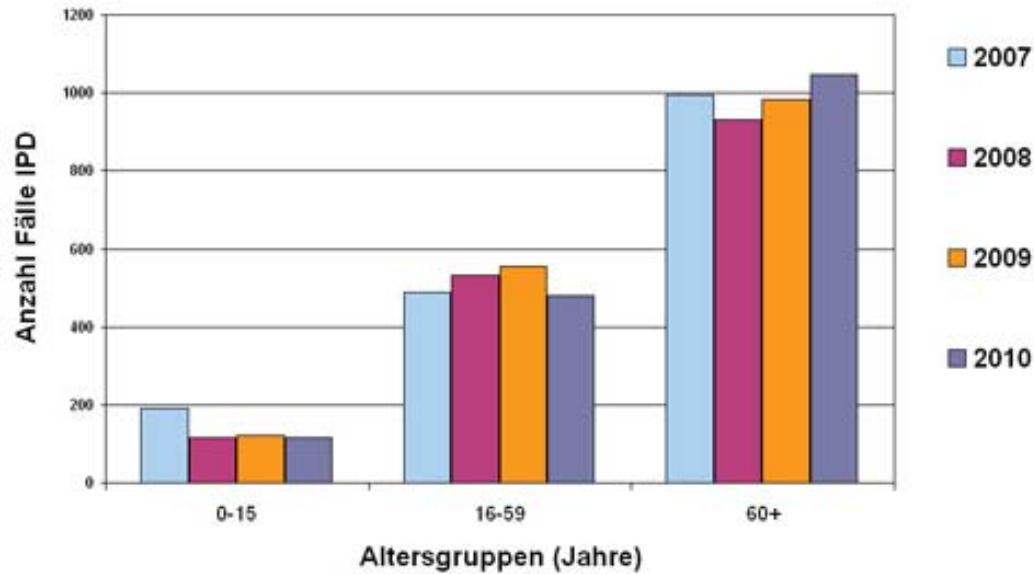
- 7 valenter Konjugatimpfstoff (bsp. Prevenar ®), STIKO seit 2006
- die 7 Serotypen verursachen in Deutschland ca. 70% aller invasiven Infektionen
- 13 valenter Konjugatimpfstoff (seit 2010) (bsp. Prevenar 13 ®)
- 73 % bis 100 % der Fälle invasiver Erkrankungen
- ab dem 2 LM
- ab dem 3. LJ zusätzlich 23 valenter Polysaccharid Impfstoff
- In USA seit 2000 7 valenter Impfstoff eingeführt:

Absinken der Meningitis-Inzidenz um 55-60%

(Nigrovic et al. 2008)



- In Deutschland:



im Laborsentinel **PneumoWeb** gemeldeten
invasiven Pneumokokken-Erkrankungen
der Meldejahre 2007 bis 2010, RKI 2011



Neisseria meningitidis

- Seit 2006 durch STIKO empfohlen ab dem 12. LM
- Konjugierter Impfstoff gegen Serogruppe C (bsp. NeisVac-C ®)
- Konjugierter Impfstoff gegen A, C, W135,Y (Mencevax ACWY ®)
seit 2008 zugelassen
- ab dem 12. LM
- Kein Impfstoff gegen Serogruppe B (in NZL Impfstoff gegen
spezif. Klon)



