



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Bacteriële meningitis

Inhoudsopgave

Bacteriële meningitis	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - Bacteriële meningitis	3
Beleid bij verdenking community-acquired bacteriële meningitis	4
Diagnostiek van bacteriële meningitis	6
Klinische symptomen van bacteriële meningitis	7
Klinische symptomen bij volwassenen	10
Lumbaalpunctie bij bacteriële meningitis	15
Biochemische diagnostiek	16
Indicaties voor een CT-scan voorafgaand aan een lumbaalpunctie bij diagnostiek van bacteriële meningitis	35
Contra-indicaties voor het verrichten van een lumbaalpunctie bij diagnostiek van bacteriële meningitis	38
Overig laboratoriumonderzoek relevant voor het diagnosticeren van bacteriële meningitis	40
Diagnostiek bij verdenking bacteriële meningitis na een neurochirurgische ingreep (bijvoorbeeld craniotomie) of bij interne/ externe liquordrain	44
Start antibiotische behandeling	54
Behandeling van bacteriële meningitis	57
Keuze antibiotica bij bacteriële meningitis	58
Toediening van antibiotica door de huisarts bij verdenking op meningokokkenziekte	67
Preventieve behandeling met antibiotica bij patiënten met een schedelbasisfractuur	69
Profylaxe bij contacten van patiënten met meningokokkenziekte	71
Aanvullende behandeling met dexamethason	74
Ondersteunende behandeling bij community acquired bacteriële meningitis	78
Nazorg na bacteriële meningitis	82
Nazorg na bacteriële meningitis: vaccinatie	83
Nazorg bij bacteriële meningitis: gehoor	88
Nazorg bij bacteriële meningitis: cognitieve stoornissen	94

Startpagina - Bacteriële meningitis

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten met (verdenking op) bacteriële meningitis. In de herziening van de richtlijn Bacteriële meningitis worden een aantal modules toegevoegd aan de bestaande richtlijn. In de herziening komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- De toegevoegde waarde van verschillende biochemische bepalingen in liquor cerebrospinalis na een lumbaalpunctie voor het stellen van de diagnose bacteriële meningitis.
- Welke biochemische of microbiologische bepaling in de liquor cerebrospinalis ingezet kan worden voor het stellen van de diagnose bacteriële meningitis bij neurochirurgische patiënten.
- Of het zinvol is om extra te vaccineren na een doorgemaakte bacteriële meningitis.
- Hoe de audiologische nazorg bij patiënten met een doorgemaakte bacteriële meningitis eruit moet komen te zien.
- Hoe een patiënt met verdenking op meningitis wordt benaderd totdat de diagnose is gesteld.

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de behandeling van patiënten ouder dan één maand met bacteriële meningitis.

Voor patiënten

Bacteriële meningitis is een levensbedreigende ontsteking van de hersenvliezen en hersenen. De ziekte kan spontaan ontstaan buiten het ziekenhuis of als complicatie van een (vaak neurochirurgische) operatie of van schedel-hersenletsel. In Nederland is de incidentie van bacteriële meningitis geschat op 1 tot 2 per 100.000 inwoners per jaar.

De met bacteriële meningitis geassocieerde mortaliteit en morbiditeit is aanzienlijk. Snelle herkenning en behandeling is essentieel om de prognose van patiënten met bacteriële meningitis te verbeteren.

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire werkgroep met vertegenwoordigers vanuit de neurologie, neurochirurgie, KNO-heelkunde, interne geneeskunde, kindergeneeskunde, medische microbiologie, intensive-care geneeskunde en huisartsgeneeskunde. Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door inbreng van een vertegenwoordiger van de Meningitisstichting. Daarnaast is de richtlijn ter commentaar opgestuurd naar de Meningitisstichting.

Beleid bij verdenking community-acquired bacteriële meningitis

Onderbouwing

Achtergrond

Bacteriële meningitis is een ernstige ziekte met hoge mortaliteit en morbiditeit waarbij de uitkomst mede bepaald wordt door van de snelheid van behandelen (Brouwer, 2012; van de Beek, 2016). Als er op basis van de anamnese en lichamelijk onderzoek een verdenking is gerezen op een bacteriële meningitis, dan is het zaak diagnostiek en behandeling snel te starten. In de [flowchart](#) wordt een schematisch overzicht gegeven van de handelingen bij een patiënt met verdenking bacteriële meningitis. Essentieel in de diagnostiek voor het vaststellen van bacteriële meningitis is de lumbaalpunctie. Voorafgaand aan het verrichten van de lumbaalpunctie is belangrijk om vast te stellen of deze veilig kan gebeuren.

Uit retrospectieve studies is gebleken dat naarmate het langer duurt voor de antibiotica gestart wordt in patiënten met bacteriële meningitis, de prognose slechter is (Proulx, 2015; Bodilsen, 2018; Glimåker, 2018). De belangrijkste vertragende factor in het starten van de behandeling bleek uit deze studies het verrichten van radiologisch onderzoek voorafgaand aan het doen van een lumbaalpunctie. In de [module Antibiotische behandeling](#) wordt besproken hoe snel de behandeling moet worden gestart en welke factoren hier een rol in spelen. Als de lumbaalpunctie gedaan is en behandeling gestart is, is het van belang verder focusonderzoek in te zetten op andere bronnen van infectie zoals een pneumonie, otitis, mastoïditis, sinusitis of endocarditis. Het aantonen van een infectie elders in het lichaam kan gevolgen hebben voor verder behandeling zoals operatieve behandeling van een mastoïditis of sinusitis, maar ook bijvoorbeeld het langdurig antibiotisch behandelen van een endocarditis.

Hoe benader je een patiënt met verdenking meningitis totdat diagnose is gesteld

De acute opvang van patiënten met bacteriële meningitis vindt meestal plaats door SEH-artsen, SEH-verpleegkundigen, neurologen, kinderartsen, intensivisten en soms internisten. Direct bij binnenkomst moet geëvalueerd worden of de patiënt respiratoir en hemodynamisch stabiel is (zie flowchart). Indien dit niet het geval is heeft stabilisatie van de patiënt in samenwerking met de intensivist de prioriteit. Tegelijk met de eerste beoordeling moet bloed worden afgenomen voor laboratoriumonderzoek en 2 sets bloedkweken. Tegelijkertijd kan de patiënt neurologisch worden beoordeeld en gekeken worden of er sprake zou kunnen zijn van bacteriële meningitis en of er contra-indicaties zijn voor een lumbaalpunctie. Indien er contra-indicaties zijn voor een lumbaalpunctie moet direct met antibiotica en dexamethason gestart worden. Als er risicofactoren zijn bij het neurologisch onderzoek voor een intracraniële ruimte (innemende laesie focale neurologische uitval (exclusief hersenzenuwuitval), insulten, papiloedeem, gedaald bewustzijn (Glasgow Coma Scale Score <10) of een ernstige immunodeficiëntie) moet een CT-hersenen worden gedaan alvorens een lumbaalpunctie kan worden verricht. Bij andere contra-indicaties zoals klinische aanwijzingen voor ernstige stollingsstoornissen of bij gebruik van anticoagulantia moeten stollingsstoornissen eerst gecorrigeerd worden voor de lumbaalpunctie. Als een lumbaalpunctie hierdoor niet direct kan plaatsvinden moet er direct gestart worden met antibiotica en dexamethason. Het direct starten van de antibiotica voor de lumbaalpunctie heeft als nadeel dat de kans op een negatieve liquorkweek groter wordt (12% vs 6%), maar het voordeel van snellere behandeling is hierbij belangrijker.

Als er geen contra-indicaties zijn kan direct een lumbaalpunctie worden gedaan, waarna direct aansluitend antibiotica en dexamethason gestart wordt. Een uitzondering hierop vormen patiënten die niet erg ziek zijn, met een laag geschatte vooraf kans op meningitis. Hierbij kan de liquoruitslag worden afgewacht voor besloten wordt te behandelen. Echter, bij een troebel of geel aspect van de liquor of bij achteruitgang op de SEH dient alsnog direct gestart te worden zonder de liquoruitslagen af te wachten. Tijdens het eerste hulp verblijf is ook een X-thorax geïndiceerd aangezien 17% van de patiënten met meningitis ook een pneumonie hebben.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-07-2022

Laatst geautoriseerd : 08-07-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

- van de Beek, D., Cabellos, C., Dzupova, O., Esposito, S., Klein, M., Kloek, A. T., ... & Brouwer, M. C. (2016). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. Clinical microbiology and infection, 22, S37-S62.
- Bodilsen, J., Brandt, C. T., Sharew, A., Dalager-Pedersen, M., Benfield, T., Schønheyder, H. C., & Nielsen, H. (2018). Early versus late diagnosis in community-acquired bacterial meningitis: a retrospective cohort study. Clinical Microbiology and Infection, 24(2), 166-170.
- Brouwer, M. C., Thwaites, G. E., Tunkel, A. R., & van de Beek, D. (2012). Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. The Lancet, 380(9854), 1684-1692.
- Glimåker, M., Sjölin, J., Åkesson, S., & Naucier, P. (2018). Lumbar puncture performed promptly or after neuroimaging in acute bacterial meningitis in adults: a prospective national cohort study evaluating different guidelines. Clinical Infectious Diseases, 66(3), 321-328.
- Proulx, N., Frechette, D., Toye, B., Chan, J., & Kravcik, S. (2005). Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. Qjm, 98(4), 291-298.

Diagnostiek van bacteriële meningitis

Het onderwerp 'diagnostiek van bacteriële meningitis' wordt uitgewerkt in verschillende modules. Specifieke aanbevelingen en onderbouwing kunt u vinden in deze (sub)modules.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-04-2013

Laatst geautoriseerd : 03-04-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Klinische symptomen van bacteriële meningitis

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van klinische symptomen bij de diagnostiek van bacteriële meningitis bij kinderen?

Aanbeveling

Bacteriële meningitis bij kinderen kan gepaard gaan met alleen specifieke verschijnselen. Bij alle kinderen met verdenking op (bacteriële) meningitis dient een lumbaalpunctie gedaan te worden, tenzij er contra-indicaties bestaan (zie modules indicaties voor een CT-scan voorafgaand aan een lumbaalpunctie en contra-indicaties voor het verrichten van een lumbaalpunctie).

Overwegingen

Bij kinderen, voornamelijk kinderen jonger dan één jaar, zijn de symptomen van bacteriële meningitis vaak specifiek zoals koorts, voedingsproblemen en sufheid. Om die reden is de werkgroep van mening dat bij enige verdenking op bacteriële meningitis niet terughoudend moet worden omgegaan met het doen van een lumbaalpunctie.

De prevalentie van verwekkers kan in de in de literatuur onderzochte populaties afwijken van die in de Nederlandse populatie, wat invloed kan hebben op de percentages van de gerapporteerde symptomen.

Onderbouwing

Achtergrond

Bacteriële meningitis is een ernstige aandoening waarbij een snelle behandeling met antibiotica geïndiceerd is. Hoewel bacteriële meningitis niet veel voorkomt, worden huisartsen, (kinder-) neurologen en kinderartsen zeer regelmatig geconfronteerd met patiënten die verdacht worden van bacteriële meningitis.

Conclusies

Niveau 2	Bij kinderen zijn de meest voorkomende symptomen van bacteriële meningitis nekstijfheid, koorts, hoofdpijn en braken. <i>B Karanika et al, 2009, Oostenbrink et al, 2001</i>
Niveau 3	Bij kinderen jonger dan 1 jaar zijn de meest voorkomende symptomen van bacteriële meningitis prikkelbaarheid, nekstijfheid en een bomberende fontanel. <i>B Oostenbrink et al, 2001</i>

Niveau 3	Het is aannemelijk dat bij kinderen met nekstijfheid de tekenen van Kernig en Brudzinski weinig bijdragen aan de diagnose bacteriële meningitis. <i>B Oostenbrink et al, 2001</i>
Niveau 3	Het vóórkomen van petechiën bij een kind met verdenking op bacteriële meningitis wijst sterk op een meningokok als verwekker. <i>B Karanika et al, 2009</i>

Samenvatting literatuur

De meeste publicaties over de symptomatologie bij bacteriële meningitis zijn overzichtsartikelen waarbij geen systematische zoekstrategie beschreven is. Meer betrouwbare gegevens komen uit prospectieve cohortonderzoeken en registraties.

Oostenbrink et al (2001) onderzochten de definitieve diagnose bij 326 kinderen in de leeftijd van 1 maand tot 15 jaar die tussen 1988 en 1998 de spoedeisende hulp van een academisch kinderziekenhuis bezochten met tekenen van meningeale prikkeling. Bij 256 kinderen werd meningeale prikkeling bevestigd door de kinderarts. Van deze 256 kinderen bleek 39% een bacteriële meningitis te hebben (in de groep kinderen jonger dan 1 jaar was dit 26%, bij kinderen ouder dan 1 jaar 45%). Bij de kinderen jonger dan 1 jaar waren de belangrijkste tekenen van meningeale prikkeling nekstijfheid, prikkelbaarheid en een bomberende fontanel. Bij de oudere kinderen stond nekstijfheid op de voorgrond. Koorts was bij alle patiënten met bacteriële meningitis aanwezig maar ook bij bijna alle patiënten zonder meningitis.

Van de 44 kinderen met een positief teken van Brudzinski vertoonden er 41 ook nekstijfheid (waarvan 15 bacteriële meningitis), van de 33 kinderen met een positieve Kernig waren dat er 31 (waarvan 9 bacteriële meningitis). Er wordt niet vermeld of de kinderen met positieve Kernig en/of Brudzinski maar zonder nekstijfheid wel of geen bacteriële meningitis hadden. De auteurs concluderen wel dat de tekenen van Kernig en Brudzinski weinig toegevoegde waarde hebben ten opzichte van het testen van nekstijfheid.

Karanika et al (2009) beschrijven een registratie waarin gegevens van 2.477 patiënten met verdenking op bacteriële meningitis in de leeftijd van 1 maand tot 14 jaar (gemiddelde leeftijd 2,6 jaar, 34% <1 jaar) zijn bijgehouden gedurende 32 jaar (1974-2005). Van de 1331 bevestigde meningitiden werd 63% veroorzaakt door *N. meningitidis*, 19% door *H. influenzae* type b (Hib), 14% door *S. pneumoniae*, en 4% door overige verwekkers. De meest gerapporteerde symptomen waren koorts (94%), meningeale prikkeling (73%), braken (60%) en hoofdpijn (52%). Om te kunnen differentiëren tussen verwekkers bleek vooral de aanwezigheid van hemorrhagische huiduitslag (petechiën) van belang: dit wees sterk op een meningokok als verwekker. Bij afwezigheid van petechiën en aanwezigheid van convulsies was de *S. pneumoniae* het meest waarschijnlijk, en bij afwezigheid van petechiën en een verlaagd glucosegehalte in de liquor Hib.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-04-2013

Laatst geautoriseerd : 03-04-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Karanika, M., Vasilopoulou, V.A., Katsioulis, A.T., Papastergiou, P., Theodoridou, M.N., Hadjichristodoulou, C.S. (2009). Diagnostic Clinical and Laboratory Findings in Response to Predetermining Bacterial Pathogen: Data from the Meningitis Registry. . PLoS ONE, 4 (7), m-m.
- Oostenbrink, R., Moons, K.G.M., Theunissen, C.C.W., Derksen-Lubsen, G., Grobbee, D.E., Moll, H.A. (2001). Signs of meningeal irritation at the emergency department: How often bacterial meningitis? . Pediatric Emergency Care, 17, 161-164.
- Pantell, R.H., Newman, T.B., Bernzweig, J., Bergman, D.A., Takayama, J.I., Segal, M. et al. (2004). Management and outcomes of care of fever in early infancy. JAMA, 291, 1203-1212.