Impfungen

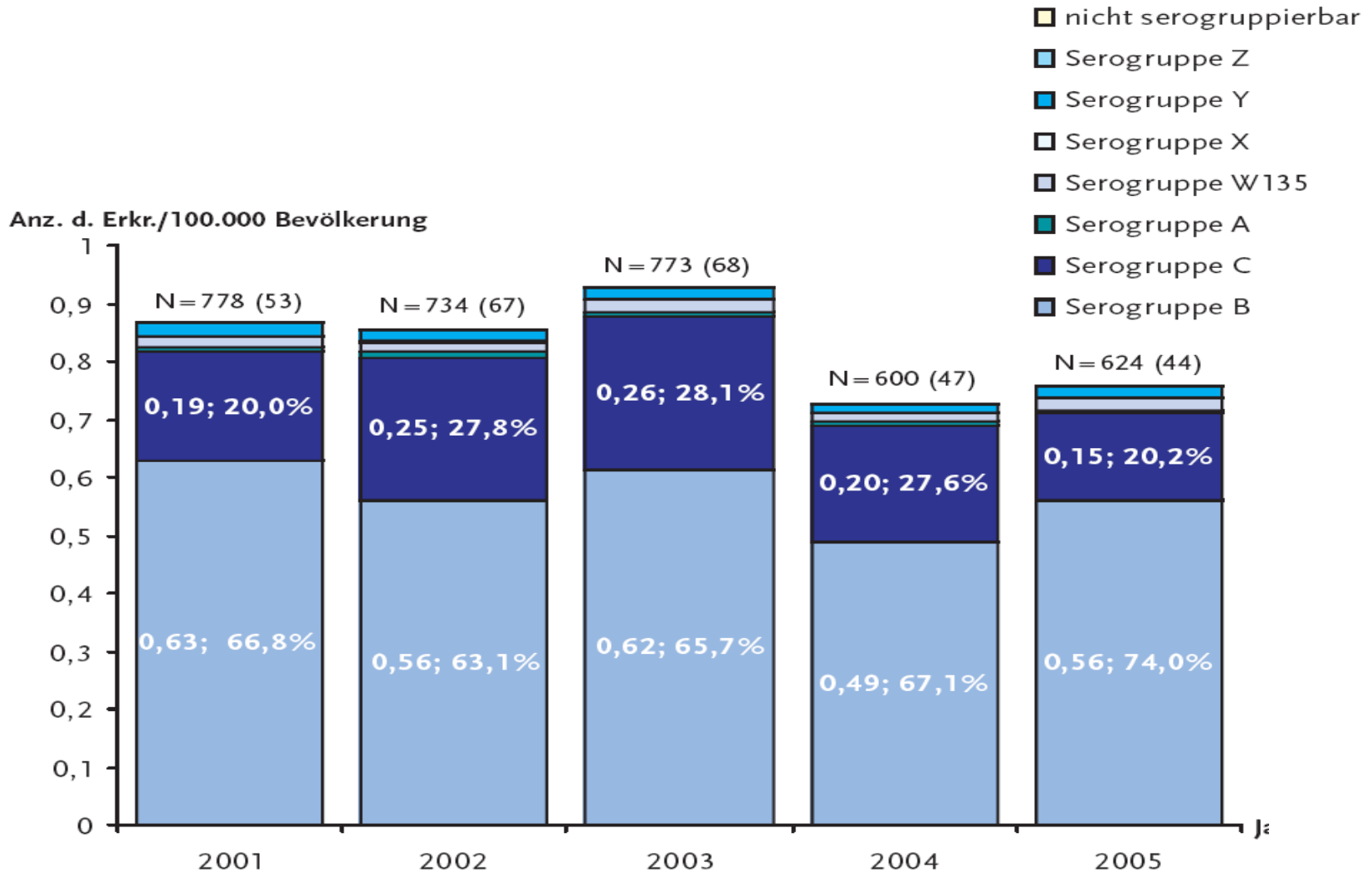


Abb. 3: Inzidenz invasiver Meningokokken-Erkrankungen nach Serogruppen (hochgerechnet), IfSG-Da RKI 2006



Vielen Dank für die Aufmerksamkeit !

an der gemeinsamen Fortbildung der

Neurologie

Neuropädiatrie





- **Meningokokken: bis zu 24 Stunden nach Beginn** einer spezifischen Therapie
- **Pneumokokken-Meningitis:** keine Isolierung erforderlich
- Pflegepersonal/ Ärzte: „**Barrieremaßnahmen**“: Händehygiene, Schutzhandschuhen, Schutzkittels. Bei engen Patientenkontakten Atemschutz.

- **Chemoprophylaxe:**
 - nur **1 bis 2 %** aller Fälle sekundäre Fälle
 - Das höchste Risiko haben enge **Haushaltskontaktpersonen**Erkrankungsrisiko in verschiedenen Studien zwischen **400- bis 1.200-fach** gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht ist

(Hastings et al. 1997)



Enge Kontaktpersonen:

- **alle Haushaltsmitglieder**
- Personen, bei denen der begründete Verdacht besteht, dass sie mit **oropharyngealen Sekreten** des Patienten **in Berührung** gekommen sind
- Kontaktpersonen in **Kindereinrichtungen mit Kindern unter 6 Jahren** – bei guter Gruppentrennung nur die betroffene Gruppe
- enge Kontaktpersonen in sonstigen **Gemeinschaftseinrichtungen mit haushaltsähnlichem Charakter**, z.B. Internaten, Wohnheimen sowie Kasernen
- Als Kontaktpersonen werden auch solche Personen bezeichnet, die **bis zu maximal 7 Tagen vor** Ausbruch der Erkrankung mit dem Erkrankten einen sehr engen Kontakt hatten, der dem eines Haushaltskontakts gleicht.



- Bei Haushaltskontakten – sofern der Indexfall an einer impfpräventablen Serogruppe erkrankte – zusätzlich eine **postexpositionelle Meningokokken-Impfung**
- Chemoprophylaxe schnellstmöglich (**maximal bis 10 Tage** nach dem letzten Kontakt)
- Mittel der Wahl für **Kinder** ist **Rifampicin**
 - Kindern und Jgdl. bis 60 kg: **2 x 10 mg/kg KG/Tag für 2 d** (max. ED 600 mg).
 - Jgdl. ab 60 kg und Erw: **2 x 600 mg/Tag für 2 d**
 - Im 1. Lebensmonat: **2 x 5 mg/kg KG/Tag für 2 d**
- Für **Erwachsene** ist ebenfalls
 - Ciprofloxacin** 1 x 500 mg p.o.
 - Ceftriaxon** 1x 125 mg i.m. < 12 J.
1x 250 mg i.m. ≥ 12 Jahre
- Bei **Schwangeren** ist Ceftriaxon das Mittel der Wahl.



Bakterieller Meningitis Score

Risiko für Kinder, tatsächlich an einer bakteriellen Meningitis erkrankt zu sein, sehr niedrig (0,1%), wenn alle folgenden diagnostischen Kriterien fehlen:

- Positiver Befund in der Liquor-Gramfärbung
- Absolute Liquorgranulozytenzahl > 1000 Zellen/FI
- Liquor-Gesamteiweiß \geq 80 mg/dl
- Leukozytenzahl im Blut \geq 10000 Zellen/FI
- Vorliegen eines epileptischen Anfalls vor oder zum Zeitpunkt der Aufnahme

(Nigrovic et al. 2007).