Klinische symptomen bij volwassenen

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van klassieke verschijnselen bij bacteriële meningitis zoals koorts, hoofdpijn en nekstijfheid en van de testen van Kernig en Brudzinski bij diagnostiek van bacteriële meningitis bij volwassenen?

Aanbeveling

Bij volwassenen met een (bacteriële) meningitis kunnen belangrijke klinische verschijnselen ontbreken. Daarom dient men ook bij het ontbreken van klassieke symptomen bedacht te zijn op de mogelijkheid van bacteriële meningitis.

Bij volwassenen met verdenking op (bacteriële) meningitis kunnen bij lichamelijk onderzoek de testen van Kernig en Brudzinski achterwege gelaten worden.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Onderbouwing

Achtergrond

Er is veel onderzoek gedaan naar de klinische symptomen van een acute bacteriële meningitis bij volwassen patiënten. De vraag is wat de waarde is van de klassieke verschijnselen bij bacteriële meningitis zoals koorts, hoofdpijn en nekstijfheid, en van de testen van Kernig en Brudzinski.

Conclusies

Niveau 1	Het is aangetoond dat bij volwassenen met een acute bacteriële meningitis belangrijke klinische verschijnselen als koorts, hoofdpijn en nekstijfheid kunnen ontbreken. <i>A1 Van de Beek et al, 2004; Brouwer et al, 2010</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat de symptomen van Kernig en Brudzinski bij het klinisch onderzoek van volwassenen met verdenking meningitis niet bijdragen aan het stellen van de diagnose. <i>B Thomas et al, 2002; Waghdhare et al, 2010</i>

Samenvatting literatuur

Een overzicht van de klinische karakteristieken van volwassenen met bacteriële meningitis is terug te vinden in tabel 1 (Cabellos et al, 2009; Mai et al, 2008; Santos et al, 2007; Ostergaard et al, 2005). Uit deze tabel blijkt dat in vrijwel alle publicaties belangrijke klinische kenmerken niet zijn beschreven. In 2004 zijn de resultaten gepubliceerd van een prospectief verzamelde serie Nederlandse volwassenen met een acute bacteriële meningitis (Van de Beek et al, 2004).

Het betrof 696 patiënten uit de periode 1998-2002 (verwekkers: pneumokok 51%, meningokok 37%, *Listeria* 4%, rest 8%). De belangrijkste klinische verschijnselen bij opname van deze patiëntengroep zijn te vinden in tabel 2. In 2006 is een tweede prospectief cohortonderzoek van start gegaan waarin tot de analyse voor deze richtlijn 533 volwassenen zijn geïnccludeerd (verwekkers: pneumokok 70%, meningokok 15%, *Listeria* 5%, rest 10%). Uit dit overzicht blijkt dat de kenmerkende klachten en verschijnselen bij een acute bacteriële meningitis zoals hoofdpijn, koorts en nekstijfheid vaak aanwezig zijn, maar zeker niet altijd. De klassieke trias koorts, nekstijfheid en een gedaald bewustzijn was bij slechts 44% van de patiënten aanwezig. Bij opname wordt ook vrij vaak huiduitslag gevonden (26% van de patiënten in cohort I). In 92% van de gevallen gaat het daarbij om een infectie met *N. meningitidis*.

Nekstijfheid en de symptomen van Kernig en Brudzinski worden vaak gebruikt in de klinische evaluatie van patiënten die verdacht worden van een meningitis. De diagnostische waarde van deze testen is echter niet bekend. In de literatuur werd slechts één prospectieve studie gevonden (Thomas et al, 2002). In dit onderzoek bij 297 volwassenen bleken de sensitiviteit (5%), specificiteit (95%), positief voorspellende waarde (27%) en negatief voorspellende waarde (72%) van het symptoom van Kernig gelijk te zijn aan die van het symptoom van Brudzinski. Deze testen zijn dus zo ongevoelig dat ze niet kunnen dienen voor het vaststellen van een meningitis en moeten daarom achterwege gelaten worden. De diagnostische waarde van het symptoom nekstijfheid was in dit onderzoek niet erg hoog (sensitiviteit 30%, specificiteit 68%); in de (kleine) patiëntengroep met veel ontstekingscellen in de liquor (>1000 cellen/mL) waren deze waarden echter beter (sensitiviteit 100%, specificiteit 70%, positief voorspellende waarde 4%, negatief voorspellende waarde 100%) (Thomas et al, 2002).

In een recent artikel evalueerden Waghdhare et al (2010) eveneens de waarde van diagnostische tests voor meningitis. Het betreft een analyse van 190 patiënten van 12 jaar of ouder, opgenomen met een acuut encefalitis-syndroom (koorts, hoofdpijn, veranderde mentale toestand, braken, insulten en neurologische uitvalsverschijnselen). Meningeale prikkelingsverschijnselen (nekstijfheid, toenemende hoofdpijn bij het hoofd in horizontale richting schudden, het teken van Kernig en het teken van Brudzinski), geobjectiveerd door een arts-assistent Interne geneeskunde, werden onafhankelijk vergeleken met vastgestelde referentiewaarden (leukocytenaantal in de liquor >5 leukocyten/ μ L). De diagnostische nauwkeurigheid werd gemeten door de sensitiviteit, specificiteit, likelihood ratio (aannemelijkheidsverhouding) en het 95% betrouwbaarheidsinterval te berekenen. Van de 190 patiënten werd bij 99 patiënten (52%; 95% CI 44-59%) meningitis vastgesteld door middel van analyse van de liquor. Geen enkel teken van meningeale prikkeling, zoals hierboven beschreven, kon nauwkeurig discrimineren tussen patiënten met en zonder meningitis.

Tabel 1. Acute bacteriële meningitis bij volwassenen: klinische verschijnselen bij opname

	Cabellos (2009)	Mai (2008)	Santos (2007)	Ostergaard (2005)
	N=675	N=151*	N=201**	N=142***
Verwekker				
<i>S. pneumoniae</i> (%)	32	-	35	100
<i>N. meningitidis</i> (%)	36	-	33	-
<i>S. suis</i> (%)	-	100	-	-
Symptomen bij opname				
Hoofdpijn (%)	86	94	85	57
Misselijkheid/braken (%)	75	66	61	-
Nekstijfheid (%)	90	94	73	61
Huiduitslag (%)	-	6	-	-
Temperatuur				
Gemiddeld - °C	-	-	-	-
≥ 38 °C (%)	-	98	97	97
Score op Glasgow Coma schaal	-	12	-	-
Gemiddeld				
Focale neurologische verschijnselen (%)				
Hersenenuwuitval (%)	-	-	14	-
N. III	-	2	-	-
N. VI	-	2	-	-
N. VII	-	5	-	-
N. VIII	-	-	-	-
Fatische stoornis (%)	-	-	-	-
Hemiparese (%)	11	10	15	-

*alleen patiënten met een *Streptococcus suis* meningitis

**zowel kinderen als volwassenen

***alleen patiënten met een *Streptococcus pneumoniae* meningitis

Tabel 2. Acute bacteriële meningitis bij volwassenen: klinische verschijnselen bij opname in twee Nederlandse cohorten.

	Cohort I 1998-2002 (Van de Beek 2004) N=696	Cohort II 2006-2009 (Brouwer 2010) N=533
Verwekker		
<i>S. pneumoniae</i> (%)	51	70
<i>N. meningitidis</i> (%)	37	15
Symptomen bij opname		
Hoofdpijn (%)	87	85
Misselijkheid (%)	74	62
Nekstijfheid (%)	83	77
Huiduitslag (%)	26	9
Systolische bloeddruk - mm Hg	144 ± 33	145 ± 30
Diastolische bloeddruk – mm Hg	79 ± 20	79 ± 17
Temperatuur		
Gemiddeld - °C	38,8 ± 1,2	38,7 ± 1,3
≥ 38 °C (%)	77	77
Score op Glasgow Coma schaal Gemiddeld	11 ± 3	11 ± 3
< 14 (%)	69	73
< 8 (coma) (%)	69	73
Papiloedeem (%)	3	3
Trias met koorts, nekstijfheid en bewustzijnsdaling (%)	44	45
Focale neurologische verschijnselen (%)	33	22
Hersenenuwuitval (%)		
N. III	4	3
N. VI	3	2
N. VII	3	2
N. VIII	7	2
Fatische stoornis (%)	23	27
Hemiparese (%)	7	9

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-04-2013

Laatst geautoriseerd : 03-04-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Beek, D. van de, Gans, J. de, Spanjaard, L., Weisfelt, M., Reitsma, J.B., Vermeulen, M. (2004). Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.*, 351, 1849-1859.
- Brouwer, M.C., Heckenberg, S.G., Gans, J. de, Spanjaard, L., Reitsma, J.B., Beek, D. van de (2010). Nationwide implementation of adjunctive dexamethasone therapy for pneumococcal meningitis. *Neurology.*, 75, 1533-1539.
- Cabellos, C., Verdaguer, R., Olmo, M. et al. (2009). Community-acquired bacterial meningitis in elderly patients: experience over 30 years. *Medicine (Baltimore).*, 88, 115-119.
- Mai, N.T., Hoa, N.T., Nga, T.V. et al. (2008). Streptococcus suis meningitis in adults in Vietnam. *Clin Infect Dis.*, 46, 659-667.
- Ostergaard, C., Konradsen, H.B., Samuelsson, S. (2005). Clinical presentation and prognostic factors of Streptococcus pneumoniae meningitis according to the focus of infection. *BMC Infect Dis.*, 5, 93-.
- Santos, L.C., Simoes, J., Severo, M. et al. (2007). Bacterial meningitis in an urban area: etiologic study and prognostic factors. *Infection.*, 35, 406-413.
- Thomas, K.E., Hasbun, R., Jekel, J., Quagliarello, V.J. (2002). The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. *Clin Infect Dis.*, 35, 46-52.
- Waghdhare, S., Kalantri, A., Joshi, R., Kalantri, S. (2010). Accuracy of physical signs for detecting meningitis: A hospital-based diagnostic accuracy study. *J Clin Neurol.*, 112, 752-757.

Lumbaalpunctie bij bacteriële meningitis

De analyse en bacteriële kweek van liquor cerebrospinalis is van groot belang bij het stellen van de diagnose bacteriële meningitis. Bovendien is het met een kweek mogelijk om het resistentiepatroon van de verwekker te bepalen en met behulp van deze gegevens de behandeling te optimaliseren.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-04-2013

Laatst geautoriseerd : 03-04-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Biochemische diagnostiek

Uitgangsvraag

Wat is de (toegevoegde) waarde van verschillende biochemische bepalingen in de liquor cerebrospinalis voor het stellen van de diagnose bacteriële meningitis?

De uitgangsvraag heeft betrekking op de volgende liquorbepalingen:

1. lactaat
2. procalcitonine

Aanbeveling

Bepaal bij verdenking op een community acquired bacteriële meningitis het celgetal, totaal eiwit en glucosegehalte in de liquor cerebrospinalis. Voeg vooralsnog niet routinematig de bepaling van procalcitonine en lactaat toe.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is een literatuuronderzoek verricht naar biochemische liquordiagnostiek additioneel aan conventioneel onderzoek van het celgetal, totaal eiwit en glucoseconcentratie in liquor. Om de juiste patiënten zo snel mogelijk antibiotica te kunnen geven ter behandeling van bacteriële meningitis is het van belang om onderscheid te kunnen maken tussen bacteriële en aseptische meningitis bij patiënten met een verdenking op 'community acquired bacterial meningitis'. In deze module zijn twee nieuwe testen onderzocht: lactaat en procalcitonine, beiden gemeten in de liquor cerebrospinalis.

De diagnostische accuratesse verschilt per studie en is bovendien afhankelijk van de onderzoekspopulatie en de prevalentie van bacteriële meningitis. Op basis van de geselecteerde literatuur blijkt dat de diagnostische accuratesse van procalcitonine vergelijkbaar en die van lactaat wellicht zelfs iets beter is dan die van celgetal, totaal eiwit en glucoseconcentratie als deze een op een vergeleken worden. De bewijskracht van de geïncludeerde studies is echter laag. Ook is de specificiteit van lactaat nog onvoldoende bekend voor patiënten die zich presenteren met convulsies of cerebrale ischemie. Dat wil zeggen dat meer onderzoek nodig is voordat er met zekerheid kan worden gezegd dat deze nieuwe testen beter presteren dan de conventionele testen.

De waarde van de conventionele liquorbepalingen celgetal, eiwit en glucose staat echter niet ter discussie. In de praktijk worden de biochemische bepalingen in liquor niet individueel, maar in samenhang beoordeeld. Het is niet duidelijk hoe de testkarakteristieken van lactaat of procalcitonine zich verhouden tot de interpretatie van de combinatie van celgetal, glucose (ratio) en eiwit omdat dit nog niet is onderzocht. De eventuele toegevoegde waarde van procalcitonine of lactaat in liquor als extra bepaling naast de standaard chemie is ook onvoldoende onderzocht. Om een uitspraak te kunnen doen of de toevoeging van lactaat en/of procalcitonine daadwerkelijk bijdraagt aan een snellere en betere diagnose van bacteriële en/of aseptische meningitis is het essentieel dat de toegevoegde waarde van deze twee markers naast de conventionele testen wordt onderzocht.

Naast de lactaat- en procalcitonine-test zijn er nog andere nieuwe testen (bijvoorbeeld cytokines) in liquor beschreven in de literatuur. Deze bepalingen worden echter nog alleen in studieverband gedaan. Vanwege de beperkte toepassingsmogelijkheden in huidige praktijk zijn deze testen niet meegenomen in de literatuursamenvatting. Meer onderzoek naar de toepasbaarheid hiervan in de patiëntenzorg is nodig voordat deze testen daadwerkelijk geïntroduceerd kunnen worden in de diagnostiek.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Bacteriële meningitis is een ernstig ziektebeeld met een hoge mortaliteit en morbiditeit.

Het is daarom belangrijk om bij verdenking op een bacteriële meningitis deze diagnose snel met behulp van liquordiagnostiek (via een lumbaalpunctie) vast te stellen of uit te sluiten. Wanneer de diagnose op basis van de uitslagen van biochemisch onderzoek van de liquor niet voldoende onwaarschijnlijk gemaakt kan worden, volgt empirische behandeling met antibiotica in afwachting van verdere uitslagen van microbiologische diagnostiek. Deze strategie leidt bewust tot overbehandeling van patiënten. Sommige patiënten zullen achteraf gezien onterecht (langer) opgenomen zijn en met antibiotica en corticosteroiden behandeld. Het is echter aannemelijk dat deze strategie voor de groep patiënten met verdenking op een bacteriële meningitis leidt tot de beste uitkomst. De werkgroep is van mening dat er onvoldoende bewijs is dat het routinematig bepalen van lactaat of procalcitonine in liquor zal leiden tot minder overbehandeling, en dat ook niet leidt tot een slechtere uitkomst bij patiënten bij wie de diagnose bacteriële meningitis onterecht werd verworpen.

Kosten (middelenbeslag)

Aangezien de aanbeveling niet leidt tot een aanpassing van het huidige beleid zullen de kosten gelijk blijven.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Aangezien de aanbeveling niet leidt tot een aanpassing van het huidige beleid verwacht de werkgroep geen problemen wat betreft de aanvaardbaarheid, haalbaarheid en/of implementatie wat betreft de aanbeveling.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventie

Alhoewel het bepalen van procalcitonine en/of lactaat in liquor een bacteriële meningitis meer of minder waarschijnlijk kan maken, is de meerwaarde van deze bepalingen ten opzichte van de combinatie van celgetal, totaal eiwit en glucose(ratio) niet aangetoond. Of procalcitonine en/of lactaat bepalingen in liquor als aanvulling op celgetal, eiwit en glucose (ratio) een toegevoegde waarde kan hebben is onvoldoende onderzocht.

Onderbouwing

Achtergrond

De testkarakteristieken van biochemische bepalingen voor het stellen van de diagnose bacteriële meningitis verschillen per gekozen afkapwaarde, per leeftijdsgroep, per verwekker en als gevolg van co-morbiditeit. Het is onduidelijk of er nieuw verschenen onderzoeken zijn die kunnen bijdragen aan een betere inschatting van

de kans op bacteriële meningitis aan de hand van uitslagen van biochemisch onderzoek van de liquor. Bij nieuwe testen verdient het de voorkeur om de toegevoegde waarde boven op de gebruikelijke liquordiagnostiek te bepalen.

Conclusies

Lactate versus conventional markers

- GRADE	<i>Sensitivity, specificity, PPV, NPV (neonates)</i> None of the studies reported the diagnostic accuracy, specifically in neonates. Therefore, it was not possible to draw a conclusion regarding this outcome measure.
Low GRADE	<i>Sensitivity (patients >1 month old)</i> The sensitivity of the lactate test is superior (relative difference of > 10%) compared to the glucose test, glucose ratio, protein concentration and the total number of leukocytes. <i>Sources: (Buch, 2018; Giulieri, 2015; Huy, 2010)</i>
Low GRADE	<i>Specificity (patients >1 month old)</i> The specificity of the lactate test is superior (relative difference of > 10%) compared to the protein concentration, and total number of leukocytes. However, the specificity is similar compared to the glucose test, and glucose ratio. <i>Sources: (Buch, 2018; Giulieri, 2015; Huy, 2010; Sanaei Dashti, 2017)</i>
Low GRADE	<i>PPV (patients >1 month old)</i> The PPV of the lactate test is superior (relative difference of > 10%) compared to the glucose test, protein concentration, and total number of leukocytes. However, the PPV is similar compared to the glucose ratio. <i>Sources: (Buch, 2018; Giulieri, 2015; Huy, 2010; Sanaei Dashti, 2017)</i>
Low GRADE	<i>NPV (patients >1 month old)</i> The NPV of the lactate test is superior (relative difference of > 10%) compared to all conventional markers (glucose, glucose ratio, protein concentration, and total number of leukocytes). <i>Sources: (Buch, 2018; Giulieri, 2015; Huy, 2010; Sanaei Dashti, 2017)</i>

Lactate in addition to conventional markers

- GRADE	<i>Sensitivity, specificity, PPV, NPV (neonates and patients >1 month old)</i> None of the studies reported the diagnostic accuracy of lactate as an additional marker to conventional CSF markers. Therefore, it was not possible to draw a conclusion regarding these outcome measures.
---------------------------	---

Procalcitonin versus conventional markers

Low GRADE	<i>Sensitivity (neonates)</i> The sensitivity of the procalcitonin test is similar (relative difference of < 10%) compared to the protein concentration. However, the sensitivity is similar compared to the glucose test, glucose ratio, and total number of leukocytes. <i>Sources: (Reshi, 2017)</i>
-----------------------------	--

Low GRADE	<i>Specificity (neonates)</i> The specificity of the procalcitonin test is similar (relative difference of < 10%) compared to all conventional markers (glucose test, glucose ratio, protein concentration, and total number of leukocytes). <i>Sources: (Reshi, 2017)</i>
-----------------------------	---

Low GRADE	<i>PPV (neonates)</i> The PPV of the procalcitonin test is similar (relative difference of <10%) compared to all conventional markers (glucose test, glucose ratio, protein concentration, and total number of leukocytes). <i>Sources: (Reshi, 2017)</i>
-----------------------------	--

Low GRADE	<i>NPV (neonates)</i> The NPV of the procalcitonin test is superior (relative difference of > 10%) compared to the protein concentration. However, the NPV of the procalcitonin test is similar (relative difference of < 10%) compared to the glucose test, glucose ratio, and total number of leukocytes). <i>Sources: (Reshi, 2017)</i>
-----------------------------	--

- GRADE	<i>Sensitivity, specificity, PPV, NPV (patients >1 month old)</i> None of the studies compared the procalcitonin test with the conventional marker glucose, the glucose ratio, and the protein concentration. Therefore, it was not possible to draw a conclusion regarding these conventional markers. <i>Sources: (Sanaei, Dashti, 2017)</i>
---------------------------	---

Very low GRADE	<i>Sensitivity (patients > 1 month old)</i> The sensitivity of the procalcitonin test is similar (relative difference of < 10%) compared to the total number of leukocytes in patients >1 month old. <i>Sources: (Sanaei, Dashti, 2017)</i>
Very low GRADE	<i>Specificity (patients > 1 month old)</i> The sensitivity of the procalcitonin test is inferior (relative difference of >10%) compared to the total number of leukocytes in patients > 1 month old. <i>Sources: (Sanaei, Dashti, 2017)</i>
Very low GRADE	<i>PPV (patients > 1 month old)</i> The PPV of the procalcitonin test is inferior (relative difference of > 10%) compared to the total number of leukocytes in patients > 1 month old. <i>Sources: (Sanaei, Dashti, 2017)</i>
Very low GRADE	<i>NPV (patients > 1 month old)</i> The NPV of the procalcitonin test is similar (relative difference of < 10%) compared to the total number of leukocytes in patients > 1 month old. <i>Sources: (Sanaei, Dashti, 2017)</i>

Procalcitonin in addition to conventional markers

- GRADE	<i>Sensitivity, specificity, PPV, NPV (neonates and patients > 1 month old)</i> None of the studies reported the diagnostic accuracy. Therefore, it was not possible to draw a conclusion regarding these outcome measures.
--------------------	--

Samenvatting literatuur

Description of studies (CSF lactate)

Systematic reviews

The systematic review of Huy (2010) evaluated the value of cerebrospinal fluid (CSF) lactate concentration as a marker to differentiate between bacterial meningitis and aseptic meningitis. Searches in PubMed, Scopus, the MEDION database, and the Cochrane Library were conducted to identify relevant articles published before March 2009. Only articles written in English that evaluated the CSF lactate concentration for differential diagnosis distinguishing bacterial meningitis (BM) from aseptic meningitis were included. Studies with < 16 patients were excluded to limit selection bias. In addition, animal studies, case reports, replies, reviews, studies in which data could not be extracted, and studies that used lactate as a criterion for aseptic meningitis diagnosis were excluded. In total, 25 studies were identified that met the eligibility criteria: 18 studies with a

cross-sectional study design and seven studies with a case-control study design. A meta-analysis was performed of these 25 studies. The studies included 783 patients with bacterial meningitis and 909 patients with aseptic meningitis. Excluded from the bacterial meningitis group were (1) patients with tuberculous or fungal meningitis, (2) BM patients who received antibiotics before lumbar puncture, (3) post-surgery or traumatic patients, and (4) patients with other central nervous system conditions that could contribute to elevation of CSF lactate (such as recent stroke, seizures, brain hypoxia, and brain trauma). The studies included children, adults or a combination of children and adults but did not report a subgroup analysis. The systematic review assessed the accuracy of CSF lactate as a differential marker for diagnosed bacterial meningitis and diagnosed aseptic meningitis. The systematic review also compared the diagnostic accuracy of the CSF lactate marker to four conventional markers (CSF glucose, CSF/plasma glucose ratio, CSF protein and CSF leukocyte count). Bacterial meningitis was defined as CSF pleocytosis and one of the following criteria: positive CSF Gram-stained smear for a bacterial pathogen, positive CSF or blood culture for a bacterial pathogen, positive CSF latex agglutination assay or PCR assay for a bacterial pathogen. The diagnostic accuracy of the CSF lactate marker was compared with the conventional markers: glucose (CSF), glucose ratio (CSF/plasma), protein concentration (CSF), leukocytes (CSF total number). The diagnostic accuracy of CSF lactate in addition to the conventional markers was not reported.

Additional observational studies

The study of Buch (2018) assessed the diagnostic value of CSF lactate to discriminate between bacterial meningitis and aseptic meningitis. All patients aged 15 years or older were prospectively included if they had a microbiologically proven CNS infection or a clinical presentation strongly suggestive of a CNS infection and CSF leukocytes $> 10 \times 10^6$ cells/L. In total, 176 patients were included in the study of which 51 had bacterial meningitis (mean age 64 years old) and 125 aseptic meningitis (mean age 41 years old). The diagnostic accuracy of the CSF lactate marker was compared with the conventional markers: total number of leukocytes, glucose ratio and protein. The diagnostic accuracy of CSF lactate in addition to the conventional markers was not reported.

The study of Sanaei Dashti (2017) evaluated the diagnostic accuracy of lactate, procalcitonin and other known biomarkers to differentiate bacterial meningitis from viral meningitis. Any child aged 28 days to 14 years who was diagnosed with suspected meningitis who underwent a lumbar puncture was included. In total, 50 patients were diagnosed with meningitis with an average age of 42.75 months, ranging between 21 days and 144 months. From these 50 patients, 12 were diagnosed with bacterial meningitis and 38 with viral meningitis. The clinical diagnosis was used as a reference standard for bacterial meningitis and aseptic meningitis. Patients were divided into two groups with a definite or presumed diagnosis. A definite bacterial meningitis diagnosis was based on a positive Gram staining, culture or PCR, a presumed diagnosis was based on the presence of clinical picture of meningitis with at least two of the following: protein ≥ 80 , glucose ≤ 40 , WBC ≥ 300 , and/ or polymorph nuclear cell predominancy. The diagnostic accuracy of the CSF lactate marker and CSF procalcitonin marker was compared with the CSF number of leukocytes. The diagnostic accuracy of CSF lactate in addition to the conventional markers was not reported.

The study of Giulieri (2015) evaluated the diagnostic performance of lactate and other CSF parameters in a prospective cohort of adult patients (> 16 years old) with acute meningitis. All patients with microbiologically documented acute meningitis that fulfilled the following criteria were included: clinical symptoms, CSF pleocytosis, microbiological documentation of the etiology of bacterial meningitis (positive Gram stain,

culture, or PCR in the CSF and/or positive blood culture). In total, 45 patients were included in the study of which 18 had bacterial meningitis (mean age 53 years old) and 27 viral meningitis (mean age 35 years old). The diagnostic accuracy of the CSF lactate markers was compared with the conventional markers: glucose ratio, proteins, and number of leukocytes. The diagnostic accuracy of CSF lactate in addition to the conventional markers was not reported.

Description of studies (CSF procalcitonin)

Observational studies

The study of Reshi (2017) studied the performance of CSF procalcitonin as a marker for bacterial meningitis in neonates. Neonates (< 28 days old) admitted for sepsis who qualified for lumbar puncture were included. In total, 168 neonates were included with a mean age of 8 days, ranging between 4 days and 13 days. From these 168 patients, 75 were diagnosed with bacterial meningitis and 93 were not diagnosed with meningitis. Bacterial meningitis was diagnosed in neonates with sepsis with either positive CSF and/or blood culture or positive Gram staining. The diagnostic accuracy of the CSF procalcitonin marker was compared with the conventional markers: glucose (CSF), glucose ratio (CSF/plasma), protein concentration (CSF), leukocytes (CSF total number). The diagnostic accuracy of CSF procalcitonin in addition to the conventional markers was not reported.

The study of Sanaei Dashti (2017) evaluated the diagnostic accuracy of lactate, procalcitonin and other known biomarkers to differentiate bacterial meningitis from viral meningitis. See description of studies (CSF lactate) for the complete study description.

Results

Lactate

Comparison: lactate versus conventional markers

The diagnostic accuracy of studies reporting lactate versus conventional markers (glucose, glucose ratio, protein concentration and total number of leukocytes) is presented in Table 1. The included studies only reported the diagnostic accuracy for patients >1 month old.

Lactate versus glucose (CSF)-test characteristics in included studies

Sensitivity

The sensitivity was reported in the systematic review of Huy (2010). The sensitivity of the lactate test ranges between 71.4% and 100%, while the sensitivity of the glucose test ranges between 50.0% and 84.6% (Table 1.1). This indicates that the lactate test has a superior sensitivity compared to the glucose test in the included studies. Because the relative difference between the lower and upper limit of these ranges is > 10%, this difference is considered clinically relevant.

Specificity

The specificity was reported in the systematic review of Huy (2010). The specificity of the lactate test ranges between 78.6% and 97.7%, while the specificity of the glucose test ranges between 71.4% and 100% (Table 1.1). This indicates that the lactate test has a slightly superior specificity compared to the glucose test in the included studies. Because the relative difference between the lower limit of these ranges is < 10%, this difference is considered not clinically relevant.

PPV

The PPV was reported in the systematic review of Huy (2010). The PPV of the lactate test ranged from 81.3% to 93.8%, while the PPV of the glucose test ranges between 73.3% and 100% (Table 1.1). This indicates that the lactate test has a superior PPV compared to the glucose test in the included studies. Because the relative difference between the lower limit of these ranges is $> 10\%$, this difference is considered clinically relevant.

NPV

The NPV was reported in the systematic review of Huy (2010). The NPV of the lactate test ranged from 91.7% to 100%, while the NPV of the glucose test ranges between 81.7% and 89.4% (Table 1.1). This indicates that the lactate test has a superior NPV compared to the glucose test in the included studies. Because the relative differences between the lower and upper limits of these ranges are $> 10\%$, this difference is considered clinically relevant.

Lactate versus glucose ratio (CSF/plasma)-test characteristics in included studies

Sensitivity

The sensitivity of the lactate test was reported in the systematic review of Huy (2010) and the studies of Buch (2018) and Giulieri (2015). The sensitivity of the lactate test ranges between 88.9% and 100%, while the sensitivity of the glucose ratio ranges between 58.8% and 91.3% (Table 1.1). This indicates that the lactate test has a superior sensitivity compared to the glucose ratio in the included studies. Because the relative difference between the lower limit of these ranges is $> 10\%$, this difference is considered clinically relevant.

Specificity

The specificity of the lactate test was reported in the systematic review of Huy (2010) and the studies of Buch (2018) and Giulieri (2015). The specificity of the lactate test ranges between 89.3% and 100%, while the sensitivity of the glucose ratio ranges between 87.0% and 100% (Table 1.1). This indicates that the lactate test has a superior sensitivity compared to the glucose ratio. Because the relative difference between the lower limit of these ranges is $< 10\%$, this difference is considered not clinically relevant. This indicates that the lactate test has a similar specificity compared to the glucose ratio.

PPV

The PPV of the lactate test was reported in the systematic review of Huy (2010) and the studies of Buch (2018) and Giulieri (2015). The PPV of the lactate test ranges between 64.0% and 100%, while the PPV of the glucose ratio ranges between 61.5% and 100% (Table 1.1). This indicates that the lactate test has a superior PPV compared to the glucose ratio in the included studies. Because the relative difference between the lower limit of these ranges is $< 10\%$, this difference is considered not clinically relevant.

NPV

The NPV of the lactate test was reported in the systematic review of Huy (2010) and the studies of Buch (2018) and Giulieri (2015). The NPV of the lactate test ranges between 96.6% and 100%, while the NPV of the glucose ratio ranges between 78.8% and 97.5% (Table 1.1). This indicates that the lactate test has a superior NPV compared to the glucose ratio in the included studies. Because the relative difference between the lower limit of these ranges is $> 10\%$, this difference is considered clinically relevant.

Lactate versus protein concentration (CSF)-test characteristics in included studies

Sensitivity

The sensitivity of the lactate test was reported in the systematic review of Huy (2010) and the studies of Buch (2018) and Giulieri (2015). The sensitivity of the lactate test ranges between 87.5% and 100%, while the sensitivity of the protein concentration ranges between 72.7% and 100% (Table 1.1). Because the relative difference between the lower limit of these ranges is > 10%, this difference is considered clinically relevant.

Specificity

The specificity of the lactate test was reported in the systematic review of Huy (2010) and the studies of Buch (2018) and Giulieri (2015). The specificity of the lactate test ranges between 79.7% to 100%, while the specificity of the protein concentration ranges between 23.0% to 100% (Table 1.1). This indicates that the lactate test has a superior specificity compared to the protein concentration in the included studies. Because the relative difference between the lower limit of these ranges is > 10%, this difference is considered clinically relevant.

PPV

The PPV of the lactate test was reported in the systematic review of Huy (2010) and the studies of Buch (2018) and Giulieri (2015). The PPV of the lactate test ranges between 64.0% to 100%, while the PPV of the protein concentration ranges between 35.0% to 100% (Table 1.1). This indicates that the lactate test has a superior PPV compared to the protein concentration in the included studies. Because the relative difference between the lower limit of these ranges is > 10%, this difference is considered clinically relevant.

NPV

The NPV of the lactate test was reported in the systematic review of Huy (2010) and the studies of Buch (2018) and Giulieri (2015). The NPV of the lactate test ranges between 94.7% and 100%, while the NPV of the protein concentration ranges between 80.0% and 100% (Table 1.1). This indicates that the lactate test has a superior NPV compared to the protein concentration in the included studies. Because the relative difference between the lower limit of these ranges is > 10%, this difference is considered clinically relevant.

Lactate versus total number of leukocytes (CSF)-test characteristics in included studies

Sensitivity

The sensitivity of the lactate test was reported in the systematic review of Huy (2010) and the studies of Buch (2018), Giulieri (2015), and Sanaei Dashti (2017). The sensitivity of the lactate test ranges between 87.5% and 100%, while the sensitivity of the total number of leukocytes ranges between 62.5% and 98.0% (Table 1.1). This indicates that the lactate test has a superior sensitivity compared to the total number of leukocytes in the included studies. Because the relative difference between the lower limit of these ranges is >10%, this difference is considered clinically relevant.

Specificity

The specificity of the lactate test was reported in the systematic review of Huy (2010) and the studies of Buch (2018), Giulieri (2015), and Sanaei Dashti (2017). The specificity of the lactate test ranges between 78.6% and 100%, while the specificity of the total number of leukocytes ranges between 11.0% and 100% (Table 1.1).

This indicates that the lactate test has a superior specificity compared to the total number of leukocytes in the included studies. Because the relative difference between the lower limit of these ranges is > 10%, this difference is considered clinically relevant.

PPV

The PPV of the lactate test was reported in the systematic review of Huy (2010) and the studies of Buch (2018), Giulieri (2015), and Sanaei Dashti (2017). The PPV of the lactate test ranges between 72.0% and 100%, while the PPV of the total number of leukocytes ranges between 31.0% and 100% (Table 1.1). This indicates that the lactate test has a superior PPV compared to the total number of leukocytes in the included studies. Because the relative difference between the lower limit of these ranges is > 10%, this difference is considered clinically relevant.

NPV

The NPV of the lactate test was reported in the systematic review of Huy (2010) and the studies of Buch (2018), Giulieri (2015), and Sanaei Dashti (2017). The NPV of the lactate test ranges between 91.7% and 100%, while the NPV of the total number of leukocytes ranges between 76.5% and 96.3% (Table 1.1). This indicates that the lactate test has a superior NPV compared to the total number of leukocytes in the included studies. Because the relative difference between the lower limit of these ranges is > 10%, this difference is considered clinically relevant.

Addition of the lactate test to the conventional markers

None of the studies reported the diagnostic accuracy of the lactate marker in addition to the conventional markers compared to the conventional markers alone.

Table 1 The diagnostic accuracy of the studies that included a comparison with one of the conventional markers

Study	Population	Prevalence BM (%)	Conventional Marker	Conventional marker assay					Lactate assay results	
				Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Cut-off	Sensitivity (%)
Shaltout (Huy, 2010)	Children (n=23)	60.9	Glucose (CSF)	NR	62.5	97.6	90.9	87.2	3.0 mmol/L	87.5
Donald (Huy, 2010)	Children (n=66)	65.2		NR	68.8	97.1	94.3	81.7	2.85 mmol/L	93.8
Ponka (Huy, 2010)	Child/adult (n=38)	28.9		NR	50.0	100	100	84.4	3.0 mmol/L	90.9
Briem (Huy, 2010)	Child/adult (n=147)	30.6		NR	56.6	100	100	89.4	3.5 mmol/L	100

Lanningan (Huy, 2010)	Adult (n=28)	50.0		NR	84.6	71.4	73.3	83.3	3.89 mmol/L	92.9
Total	Child/adult (n=385)	27 - 65			50 – 85	71 - 100	73 - 100	82 – 89		88 – 100
Genton (Huy, 2010)	Adult (n=47)	40.4	Glucose ratio (CSF/plasma)	NR	91.3	100	100	93.1	4.2 mmol/L	96.0
Nelson (Huy, 2010)	Children (n=39)	28.2		NR	58.8	100	100	78.8	2.4 mmol/L	100
Briem (Huy, 2010)	Child/adult (n=147)	30.6		NR	75.5	99.5	97.0	93.6	3.5 mmol/L	100
Berg (Huy, 2010)	Child/adult (n=139)	12.9		NR	88.9	88.6	61.5	97.5	3.0 mmol/L	88.9
Buch (2018)	Adult (n=176)	29.0		0.4	89.0	87.0	74.0	95.0	3.5 mmol/L	96.0
Giulieri (2015)	Adult (n=45)	40.0		0.35	92.0	100	100	96.0	3.5 mmol/L	100
Total	Child/adult (n=593)	13 - 40			59 - 92	87 - 100	74 – 100	79 – 98		89 – 100
Genton (Huy, 2010)	Adult (n=47)	40.4	Protein concentration (CSF)	NR	85.7	100	100	89.3	4.2 mmol/L	96.0
Shaltout (Huy, 2010)	Children (n=23)	60.9		NR	81.3	100	100	93.3	3.0 mmol/L	87.5
Donald (Huy, 2010)	Children (n=66)	65.2		NR	81.3	98.6	97.5	86.1	2.85 mmol/L	93.8
Vanprapar (Huy, 2010)	Children (n=40)	55.0		NR	72.7	100	100	80.0	3.89 mmol/L	92.3

Ponka (Huy, 2010)	Child/adult (n=38)	28.9
Briem (Huy, 2010)	Child/adult (n=147)	30.6
Berg (Huy, 2010)	Child/adult (n=139)	12.9
Buch (2018)	Adult (n=176)	29.0
Giulieri (2015)	Adult (n=45)	40.0
Total	Child/adult (n=804)	13 - 65
Genton (Huy, 2010)	Adult (n=47)	40.4
Shaltout (Huy, 2010)	Children (n=23)	60.9
Nelson (Huy, 2010)	Children (n=39)	28.2
Ponka (Huy, 2010)	Child/adult (n=38)	28.9
Lanningan (Huy, 2010)	Adult (n=28)	50.0
Buch (2018)	Adult (n=176)	29.0
Giulieri (2015)	Adult (n=45)	40.0
Sanaei Dashti (2017)	Children (n=50)	24.0

Leukocytes (CSF total number)

NR	90.9	59.3	47.6	94.1	3.0 mmol/L	90.9
NR	82.0	96.3	85.4	95.3	3.5 mmol/L	100
NR	73.3	86.3	44.0	95.7	3.0 mmol/L	88.9
450 mg/L	100	23.0	35.0	100	3.5 mmol/L	96.0
1934 mg/L	88.0	100	100	93.0	3.5 mmol/L	100
	73 – 100	23 – 100	35 – 100	80 – 100		88 – 100
NR	66.7	100	100	76.5	4.2 mmol/L	96.0
NR	62.5	95.1	83.3	86.7	3.0 mmol/L	87.5
NR	94.4	96.3	94.4	96.3	2.4 mmol/L	100
NR	63.6	92.6	77.8	86.2	3.0 mmol/L	90.9
NR	85.7	85.7	85.7	85.7	3.89 mmol/L	92.9
15 x10 ⁶ /L	98.0	11.0	31.0	93	3.5 mmol/L	96.0
388 cells/μl	81.0	92.0	75.0	96.0	3.5 mmol/L	100
390 cells/μl	81.0	59.2	37.0	91.3	30.2 mg/dL	96.2

Total	Child/adult (n=529)	24 – 61		63 – 98	11 – 100	31 – 100	77 – 96		88 – 100
-------	------------------------	---------	--	---------	----------	----------------	------------	--	----------

BM = community-acquired bacterial meningitis, NR = not reported

Procalcitonin

Comparison: procalcitonin versus conventional markers.

The diagnostic accuracy of procalcitonin versus conventional markers (glucose, glucose ratio, protein concentration and total number of leukocytes) is reported in two studies (Reshi, 2017; Sanaei Dashti, 2017). Reshi (2017) reported glucose, glucose ratio, protein concentration and total number of leukocytes in neonates. Sanaei Dashti (2012) reported total number of leukocytes in children.

The diagnostic accuracy in patients > 1 month old was not reported separately.

Glucose (CSF)

Sensitivity

The sensitivity of the procalcitonin test was 92.0%, and the sensitivity of the glucose test was 96.8% in neonates (Reshi, 2017; Table 1.2). This indicates that the procalcitonin test has an inferior sensitivity compared to the glucose test in neonates in the included studies. Because the relative difference between the tests is < 10%, this difference is considered not clinically relevant.

Specificity

The specificity of the procalcitonin test was 87.1%, and the specificity of glucose 85.3% in neonates (Reshi, 2017; Table 1.2). This indicates that the procalcitonin test has a superior specificity compared to the glucose test in neonates in the included studies. Because the relative difference between the tests is < 10%, this difference is considered not clinically relevant.

PPV

The PPV of the procalcitonin test was 85.2%, and the PPV of glucose 89.1% in neonates (Reshi, 2017; Table 1.2). This indicates that the procalcitonin test has an inferior PPV compared to the glucose test in neonates in the included studies. Because the relative difference between the tests is < 10%, this difference is considered not clinically relevant.

NPV

The NPV of the procalcitonin test was 93.1%, and the NPV of glucose 95.5% in neonates (Reshi, 2017; Table 1.2). This indicates that the procalcitonin test has an inferior NPV compared to the glucose test in neonates in the included studies. Because the relative difference between the tests is < 10%, this difference is considered not clinically relevant.

Glucose ratio (CSF/plasma)

Sensitivity

The sensitivity of the procalcitonin test was 92.0%, and the sensitivity of the glucose ratio was 90.3% in

neonates (Reshi, 2017; Table 1.2). This indicates that the procalcitonin test has a superior sensitivity compared to the glucose ratio in neonates in the included studies. Because the relative difference between the tests is < 10%, this difference is considered not clinically relevant.

Specificity

The specificity of the procalcitonin test was 87.1%, and the specificity of the glucose ratio was 92.0% in neonates (Reshi, 2017; Table 1.2). This indicates that the procalcitonin test has an inferior specificity compared to the glucose ratio in neonates in the included studies. Because the relative difference between the tests is < 10%, this difference is considered not clinically relevant.

PPV

The PPV of the procalcitonin test was 85.2%, and the PPV of the glucose ratio was 93.3% in neonates (Reshi, 2017; Table 1.2). This indicates that the procalcitonin test has an inferior PPV compared to the glucose ratio in neonates in the included studies. Because the relative difference between the tests is < 10%, this difference is considered not clinically relevant.

NPV

The NPV of the procalcitonin test was 93.1%, and the NPV of the glucose ratio was 88.5% (Reshi, 2017; Table 1.2) in neonates. This indicates that the procalcitonin test has a superior NPV compared to the glucose ratio in neonates in the included studies. Because the relative difference between the tests is < 10%, this difference is considered not clinically relevant.

Protein concentration (CSF)

Sensitivity

The sensitivity of the procalcitonin test was 92.0%, and the sensitivity of the protein concentration was 72.0% in neonates (Reshi, 2017; Table 1.2). This indicates that the procalcitonin test has a superior sensitivity compared to the protein concentration in neonates in the included studies. Because the relative difference between the tests is > 10%, this difference is considered clinically relevant.

Specificity

The specificity of the procalcitonin test was 87.1%, and the specificity of the protein concentration was 87.0% in neonates (Reshi, 2017; Table 1.2). This indicates that the procalcitonin test has a similar specificity compared to the protein concentration in neonates in the included studies.

PPV

The PPV of the procalcitonin test was 85.2%, and the PPV of the protein concentration was 87.0% in neonates (Reshi, 2017; Table 1.2). This indicates that the procalcitonin test has an inferior PPV compared to the protein concentration in the included studies. Because the relative difference between the tests is < 10%, this difference is considered not clinically relevant.

NPV

The NPV of the procalcitonin test was 93.1%, and the NPV of the protein concentration was 79.4% in neonates (Reshi, 2017; Table 1.2). This indicates that the procalcitonin test has a superior NPV compared to

the protein concentration in neonates in the included studies. Because the relative difference between the tests is $> 10\%$, this difference is considered clinically relevant.

Total number of leukocytes (CSF)

Sensitivity

The sensitivity of the procalcitonin test was 92.0%, and the sensitivity of the total number of leukocytes was 98.7% in neonates (Reshi, 2017; Table 1.2). This indicates that the procalcitonin test has an inferior sensitivity compared to the total number of leukocytes in neonates in the included studies. Because the relative difference between the tests is $< 10\%$, this difference is considered not clinically relevant.

The sensitivity of the procalcitonin test was 75.0%, and the sensitivity of the total number of leukocytes was 81.0% in children (Sanaei Dashti, 2017; Table 1.2). This indicates that the procalcitonin test has an inferior sensitivity compared to the total number of leukocytes in children in the included studies. Because the relative difference between the tests is $< 10\%$, this difference is considered not clinically relevant.

Specificity

The specificity of the procalcitonin test was 87.1%, and the specificity of the total number of leukocytes was 87.1% in neonates (Reshi, 2017; Table 1.2). This indicates that the procalcitonin test has a similar specificity compared to the total number of leukocytes in neonates in the included studies.

The specificity of the procalcitonin test was 47.4%, and the specificity of the total number of leukocytes was 59.2% in children (Sanaei Dashti, 2017; Table 1.2). This indicates that the procalcitonin test has an inferior specificity compared to the total number of leukocytes in children in the included studies. Because the relative difference between the tests is $> 10\%$, this difference is considered clinically relevant.

PPV

The PPV of the procalcitonin test was 85.2%, and the PPV of the total number of leukocytes was 86.0% in neonates (Reshi, 2017; Table 1.2). This indicates that the procalcitonin test has a similar PPV compared to the total number of leukocytes in neonates in the included studies.

The PPV of the procalcitonin test was 31.0%, and the PPV of the total number of leukocytes was 37.0% in children (Sanaei Dashti, 2017; Table 1.2). This indicates that the procalcitonin test has an inferior PPV compared to the total number of leukocytes in children in the included studies. Because the relative difference between the tests is $> 10\%$, this difference is considered clinically relevant.

NPV

The NPV of the procalcitonin test was 93.1%, and the NPV of the total number of leukocytes was 98.8% in neonates (Reshi, 2017; Table 1.2). This indicates that the procalcitonin test has an inferior NPV compared to the total number of leukocytes in neonates in the included studies. Because the relative difference between the tests is $< 10\%$, this difference is considered not clinically relevant.

The NPV of the procalcitonin test in children was 85.7%, and the NPV of the total number of leukocytes was 91.3% (Sanaei Dashti, 2017; Table 1.2). This indicates that the procalcitonin test has an inferior NPV compared

to the total number of leukocytes in children in the included studies. Because the relative difference between the tests is < 10%, this difference is considered not clinically relevant.

Addition of procalcitonin to the conventional markers

None of the studies reported the diagnostic accuracy of the procalcitonin marker in addition to the conventional markers compared to the conventional markers alone.

Table 2 The diagnostic accuracy of the studies that included a comparison with one of the conventional markers

Study	Population	Prevalence BM (%)	Conventional Marker	Conventional marker assay					Procalcitonin assay re:		
				Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Cut-off	Sensitivity (%)	Spec (%)
Reshi (2017)	Neonates (n=168)	44.6	Glucose (CSF)	45 mg/dL	96.8	85.3	89.1	95.5	33.0 ng/dL	92.0	87.1
Reshi (2017)	Neonates (n=168)	44.6	Glucose ratio (CSF/plasma)	0.4	90.3	92.0	93.3	88.5	33.0 ng/dL	92.0	87.1
Reshi (2017)	Neonates (n=168)	44.6	Protein concentration (CSF)	102 mg/dL	72.0	87.0	82.0	79.4	33.0 ng/dL	92.0	87.1
Reshi (2017)	Neonates (n=168)	44.6	Total number of leukocytes (CSF)	5 cells/ μ l	98.7	87.1	86.0	98.8	33.0 ng/dL	92.0	87.1
Sanaei Dashti (2017)	Children (n=50)	24.0		390 cells/ μ l	81.0	59.2	37.0	91.3	41.2 ng/dL	75.0	47.4
Total	Neonates + children (n=218)	24 – 45			81 – 99	59 – 87	37 – 86	91 – 99		75 – 92	47 –

BM = community acquired bacterial meningitis

Level of evidence of the literature

Lactate versus conventional markers

Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, PPV and NPV)

Because diagnostic accuracy studies were included, the level of evidence regarding the diagnostic accuracy started 'high'. The level of evidence was downgraded by two levels because of the heterogeneity in diagnostic threshold levels (risk of bias, 1 level), and because of a low number of included patients (imprecision, 1 level). The level of evidence was therefore graded 'low'.

Lactate in addition to conventional markers

Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, PPV and NPV)

Because none of the studies compared the diagnostic accuracy of the lactate test in addition to conventional markers with the diagnostic accuracy of conventional markers alone, the level of evidence could not be assessed.

Procalcitonin versus conventional markers (neonates)

Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, PPV and NPV)

Because diagnostic accuracy studies were included, the level of evidence regarding diagnostic accuracy started 'high'. The level of evidence was downgraded by two levels because of a low number of included patients (imprecision, 1 level) and because of problems related to applicability as only children were included (bias due to indirectness, 1 level). The level of evidence was therefore graded 'low'.

Procalcitonin versus conventional markers (patients > 1 month old)

Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, PPV and NPV)

Because diagnostic accuracy studies were included, the level of evidence regarding the diagnostic accuracy started 'high'. The level of evidence was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias, 1 level), a low number of included patients (imprecision, 1 level) and because of problems related to applicability as only children were included (bias due to indirectness, 1 level). The level of evidence was therefore graded 'very low'.

Procalcitonin in addition to conventional markers

Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, PPV and NPV)

Because none of the studies compared the diagnostic accuracy of the procalcitonin test in addition to conventional markers with the diagnostic accuracy of conventional markers alone, the level of evidence could not be assessed.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the diagnostic accuracy of lactate and procalcitonin in cerebrospinal fluid (CSF) to distinguish bacterial meningitis from aseptic meningitis in patients with suspected community acquired bacterial meningitis?

- P:** patients (neonates and patients > 1 month old) with a suspicion of community acquired bacterial meningitis;
- I:** lactate and procalcitonin in CSF, preferably added to the comparison tests;
- C:** CSF number of leukocytes, CSF glucose, CSF/plasma: glucose ratio, CSF protein;
- R:** positive CSF culture, PCR, Gram stain or antigen test OR a combination of CSF pleiocytosis with a positive blood culture;
- O:** diagnostic accuracy for bacterial meningitis (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value).

Relevant outcome measures

The guideline development group considered the sensitivity and negative predictive value as critical outcome measures for decision making; and specificity and positive predictive value as important outcome measures for decision making.

The working group defined a relative difference of 10% as a minimal clinically (patient) important difference regarding the sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value. An absolute difference of < 1% is defined as a similar effect.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from January 1st, 2010, until March 3rd, 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 782 hits. Studies were selected based on the following criteria: randomized controlled trials, comparative observational studies, or systematic reviews on the diagnostic accuracy of biochemical tests in CSF (lactate and procalcitonin) in patients with suspected community acquired bacterial meningitis. In total, 24 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 19 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 5 studies were included.

Results

In total, 5 studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-07-2022

Laatst geautoriseerd : 08-07-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Buch, K., Bodilsen, J., Knudsen, A., Larsen, L., Helweg-Larsen, J., Storgaard, M., Brandt, C., Wiese, L., Østergaard, C., Nielsen, H., Lebech, A. M., & Danish Study Group for Infections in the Brain (2018). Cerebrospinal fluid lactate as a marker to differentiate between community-acquired acute bacterial meningitis and aseptic meningitis/encephalitis in adults: a Danish prospective observational cohort study. Infectious diseases (London, England), 50(7), 514–521. <https://doi.org/10.1080/23744235.2018.1441539>.
- Giulieri, S., Chapuis-Taillard, C., Jaton, K., Cometta, A., Chuard, C., Hugli, O., Du Pasquier, R., Bille, J., Meylan, P., Manuel, O., & Marchetti, O. (2015). CSF lactate for accurate diagnosis of community-acquired bacterial meningitis. European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology, 34(10), 2049–2055. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2450-6>.
- Huy, N. T., Thao, N. T., Diep, D. T., Kikuchi, M., Zamora, J., & Hirayama, K. (2010). Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis. Critical care (London, England), 14(6), R240. <https://doi.org/10.1186/cc9395>.
- Reshi, Z., Nazir, M., Wani, W., Malik, M., Iqbal, J., & Wajid, S. (2017). Cerebrospinal fluid procalcitonin as a biomarker of bacterial meningitis in neonates. Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association, 37(8), 927–931. <https://doi.org/10.1038/jp.2017.73>.
- Sanaei Dashti, A., Alizadeh, S., Karimi, A., Khalifeh, M., & Shoja, S. A. (2017). Diagnostic value of lactate, procalcitonin, ferritin, serum-C-reactive protein, and other biomarkers in bacterial and viral meningitis: A cross-sectional study. Medicine, 96(35), e7637. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007637>.
- Santotoribio, J. D., Cuadros-Muñoz, J. F., & García-Casares, N. (2018). Comparison of C

Reactive Protein and Procalcitonin Levels in Cerebrospinal Fluid and Serum to Differentiate Bacterial from Viral Meningitis. *Annals of clinical and laboratory science*, 48(4), 506–510.

Shokrollahi, M. R., Shabanzadeh, K., Noorbakhsh, S., Tabatabaei, A., Movahedi, Z., & Shamshiri, A. R. (2018). Diagnostic Value of CRP, Procalcitonin, and Ferritin Levels in Cerebrospinal Fluid of Children with Meningitis. *Central nervous system agents in medicinal chemistry*, 18(1), 58–62. <https://doi.org/10.2174/1871524916666160302103223>.

Wei, T. T., Hu, Z. D., Qin, B. D., Ma, N., Tang, Q. Q., Wang, L. L., Zhou, L., & Zhong, R. Q. (2016). Diagnostic Accuracy of Procalcitonin in Bacterial Meningitis Versus Nonbacterial Meningitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*, 95(11), e3079. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003079>.

Zhang, L., Ma, L., Zhou, X., Meng, J., Wen, J., Huang, R., Gao, T., Xu, L., & Zhu, L. (2019). Diagnostic Value of Procalcitonin for Bacterial Meningitis in Children: A Comparison Analysis Between Serum and Cerebrospinal Fluid Procalcitonin Levels. *Clinical pediatrics*, 58(2), 159–165. <https://doi.org/10.1177/0009922818809477>.

Indicaties voor een CT-scan voorafgaand aan een lumbaalpunctie bij diagnostiek van bacteriële meningitis

Uitgangsvraag

Wat zijn indicaties voor een CT-scan voorafgaand aan een lumbaalpunctie bij diagnostiek van bacteriële meningitis?

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat een CT-scan voorafgaand aan een lumbaalpunctie in de meeste gevallen geen aanvullende informatie geeft naast de klinische symptomen en ook niet routinematig moet worden verricht.

Een CT-hersenen is geïndiceerd vóór het verrichten van een lumbaalpunctie bij kinderen en volwassenen met de verdenking (bacteriële) meningitis en focale neurologische uitval (exclusief hersenzenuwuitval), insulten, papiloedeem, gedaald bewustzijn (Glasgow Coma Scale Score <10) of een ernstige immunodeficiëntie.

Indien funduscopie niet mogelijk is, is dit geen indicatie om een CT scan te verrichten vóór de lumbaalpunctie.

Als een CT-hersenen geïndiceerd is vóór uitvoering van de lumbaalpunctie moet direct (voorafgaande aan de scan) gestart worden met empirische antibiotische therapie en indien geïndiceerd dexamethason.

Overwegingen

Belangrijk is dat de behandeling met antibiotica (en dexamethason indien geïndiceerd) bij verdenking op bacteriële meningitis geen vertraging op mag lopen door beeldvorming. Uit een retrospectieve studie bij 123 patiënten bleek dat beeldvorming van de hersenen een belangrijke oorzaak kan zijn van vertraging in het toedienen van de behandeling (Proulx et al, 2005). De kans op overlijden bleek recht evenredig met de duur tot toediening van de antibiotica (Proulx et al, 2005). Een retrospectieve studie onder 187 patiënten in Denemarken liet eveneens zien dat de duur tot starten van de antibiotica was geassocieerd met een slechte uitkomst (Køster-Ramussen et al, 2008).

Onderbouwing

Achtergrond

Sinds jaren wordt er gediscussieerd over een causaal verband tussen het verrichten van een lumbaalpunctie en het ontstaan van cerebrale herniatie (Fitch & Van de Beek, 2007). Bij cerebrale herniatie, ook wel inklemming genoemd, worden vitale delen van de hersenen verdrukt. Cerebrale herniatie kan optreden door toename van al bestaande hersenverplaatsing door drukverandering na het afnemen van liquor cerebrospinalis. Hersenverplaatsing kan worden uitgesloten vóór het verrichten van een lumbaalpunctie met

beeldvormend onderzoek van de hersenen (een CT of MRI). Vanwege het acute karakter van de ziekte wordt er in de acute situatie bij patiënten met de verdenking op een bacteriële meningitis een CT-hersenen verricht (Fitch & Van de Beek, 2007).

Bij kinderen met een verdenking op een bacteriële meningitis zijn de indicaties voor het verrichten van een lumbaalpunctie (nog) minder goed onderzocht in vergelijking met volwassen patiënten en zijn er contra-indicaties opgesteld op basis van consensus en meningen van experts. Deze zijn dezelfde als voor de volwassen populatie.

Conclusies

Niveau 4	Bij een klein percentage van de patiënten met een verdenking op bacteriële meningitis zijn er tekenen van hersenverplaatsing op beeldvorming van de hersenen. De kans op hersenverplaatsing is groter bij patiënten met focale neurologische uitval (exclusief hersenzenuwuitval), insulten, papiloedeem, gedaald bewustzijn (GCS<10) of ernstige immunodeficiëntie. <i>D Van Crevel et al, 2002; Van de Beek et al, 2006; Fitch & Van de Beek, 2007</i>
-----------------	---

Samenvatting literatuur

Slechts bij een klein aantal patiënten met verdenking op bacteriële meningitis is er een ruimte-innemend proces met substantiële hersenverplaatsing. Uit een prospectieve studie onder 301 volwassen patiënten met verdenking bacteriële meningitis werd bij 235 patiënten (78%) een CT scan verricht: slechts bij 13 patiënten (5%) was er sprake van een ruimte-innemend proces (Hasbun et al, 2001). Bij 7 (3%) van deze patiënten kon alsnog een lumbaalpunctie plaatsvinden omdat de massawerking slechts gering was. Uit deze studie bleek dat met een aantal klinische criteria patiënten geïdentificeerd konden worden die een zeer lage kans hadden op het hebben van een ruimte innemend proces op de CT. Gebaseerd op de resultaten van deze studie, gecombineerd met pathofysiologisch denken, zijn criteria opgesteld wanneer beeldvorming van de hersenen geïndiceerd is vóór een lumbaalpunctie bij verdenking op bacteriële meningitis. (Tabel 3; Kneen et al, 2002; Van Crevel et al, 2002; Van de Beek et al, 2006) Indien funduscopie niet mogelijk is, is dit geen indicatie om een CT scan te verrichten vóór de lumbaalpunctie.

Tabel 3. Indicaties voor CT-hersenen vóór lumbaalpunctie bij verdenking op bacteriële meningitis

1. Focale neurologische uitval, exclusief hersenzenuwuitval
2. Insulten
3. Papiloedeem
4. Gedaald bewustzijn (GCS<10)
5. Ernstige immunodeficiëntie

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-04-2013

Laatst geautoriseerd : 03-04-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Beek, D. van de, Gans, J. de, Tunkel, A.R., Wijdicks, E.F. (2006). Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med.*, 354 (1), 44-53.
- Crevel, H. van, Hijdra, A., Gans, J. de (2002). Lumbar puncture and the risk of herniation: when should we first perform CT?. *J Neurol.*, 249 (2), 129-.
- Fitch, M.T. & Beek, D. van de (2007). Emergency diagnosis and treatment of adult meningitis. *Lancet Infect Dis.*, 7 (3), 191-200.
- Hasbun, R., Abrahams, J., Jekel, J., Quagliarello, V.J. (2001). Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med.*, 345 (24), 1727-33.
- Kneen, R., Solomon, T., Appleton, R. (2002). The role of lumbar puncture in children with suspected central nervous system infection. *BMC Pediatr.*, 2, 8-.
- Køster-Rasmussen, R., Korshin, A., Meyer, C.N. (2008). Antibiotic treatment delay and outcome in acute bacterial meningitis. *J Infect.*, 57 (6), 449-54.
- Proulx, N., Fréchette, D., Toye, B., Chan, J., Kravcik, S. (2005). Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *QJM.*, 98 (4), 291-8.

Contra-indicaties voor het verrichten van een lumbaalpunctie bij diagnostiek van bacteriële meningitis

Uitgangsvraag

Wat zijn contra-indicaties voor het verrichten van een lumbaalpunctie bij diagnostiek van bacteriële meningitis?

Aanbeveling

Bij patiënten met hersenverplaatsing op de CT-scan, stollingsstoornissen, locale huidinfectie op de rug of septische shock met diffuse intravasale stolling moet afgezien worden van een lumbaalpunctie en gestart worden met empirische antibiotische therapie en – indien geïndiceerd - dexamethason (zie modules over de behandeling van bacteriële meningitis).

Overwegingen

Zoals in de module over contra-indicaties (zie menu links) besproken, is verplaatsing van hersenstructuren een contra-indicatie voor het doen van een lumbaalpunctie vanwege het gevaar op inklemming. Dit is echter niet absoluut en per patiënt moet worden afgewogen of de mate van hersenverplaatsing een lumbaalpunctie verhindert.

Een andere complicatie van een lumbaalpunctie is een nabloeding met als mogelijk gevolg een cauda equina syndroom. Hierom zijn het gebruik van orale of intraveneuze middelen voor antistolling (o.a. acenocoumarol, fenprocoumon, heparine, hoge dosering fraxiparine) of klinische aanwijzingen voor stollingsstoornissen, zoals petechiën of purpura, een absolute contra-indicatie. Tevens is septische shock welke gepaard gaat met diffuse intravasale stolling een contra-indicatie vanwege het risico op nabloeden. Na correctie van de stolling is een lumbaalpunctie niet meer gecontraïndiceerd.

Tenslotte is een lokale huidinfectie op de rug een contra-indicatie aangezien hierbij bacteriën geïntroduceerd kunnen worden in het spinale kanaal.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 4	Bij patiënten met substantiële hersenverplaatsing op de CT-scan, stollingsstoornissen, locale huidinfectie op de rug of septische shock is een lumbaalpunctie gecontraïndiceerd. <i>D Van de Beek et al, 2006</i>
-----------------	--

Samenvatting literatuur

Er zijn geen cohortonderzoeken gedaan naar de risico's van lumbaalpuncties bij patiënten met verdenking bacteriële meningitis. Op basis van expert opinion zijn een aantal risicofactoren voor complicaties vastgesteld die als basis gelden voor de aanbeveling in deze richtlijn (Van de Beek et al, 2006).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-04-2013

Laatst geautoriseerd : 03-04-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Beek, D. van de, Gans, J. de, Tunkel, A.R., Wijdicks, E.F. (2006). Community-acquired bacterial meningitis in adults. . N Engl J Med, 354, 44-53.

Overig laboratoriumonderzoek relevant voor het diagnosticeren van bacteriële meningitis

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van overig laboratoriumonderzoek relevant voor het diagnosticeren van bacteriële meningitis?

Aanbeveling

Serummarkers van ontsteking (CRP en procalcitonine) kunnen bijdragen aan de differentiatie tussen virale en bacteriële meningitis. Echter, omdat hiermee de diagnose bacteriële meningitis niet betrouwbaar gesteld kan worden is er geen indicatie om deze testen bij iedere patiënt te verrichten.

Bloedkweken dienen bij alle patiënten met verdenking op bacteriële meningitis te worden verricht voor de eerste dosis antibiotica gegeven wordt.

Een Grampreparaat en een kweek van een gebiopteerde huidafwijking bij bacteriële meningitis hebben een (geringe) aanvullende diagnostische waarde, en moeten in het bijzonder verricht worden bij patiënten bij wie een lumbaalpunctie gecontraïndiceerd is.

Latex-agglutinatietesten van urine ter detectie van meningokokken hebben geen meerwaarde in de diagnostiek van bacteriële meningitis en worden niet geadviseerd.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 2	Het is aangetoond dat bij kinderen met meningitis het CRP en procalcitonine in het bloed geassocieerd is met een bacteriële infectie. De diagnose bacteriële meningitis kan hiermee niet betrouwbaar gesteld worden. <i>B Sormunen et al, 1999; Dubos et al, 2008</i>
Niveau 1	Het is aangetoond dat bij volwassenen en kinderen met bacteriële meningitis een bloedkweek nut heeft om de bacterie te isoleren. De opbrengst van bloedkweken bij kinderen met bacteriële meningitis neemt af als er voorbehandeld is met antibiotica. <i>A2 Heckenberg et al, 2008; Weisfelt et al, 2006; Sigurdardottir et al, 1997; Nigrovic et al, 2008; Pedersen et al, 2010; Auburtin et al, 2002; Bruyn et al, 1989; Ostergard et al, 2005; Stanek & Mufson, 1999; Chao et al, 2008; McIntyre et al, 2005; Ardit et al, 1998; Nigrovic et al, 2008; Bronska et al, 2005; Hoen et al, 1993</i>

Niveau 1	Het is aangetoond dat bij patiënten met verdenking op meningokokkenmeningitis een Grampreparaat van gebiopteerde huidlaesies (petechiën) een additionele diagnostischewaarde heeft, met name als er geen lumbaalpunctie kan worden verricht. <i>A2 Arend et al, 2006; Levy et al, 2008</i> <i>B Van Deuren et al, 1993</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat het verrichten van een latex-agglutinatietest in de urine van patiënten met verdenking meningokokkenziekte geen toegevoegde waarde heeft vanwege het groot aantal foutpositieven. <i>A2 Hayden & Frenkel, 2000</i> <i>B Boyer et al, 1993; Clarke et al, 2001</i>

Samenvatting literatuur

Ontstekingsparameters in het bloed

In een retrospectieve studie bij 96 kinderen met bacteriële meningitis (bewezen met liquorkweek, Grampreparaat of PCR van liquor) en 102 kinderen met virale meningitis bleken een *C-reactive protein* (CRP) ≥ 20 mg/liter en een pro-calcitonine $\geq 0,5$ ng/ml een significante associatie met bacteriële meningitis te hebben (Dubos, 2008). De odds ratio voor het hebben van bacteriële meningitis bij deze afkappunten was 9,9 (95% confidence interval 4,8-20,8) voor CRP en 434 (95% confidence interval 57,0 - >1000) voor pro-calcitonine. Een tweede retrospectieve studie over de CRP bij 235 kinderen met bacteriële meningitis en 182 met virale meningitis liet een sensitiviteit van 93% en specificiteit van 100% zien voor de diagnose bacteriële meningitis als een afkappunt van 40 mg/liter werd gebruikt (Sormunen et al, 1999). Serummarkers van ontsteking (CRP en procaltitonine) kunnen bijdragen aan de differentiatie tussen virale en bacteriële meningitis. Echter, omdat hiermee de diagnose bacteriële meningitis niet gesteld kan worden is er geen indicatie om deze testen bij iedere patiënt te verrichten.

Bloedkweek

Bloedkweken zijn waardevol voor het detecteren van de bacterie en voor het testen van de gevoeligheid voor antibiotica als de liquorkweken negatief zijn of als het niet mogelijk is een lumbaalpunctie te doen (Brouwer et al, 2010). Hoe vaak de kweek positief is, is afhankelijk van de bacterie: bij *H. influenzae* meningitis is de gerapporteerde opbrengst 50-90%, bij pneumokokkenmeningitis 75%, en bij meningokokkenmeningitis 40% bij kinderen en 60% bij volwassenen (Hoen et al, 1993; Nigrovic et al, 2008; Pedersen et al, 2010; Sigurdardottir et al, 1997; Weisfelt et al, 2006; Auburtin et al, 2002; Bruyn et al, 1989; Ostergard et al, 2005; Stanek & Mufson, 1999; Chao et al, 2008; McIntyre et al, 2005; Arditi et al, 1998). Het effect van voorbehandeling met antibiotica is retrospectief onderzocht bij 245 kinderen met bacteriële meningitis, waarvan er 85 voorbehandeld waren (Nigrovic et al, 2008). Het aantal positieve bloedkweken was 66% in de

niet-behandelde groep ten opzicht van 48% in de voorbehandelde groep. Een prospectief onderzoek bij kinderen met meningokokkenmeningitis liet een daling van 46 naar 20% zien in opbrengst van de bloedkweken (Bronska et al, 2005).

Huidbiopt petechiën

Het verrichten van een Grampreparaat en kweek van een biopt van een huidafwijking bij patiënten met bacteriële meningitis kan vooral bij meningokokkenmeningitis bruikbaar zijn (Arend et al, 2006; Van Deuren et al, 1993; Levy et al, 2008). In een prospectieve analyse van 31 patiënten met meningokokkenmeningitis liet een Grampreparaat van een huidbiopt bij 5 van de 14 patiënten (36%) met een klinische diagnose meningitis de bacterie zien (Arend, 2006).

Bij één van deze patiënten was dit de enige microbiologische bevestiging van de meningokokkenziekte. Bij drie patiënten was een lumbaalpunctie gecontraïndiceerd en leverde het Grampreparaat van een huidbiopt de diagnose. In een retrospectieve analyse van 51 patiënten met meningokokkenziekte had het grampreparaat van het huidbiopt geen additionele waarde, maar kon hiermee de diagnose wel eerder worden gesteld bij patiënten bij wie geen lumbaalpunctie kon worden verricht (Van Deuren et al, 1993). In een Franse prospectieve studie van 1344 kinderen met meningokokkenmeningitis werd met behulp van een Grampreparaat van een huidbiopt bij 7 patiënten (0,5%) de diagnose gesteld. Voorbehandeling met antibiotica verminderde de waarde van het Grampreparaat en van de kweek van gebiopteerde huidlaesies niet (Arend et al, 2006; Van Deuren et al, 1993).

Latex-agglutinatietesten urine

Meningokokkenantigenen zouden in de urine gedetecteerd kunnen worden door middel van een latex-agglutinatietest. In een onderzoek bij 111 patiënten met verdenking op meningokokkenziekte met een positieve latex-agglutinatietest in de urine, bleek echter geen van deze patiënten ook echt een bewezen meningokokkeninfectie te hebben (Boyer et al, 1993).

Ook andere studies lieten zien dat er een groot aantal fout-positieve uitslagen was bij dit onderzoek (Boyer et al, 1993; Hayden & Frenkel, 2000; Clarke et al, 2001).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-04-2013

Laatst geautoriseerd : 03-04-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Arditi, M., Mason, E.O., Bradley, J.S. et al. (1998). Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use. *Pediatrics*, 102, 1087-.
- Arend, S.M., Lavrijsen, A.P., Kuijken, I. et al. (2006). Prospective controlled study of the diagnostic value of skin biopsy in patients with presumed meningococcal disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, 25, 643-649.
- Auburtin, M., Porcher, R., Bruneel, F. et al. (2002). Pneumococcal meningitis in the intensive care unit: prognostic factors of clinical outcome in a series of 80 cases. *Am J Respir Crit Care Med.*, 165, 713-7.
- Boyer, D., Gordon, R.C., Baker, T. (1993). Lack of clinical usefulness of a positive latex agglutination test for *Neisseria*

meningitidis/*Escherichia coli* antigens in the urine. *Pediatr Infect Dis J.*, 12, 779-780.

Bronska, E., Kalmusova, J., Dzipova, O. et al. (2006). Dynamics of PCR-based diagnosis in patients with invasive meningococcal disease. *Clin Microbiol Infect.*, 12, 137-.

Brouwer, M.C., Tunkel, A.R., Beek, D. van de (2010). Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev.*, 23, 467-92.

Bruyn, G.A., Kremer, H.P., Marie, S. de et al. (1989). Clinical evaluation of pneumococcal meningitis in adults over a twelve-year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, 1, 695-700.

Chao, Y.N., Chiu, N.C., Huang, F.Y. (2008). Clinical features and prognostic factors in childhood pneumococcal meningitis. *J Microbiol Immunol Infect.*, 41, 48-53.

Clarke, S.C., Reid, J., Thom, L. et al. (2001). Confirmation of meningococcal disease by urinary antigen testing. *Clin Microbiol Infect.*, 7, 565-567.

Deuren, M. van, Dijke, B.J. van, Koopman, R.J. et al. (1993). Rapid diagnosis of acute meningococcal infections by needle aspiration or biopsy of skin lesions. *BMJ.*, 306, 1229-.

Dubos, F., Korczowski, B., Aygun, D.A. et al. (2008). Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: a European multicenter case cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med.*, 162, 1157-.

Hayden, R.T. & Frenkel, L.D. (2000). More laboratory testing: greater cost but not necessarily better. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 19, 290-292.

Heckenberg, S.G., Gans, J. de, Brouwer, M.C. et al. (2008). Clinical features, outcome, and meningococcal genotype in 258 adults with meningococcal meningitis: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore).*, 87, 185-.

Hoen, B., Viel, J.F., Gerard, A. et al. (1993). Mortality in pneumococcal meningitis: a multivariate analysis of prognostic factors. *Eur J Med.*, 2, 28-32.

Levy, C., Taha, M.K., Weill, O.C. et al. (2008). Characteristics of meningococcal meningitis in children in France. *Arch Pediatr.*, 15, 105-110.

McIntyre, P.B., Macintyre, C.R., Gilmour, R. et al. (2005). A population based study of the impact of corticosteroid therapy and delayed diagnosis on the outcome of childhood pneumococcal meningitis. *Arch Dis Child.*, 90, 391-.

Nigrovic, L.E., Malley, R., Macias, C.G. et al. (2008). Effect of antibiotic pretreatment on cerebrospinal fluid profiles of children with bacterial meningitis. *Pediatrics.*, 122, 726-730.

Ostergaard, C., Konradsen, H.B., Samuelsson, S. (2005). Clinical presentation and prognostic factors of *Streptococcus pneumoniae* meningitis according to the focus of infection. *BMC Infect Dis.*, 5, 93-.

Pedersen, T.I., Howitz, M., Ostergaard, C. (2010). Clinical characteristics of *Haemophilus influenzae* meningitis in Denmark in the post-vaccination era. *Clin Microbiol Infect.*, 16, 439-46.

Sigurdardottir, B., Bjornsson, O.M., Jonsdottir, K.E. et al. (1997). Acute bacterial meningitis in adults: A 20-year overview. *Arch Intern Med.*, 157, 425-430.

Sormunen, P., Kallio, M.J., Kilpi, T., Peltola, H. (1999). C-reactive protein is useful in distinguishing Gram stain-negative bacterial meningitis from viral meningitis in children. *J Pediatr.*, 134, 725-.

Stanek, R.J. & Mufson, M.A. (1999). A 20-year epidemiological study of pneumococcal meningitis. *Clin Infect Dis.*, 28, 1265-.

Weisfelt, M., Beek, D. van de, Spanjaard, L. et al. (2006). Clinical features, complications, and outcome in adults with pneumococcal meningitis: a prospective case series. *Lancet Neurol.*, 5 (2), 123-9.

Diagnostiek bij verdenking bacteriële meningitis na een neurochirurgische ingreep (bijvoorbeeld craniotomie) of bij interne/ externe liquordrain

Uitgangsvraag

Kan bij een klinische verdenking op bacteriële meningitis na craniotomie of bij een interne/externe ventrikeldrain met behulp van individuele liquorpharmeters de diagnose bacteriële meningitis worden uitgesloten?

De uitgangsvraag heeft betrekking op de volgende testen:

- biochemisch (lactaat, leukocyten, glucose, totaal eiwit)
- microbiologisch (cito Gramkleuring)

Aanbeveling

Sluit bij klinische verdenking de diagnose bacteriële meningitis na craniotomie of bij een interne/externe ventrikeldrain niet uit op basis van individuele liquorpharmeters, maar wacht de liquorkweek af en start in afwachting van de kweekresultaten direct antibiotische behandeling.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek gedaan naar de waarde van liquorpharmeters voor het stellen van de diagnose meningitis na craniotomie of bij EVD, ELD of VPD. Hierbij werd, conform de IDSA-richtlijn, als gouden standaard beschouwd: een positieve liquorkweek al dan niet in combinatie met klinische symptomen en een pleiocytose in de liquor, en/of laag glucose in de liquor of een stijging in de het aantal leukocyten in de liquor. Om de juiste patiënten met meningitis bij een EVD, ELD of VPD of na een craniotomie te behandelen is het van belang onderscheid te maken tussen een bacteriële meningitis en aspecifieke liquorafwijkingen ten gevolge van de operatie en/of aanwezigheid van de EVD, ELD of VPD. In deze module zijn de volgende liquorpharmeters onderzocht: lactaat, aantal leukocyten en differentiatie, totaal-eiwitconcentratie, glucose en Gram-preparaat.

De literatuurstudie leverde vijf studies op die alle methodologische tekortkomingen hadden en daardoor een hoog risico op bias. Ten opzichte van de gouden standaard was er geen parameter die een sensitiviteit en/of negatief voorspellende waarde van $> 95\%$ haalde. Hierbij moet aangetekend worden dat deze testkarakteristieken slechts voor enkele studies beschikbaar waren. Er is geen bewijs gevonden dat één van de indextesten geschikt is om de diagnostische waarde van de liquorkweek te benaderen. Er zijn echter weinig studies gevonden waarin de biochemische of microbiologische bepalingen in de liquor liquor zijn onderzocht in vergelijking met de kweek op liquor. In de gevonden studies zijn slechts kleine groepen patiënten onderzocht en is er sprake geweest van selectiebias. Daarnaast kan de behandeling met antibiotica tot vertekening van de resultaten hebben geleid. De onderzochte populaties verschilden erg in leeftijd, van neonaten (Bajaj, 2012) en kinderen jonger dan 20 jaar (Roth, 2019) tot volwassenen (Lenski, 2017; Schade, 2006 en Zheng, 2020). Ook waren er verschillen in de reden waarom de patiënten verdacht werden van

bacteriële meningitis: na een neurochirurgische ingreep of vanwege een EVD, ELD of VPD. De overall bewijskracht is hierdoor zeer laag. In de besluitvorming gaan we daarom uit van de *expert opinion* van de werkgroepleden.

De gekozen liquorparameters lactaat, leukocytenaantal en -differentiatie, totaal eiwit concentratie, glucose en Grampreparaat hebben zeer waarschijnlijk wel waarde in de diagnostiek van meningitis na craniotomie of bij EVD, ELD of VPD maar zijn individueel niet sensitief genoeg voor het identificeren van patiënten die uiteindelijk een positieve kweek hebben. Of combinaties van parameters dat wel kunnen is niet af te leiden uit de geselecteerde studies. Naast de gekozen liquorparameters zijn nog enkele andere in de literatuur beschreven zoals de cytokines interleukine-1 β , interleukine-6, interleukine-8, tumor necrosis factor- α and transforming growth factor- β . Deze zijn in individuele studies gerapporteerd met methodologische tekortkomingen. Er is voor gekozen deze niet in de huidige module mee te nemen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Bacteriële meningitis na een craniotomie of bij een interne/externe ventrikeldrain is een ernstige complicatie bij een kwetsbare populatie met vaak al hersenschade op basis van bijvoorbeeld een hersenbloeding, hydrocephalus of trauma. Bacteriële meningitis bij deze patiënten vertraagt het herstel, leidt tot langdurigere ziekenhuisopname en eventueel nieuwe neurochirurgische ingrepen, zoals vervanging van een drain. Het is dus essentieel om meningitis bij deze patiënten vroeg te diagnosticeren en behandelen, maar ook om de diagnose te kunnen verwerpen om onnodige behandeling en verlenging van de opname te voorkomen. Momenteel is er sprake van overbehandeling omdat bij verdenking op een meningitis na craniotomie of bij een drain laagdrempelig wordt gestart met antibiotische behandeling totdat de resultaten van de liquorkweek bekend zijn. Indien deze negatief zijn en de patiënt stabiel is wordt de antibiotica weer gestaakt. Bij patiënten met een hoge klinische verdenking zal de antibioticakuur volledig worden afgemaakt (2 tot 3 weken) ondanks de negatieve kweken. De werkgroep is van mening dat er onvoldoende bewijs is om op basis van de bestudeerde literatuur van deze praktijk af te wijken, aangezien voor geen van de bestudeerde liquorparameters bewijs is gevonden dat deze voldoende gevoelig zijn om de liquorkweek te kunnen vervangen bij het voorspellen of uitsluiten van meningitis. Vanuit patiënten- en verzorgersperspectief is deze aanpak gericht op zo min mogelijk missen van de diagnose te prefereren boven het mogelijk missen van de diagnose.

Kosten (middelenbeslag)

Op basis van de literatuurstudie en conclusie van de werkgroep wordt de huidige praktijk niet veranderd en zijn er geen verschillen in kosten.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Op basis van de literatuurstudie en conclusie van de werkgroep wordt de huidige praktijk niet veranderd en zijn er geen verwachte problemen met aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Alhoewel lactaat, leukocytenaantal en -differentiatie, totaal-eiwitconcentratie, glucose en Grampreparaat van de liquor kunnen bijdragen aan de diagnose bacteriële meningitis na een craniotomie of bij een interne/externe ventrikeldrain, zijn de testkenmerken van de individuele parameters onvoldoende om de

diagnose aan te tonen of te verwerpen. Daarom moet bij patiënten met de verdenking op meningitis na een craniotomie of bij een interne/externe ventrikeldrain de uitslag van de liquorkweek worden afgewacht om meer zekerheid over de diagnose te krijgen. In afwachting van de kweekuitslagen wordt geadviseerd behandeling met antibiotica te starten. Bij negatieve kweken moet op basis van de individuele patiëntkenmerken een inschatting gemaakt worden of de antibiotica gestopt kan worden of de volledige kuur wordt afgemaakt. Er is gekozen voor een sterke aanbeveling ondanks zeer lage bewijskracht, aangezien het risico op het niet behandelen van een bacteriële meningitis na craniotomie of bij een interne/externe ventrikeldrain ernstige neurologische consequenties of reoperaties tot gevolg kan hebben.

Onderbouwing

Achtergrond

Bacteriële meningitis na een neurochirurgische ingreep, als complicatie van een externe ventrikeldrain (EVD) of externe lumbaal drain (ELD), of bij een ventriculoperitoneaal drain (VPD) is een lastige diagnose. De liquorkweek wordt als 'gouden standaard' gezien, maar de uitslag hiervan komt vaak pas na 48 uur. Ondanks dat vooraf aan neurochirurgische ingrepen preoperatieve antibioticaprofylaxe wordt gegeven, en ondanks de ontwikkelingen met antibiotica-gecoate drains, blijft dit probleem bestaan. Het knelpunt is met name dat er bij patiënten met een EVD, ELD of VPD of na een neurochirurgische ingreep, door onzekerheid over de diagnose, onnodig of juist te laat met antibiotica wordt gestart. Andere diagnostische testen in de liquor zouden als vervanging van de kweek kunnen worden ingezet, mits deze de accuratesse van de liquorkweek voldoende benaderen.

Er is echter veel onduidelijkheid over de waarde van verschillende diagnostische testen in liquor ten opzichte van de definitieve diagnose bacteriële meningitis.

Conclusies

Lactate

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about whether lactate in CSF is an appropriate measure to replace CSF culture in diagnosing patients with bacterial meningitis. <i>Sources: (Roth, 2019; Zheng, 2020)</i>
---------------------------	--

White blood cell count

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about whether white blood cell count in CSF is an appropriate measure to replace CSF culture in diagnosing patients with bacterial meningitis. <i>Sources: (Bajaj, 2010; Schade, 2006; Zheng, 2020)</i>
---------------------------	--

Neutrophil proportions

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about whether neutrophil proportions in CSF is an appropriate measure to replace CSF culture in diagnosing patients with bacterial meningitis. <i>Sources: (Bajaj, 2010; Lenski, 2017; Zheng, 2020)</i>
---------------------------	--

Lymphocyte proportions

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about whether lymphocyte proportions in CSF is an appropriate measure to replace CSF culture in diagnosing patients with bacterial meningitis. <i>Sources: (Bajaj, 2010)</i>
---------------------------	---

Monocyte proportions

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about whether monocyte proportions in CSF is an appropriate measure to replace CSF culture in diagnosing patients with bacterial meningitis. <i>Sources: (Bajaj, 2010)</i>
---------------------------	---

Eosinophil proportions

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about whether eosinophil proportions in CSF is an appropriate measure to replace CSF culture in diagnosing patients with bacterial meningitis. <i>Sources: (Bajaj, 2010)</i>
---------------------------	---

Glucose

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about whether CSF glucose is an appropriate measure to replace CSF culture in diagnosing patients with bacterial meningitis. <i>Sources: (Bajaj, 2010; Schade, 2006; Zheng, 2020)</i>
---------------------------	--

Total protein

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about whether CSF protein is an appropriate measure to replace CSF culture in diagnosing patients with bacterial meningitis. <i>Sources: (Bajaj, 2010; Schade, 2006; Zheng, 2020)</i>
---------------------------	--

Gram stain

Low GRADE	The evidence suggests that Gram stain is not an appropriate measure to replace CSF culture in diagnosing patients with bacterial meningitis. <i>Sources: (Schade, 2006)</i>
----------------------	---

Samenvatting literatuur

Description of studies

The study of Bajaj (2012) assessed the diagnostic value of CSF white blood cell (WBC) count, CSF neutrophil proportion, CSF lymphocyte proportion, CSF monocyte proportion, CSF eosinophil proportion, CSF glucose and CSF protein to discriminate between culture-proven meningitis/ventriculitis and culture-negative specimens. Consecutive preterm (< 34 weeks gestational age) infants who underwent intraventricular reservoir (IVR) insertion for post-hemorrhagic ventricular dilatation (PHVD) were included. Infants with congenital hydrocephalus were excluded. Serial reservoir taps were performed at an interval of five to eight days, up to a maximum of seven consecutive taps. Data were collected on 276 taps from 52 infants. Eight infants had positive CSF cultures on 13 occasions. Five infants on ten occasions had positive CSF cultures with organisms considered pathogenic and were treated. IVR was removed in four of the five infants, all of whom had more than one positive CSF culture. CSF parameters in the ten culture-positive specimens were compared to CSF parameters in the 266 culture-negative specimens.

The study of Lenski (2017) studied the sensitivity and specificity of polymorphonuclear cells in CSF (CSF PMN) in 63 adult patients (> 18 years of age) who were treated in a neurosurgical intensive care unit for severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH) with an external ventricular drain (EVD). Patients were considered to have proven EVD-associated ventriculitis when there was a positive microbiological CSF culture combined with clinical signs of infection or suspected ventriculitis with abnormal CSF parameters such as low CSF glucose levels (< 40 mg/dL, or < 50% of serum glucose), high CSF protein levels (> 50 mg/dL), CSF pleocytosis (> 100/mm³), positive CSF Gram stain, and organism cultured from the blood or EVD tip in the absence of a positive CSF culture. CSF PMN in patients with (suspected) ventriculitis was compared to CSF PMN in patients with SAH without complications. For SAH patients with ventriculitis the PMN concentration was determined at time of first diagnosis. For patients without complication this was measured at the seventh day after SAH, because the mean time to onset of a complication after SAH was 7.2 ± 2.7 days. 17 SAH patients were defined as having ventriculitis and 19 had a subarachnoid hemorrhage without ventriculitis.

Roth (2019) studied the diagnostic value of CSF lactate levels. CSF samples were available from a consecutive series of pediatric patients treated at a large tertiary pediatric neurosurgical department. These children had a shunt or Ommaya tap and had undergone CSF analysis for various indications. The CSF lactate levels were retrospectively analyzed in the CSF samples. The definite diagnosis of a central nervous system infection (for example meningitis, ventriculitis) was determined by positive culture. In selected cases, nucleic acid detection by PCR was performed. PCR was not routinely performed. It was reserved for questionable cases in which the clinical condition had raised the suspicion of an infection, but culture results were negative, and the patient had recently received antibiotics, which could have led to a distortion in the test results due to partial treatment. Five patients had received antibiotics within 48 hours before the spinal tap. For 26 months, 142 CSF samples were collected: 118 from shunt valves and 24 from Ommaya reservoirs. Patients who had undergone any neurosurgical procedure (excluding shunt surgery) within 1 month before the sampling were

excluded (N = 27), owing to the potential effect on lactate levels. Only the first CSF sample for each patient was included, which led to exclusion of 54 duplicate samples. This resulted in 61 remaining CSF samples for the analysis, with 6 (9.8%) infections.

Schade (2006) studied the diagnostic value of Gram stains, protein and glucose concentrations and leukocyte count in CSF in a consecutive sample of 280 patients in a single hospital. The patients were at risk for developing bacterial meningitis because of external CSF drainage for more than 24 hours. The patients did not receive prophylactic antibiotics during the period of external drainage. External drainage-related bacterial meningitis was defined as a positive CSF culture on one or more consecutive days in combination with one or more clinical signs of bacterial meningitis (fever, headache, nuchal rigidity, and/or altered mental status). Thirty patients with temporarily externalized internal CSF drains, such as malfunctioning ventriculoperitoneal or ventriculoarterial drains, were excluded from the study. Twenty patients with a central nervous system infection, such as cerebral abscess or tuberculosis, that was present before placement of the drain were also excluded. The final analysis included 230 patients with a median age of 52.5 years (range 0.1 to 87.6 years). Twenty-two patients (9.6%) were diagnosed with external drainage-related bacterial meningitis. Gram stain was evaluated in 1735 CSF samples. Thirty-nine samples (2.2%) showed a positive Gram stain.

Zheng (2020) evaluated the diagnostic values of lactate, leukocyte count, neutrophil proportions, protein concentration and glucose concentration in CSF in hospitalized patients suspected to have post-neurosurgical meningitis. All the patients who underwent neurosurgery during 2012-2018 were eligible for this study. Patients were considered to have post-neurosurgical bacterial meningitis if they had (a) clinical manifestations of neurological infections (body temperature > 38.3°C, headache, neck stiffness, et cetera), (b) positive CSF culture, and (c) effective antibiotic treatment. Patients were considered to have post-neurosurgical aseptic meningitis when they had (a) abnormalities in CSF laboratory tests and (b) diagnostic criteria for bacterial meningitis were not met. These patients required a diagnostic lumbar puncture but did not receive postoperative antibiotic treatment. Patients who were immunocompromised and had CSF shunt infections, had coagulase-negative staphylococci infection, or showed the presence of cryptococcal antigen, intracranial masses, or brain abscesses were excluded from the study. The data was stored in databases and was analyzed retrospectively. The analysis comprised 226 patients with post-neurosurgical bacterial meningitis and 255 with post-neurosurgical aseptic meningitis.

The median age of this cohort was 51.8 years with a minimum of 18 years and a maximum of 84 years.

Results

The diagnostic accuracy of lactate, leukocytes, glucose, total protein, and Gram stain is shown in Table 1. Lenski (2017) was the only study reporting confidence intervals.

Table 1 The diagnostic accuracy of CSF lactate, leukocytes, glucose, total protein, and Gram stain

Study	Cut-off	Sensitivity (%) (critical outcome)	NPV (%) (critical outcome)	Specificity (%) (important outcome)	PPV (%) (important outcome)
Lactate					

Roth, 2019	2.95 mmol/L	83	96	83	50
Zheng, 2020	4.45 μ mol/L	62.4	68.7	82.4	78.0
White blood cell count					
Bajaj, 2010	42 mm ⁻³	90	NR	63	NR
Schade, 2006 ^a	not established	NR	NR	NR	NR
Zheng, 2020	577.5 ($\times 10^6$ /L)	83.6	77.3	56.0	65.5
Neutrophil proportions					
Bajaj, 2010	31.5%	80	NR	67	NR
Lenski, 2017	62.0%	81.3 (95% CI: 57.0 to 93.4)	NR	71.4 (95% CI: 45.4 to 82.8)	NR
Zheng, 2020	48.65%	98.7	96.9	40.1	62.2
Lymphocyte proportions					
Bajaj, 2010 ^b	not established	NR	NR	NR	NR
Monocyte proportions					
Bajaj, 2010 ^b	not established	NR	NR	NR	NR
Eosinophil proportions					
Bajaj, 2010 ^b	not established	NR	NR	NR	NR
Glucose					
Bajaj, 2010 ^b	not established	NR	NR	NR	NR
Schade, 2006 ^a	not established	NR	NR	NR	NR
Zheng, 2020	2.45 mmol/L	78.0	76.0	69.5	71.9
Total protein					
Bajaj, 2010	250 mg dl ⁻¹	89	NR	58	NR
Schade, 2006 ^a	not established	NR	NR	NR	NR
Zheng, 2020	72.91 mg/dL	87.2	77.4	43.9	60.9
Gram stain					
Schade, 2006	not applicable	39.8	96.5	99.9	97.4

NPV = negative predictive value, PPV = positive predictive value, NR = not reported.

a. could not establish a cut-off value with a sensitivity and specificity of at least 60%.

b. did not establish cut-off values because the area under the curve was < 0.70 .

Level of evidence of the literature

Because diagnostic accuracy studies were included, the level of evidence regarding the diagnostic accuracy was initially classified as 'high'.

Lactate

The level of evidence was downgraded by three levels because of selection bias and because patients had received antibiotic treatment (risk of bias; -2) and because of the heterogeneity in diagnostic threshold levels and conflicting results (inconsistency; -1). The level of evidence was therefore graded 'very low'.

White blood cell count

The level of evidence was downgraded by three levels because of selection bias and because patients had received antibiotic treatment (risk of bias; -2) and because of the heterogeneity in diagnostic threshold levels (inconsistency; -1). The level of evidence was therefore graded 'very low'.

Neutrophil proportions

The level of evidence was downgraded by three levels because of selection bias and because patients had received antibiotic treatment (risk of bias; -2) and because of the heterogeneity in diagnostic threshold levels and conflicting results (inconsistency; -1). The level of evidence was therefore graded 'very low'.

Lymphocyte proportions

The level of evidence was downgraded by three levels because of selection bias (risk of bias; -1) and because of the low number of included patients (imprecision, -2). The level of evidence was therefore graded 'very low'.

Monocyte proportions

The level of evidence was downgraded by three levels because of selection bias (risk of bias; -1) and because of the low number of included patients (imprecision, -2). The level of evidence was therefore graded 'very low'.

Eosinophil proportions

The level of evidence was downgraded by three levels because of selection bias (risk of bias; -1) and because of the low number of included patients (imprecision, -2). The level of evidence was therefore graded 'very low'.

Glucose

The level of evidence was downgraded by three levels because of selection bias and because patients had received antibiotic treatment (risk of bias; -2) and because of the heterogeneity in diagnostic threshold levels (inconsistency; -1). The level of evidence was therefore graded 'very low'.

Total protein

The level of evidence was downgraded by three levels because of selection bias and because patients had received antibiotic treatment (risk of bias; -2) and because of the heterogeneity in diagnostic threshold levels (inconsistency; -1). The level of evidence was therefore graded 'very low'.

Gram stain

The level of evidence was downgraded by two levels because of selection bias (risk of bias; -1) and because of the low number of included patients (imprecision, -1). The level of evidence was therefore graded 'low'.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

Which biochemical or microbiological test(s) can replace CSF culture for diagnosing bacterial meningitis in neurosurgical patients with suspected bacterial meningitis?

- P:** patients (children and adults) with a suspected nosocomial bacterial meningitis (i.e., drain related and/or after surgical procedure (for example craniotomy));
- I:** biochemical (lactate, leukocytes, glucose, total protein) and microbiological (Gram stain) tests in CSF;
- C:** -;
- R:** CSF culture;
- O:** diagnostic accuracy of bacterial meningitis (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value).

Relevant outcome measures

The guideline development group considered sensitivity and negative predictive value as critical outcome measures for decision making; and specificity and positive predictive value as important outcome measures for decision making.

The working group defined a sensitivity of > 95% and a negative predictive value of > 95% as satisfactory estimates for replacing the reference test.

The working group chose to include studies in which the positive CSF culture may be combined with CSF pleocytosis and/or hypoglycorrhachia, or an increasing cell count, and clinical symptoms, which is in accordance with the criteria of the Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via Ovid) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from January 1st, 2009, until April 21st, 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 199 hits. Studies were selected based on the following criteria: randomized controlled trials, observational studies, or systematic reviews on the diagnostic accuracy of biochemical tests or microbiological tests in cerebrospinal fluid (CSF) in patients with suspected nosocomial bacterial meningitis. In total, 39 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 35 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods) and four studies were included. In addition, eight studies that were published before 2009 were

selected from the previous version of this guideline. After reading the full text, seven of these studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one study was additionally included.

Results

In total, five studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-07-2022

Laatst geautoriseerd : 08-07-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Allan R. Tunkel, Rodrigo Hasbun, Adarsh Bhimraj, Karin Byers, Sheldon L. Kaplan, W. Michael Scheld, Diederik van de Beek, Thomas P. Bleck, Hugh J.L. Garton, Joseph R. Zunt, 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 64, Issue 6, 15 March 2017, Pages e34–e65, <https://doi.org/10.1093/cid/ciw861>

Bajaj, M., Lulic-Botica, M., & Natarajan, G. (2012). Evaluation of cerebrospinal fluid parameters in preterm infants with intraventricular reservoirs. *Journal of Perinatology*, 32(10), 786-790.

Lenski, M., Huge, V., Briegel, J., Tonn, J. C., Schichor, C., & Thon, N. (2017). Interleukin 6 in the cerebrospinal fluid as a biomarker for onset of vasospasm and ventriculitis after severe subarachnoid hemorrhage. *World neurosurgery*, 99, 132-139.

Roth, J., Soleman, J., Kozyrev, D. A., Jabang, J. N., Stein, M., Grisaru-Soen, G., ... & Goldiner, I. (2019). Value of Cerebrospinal Fluid Lactate Levels in Diagnosing Shunt Infections in Pediatric Patients. *World neurosurgery*, 129, e207-e215.

Schade, R. P., Schinkel, J., Roelandse, F. W., Geskus, R. B., Visser, L. G., Van Dijk, M. C., ... & Kuijper, E. J. (2006). Lack of value of routine analysis of cerebrospinal fluid for prediction and diagnosis of external drainage-related bacterial meningitis. *Journal of neurosurgery*, 104(1), 101-108.

Zheng, G., Ji, X., Yu, X., Liu, M., Huang, J., Zhang, L., ... & Zhang, G. (2020). Development and verification of a discriminate algorithm for diagnosing post-neurosurgical bacterial meningitis—A multicenter observational study. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 34(2), e23069.

Start antibiotische behandeling

Uitgangsvraag

Binnen welk tijdsbestek zou gestart moeten worden met behandeling met antibiotica?

Aanbeveling

Start antibiotische behandeling zo snel mogelijk bij patiënten met verdenking op acute bacteriële meningitis maar uiterlijk binnen 1 uur na binnenkomst (zie flowchart voor beslisboom diagnostiek en behandeling).

Start antibiotische behandeling vóór het verrichten van de lumbaalpunctie indien:

- de lumbaalpunctie niet direct kan plaatsvinden in verband met contra-indicaties hiervoor (zie module Beleid bij verdenking community-acquired bacteriële meningitis).
- de lumbaalpunctie niet direct kan plaatsvinden omdat de toestand van patiënt vereist dat andere medische handelingen eerst plaatsvinden, zoals intubatie bij respiratoire insufficiëntie of stabilisatie van patiënt met een hemodynamische shock.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Voor deze submodule is gebruikgemaakt van een eerder literatuuronderzoek, wat gebruikt is voor de richtlijn bacteriële meningitis van de European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) (van de Beek, 2016) met een update van de literatuur. Er zijn twee prospectieve en zes retrospectieve studies geïdentificeerd die de uitkomst van patiënten met bacteriële meningitis beschrijven in relatie tot de tijdsduur van binnenkomst tot behandeling (van de Beek, 2016). Verder is er een prospectieve studie uit 2020 over Nederlandse patiënten met verdenking bacteriële meningitis geïdentificeerd (Costerus, 2020). Uit de artikelen blijkt dat er een sterke relatie is tussen de tijd tot antibioticabehandeling en uitkomst (Aronin, 1998; Proulx, 2005). Een belangrijke factor in vertraging tot toediening van antibiotica bleek het verrichten van een CT-hersenen om contra-indicaties voor een lumbaalpunctie te identificeren. Naar aanleiding hiervan wordt in review artikelen en richtlijnen geadviseerd te starten met antibiotische behandeling voordat de patiënt de CT-hersenen ondergaat (Van de Beek, 2006; Brouwer, 2012; Van de Beek, 2016). Uit het prospectieve Nederlandse onderzoek blijkt dat de mediane tijd tot antibiotica gemiddeld 62 minuten is bij bacteriële meningitis patiënten en bij 47% de behandeling binnen een uur wordt gegeven (Costerus, 2020).

In de ESCMID-richtlijn is op basis van expert opinion een sterke aanbeveling gegeven dat antibiotica zo snel mogelijk gegeven moet worden bij patiënten met acute bacteriële meningitis. Tevens wordt gesteld dat de tijdsperiode tot toediening van antibiotica niet langer dan 1 uur na binnenkomst mag zijn (Van de Beek, 2016).

Een nadelig effect van snel starten van antibiotica zou kunnen zijn dat bij patiënten bij wie de antibiotica snel wordt gestart, voor het afnemen van de liquor, minder vaak een positieve liquorkweek wordt gevonden. Dit zou tot een onnodig breed antibiotisch beleid leiden. Uit het prospectieve Nederlands onderzoek blijkt dat het percentage patiënten met een positieve liquorkweek daalde van 94% naar 88% indien de antibiotica voor

de lumbaalpunctie was gestart (Costerus, 2016). Deze geringe daling van aantal patiënten met een positieve kweek lijkt op te wegen tegen de verwachte gezondheidswinst met snel starten. Door bij alle patiënten altijd een bloedkweek af te nemen voor het starten van antibiotica kan dit probleem verder gereduceerd worden.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Een van de voordelen is een betere uitkomst bij de patiënten die bacteriële meningitis hebben. Een nadeel dat antibiotica soms onnodig worden gegeven waarvoor ziekenhuis opname noodzakelijk is.

Kosten (middelenbeslag)

Er zullen voornamelijk kosten gemaakt worden voor de opname die nodig is om antibiotica toe te dienen en patiënten te monitoren. Vaak zal er toch een opname nodig zijn, ook als er uiteindelijk om een andere diagnose gaat.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er zijn op dit moment geen andere factoren bekend die meespelen bij de keuze om direct te starten met antibiotica.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Gezien de duidelijk relatie in de literatuur tussen tijd tot behandeling met antibiotica en uitkomst, en een eerder advies van een panel van internationale experts om binnen 1 uur na binnenkomst op de eerste hulp te behandelen, is de werkgroep tot dezelfde aanbeveling gekomen als de ESCMID-richtlijn.

Onderbouwing

Achtergrond

Bij verdenking op de diagnose bacteriële meningitis wordt aanvullend onderzoek ingezet om de diagnose aan te tonen dan wel uit te sluiten. Tevens kan onderzoek gedaan worden naar andere aandoeningen die in de differentiaaldiagnose staan.

Conclusies

Does not apply.

Samenvatting literatuur

Does not apply.

Zoeken en selecteren

No systematic literature analysis has been performed for this guiding question, as there is already a guideline from the European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) (van de Beek, 2016). For the ESCMID guideline 2 prospective and 6 retrospective studies were identified and used for the recommendation. A non-systematic literature search was performed to assess whether new studies on timing of antibiotic therapy have been published since 2016, yielding one additional article (Costerus, 2020).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-07-2022

Laatst geautoriseerd : 08-07-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Aronin, S. I., Peduzzi, P., & Quagliarello, V. J. (1998). Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. *Annals of internal medicine*, 129(11_Part_1), 862-869.
- Van de Beek, D., de Gans, J., Tunkel, A. R., & Wijdicks, E. F. (2006). Community-acq van de Beek, D., Cabellos, C., Dzupova, O., Esposito, S., Klein, M., Kloek, A. T., ... & Brouwer, M. C. (2016). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clinical microbiology and infection*, 22, S37-S62.
- Brouwer, M. C., Thwaites, G. E., Tunkel, A. R., & van de Beek, D. (2012). Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. *The Lancet*, 380(9854), 1684-1692.
- Costerus, J. M., Lemmens, C. M., van de Beek, D., & Brouwer, M. C. (2020). Cranial imaging and lumbar puncture in patients with suspected central nervous system infection. *Clinical Infectious Diseases*, 70(12), 2469-2475.
- Proulx, N., Frechette, D., Toye, B., Chan, J., & Kravcik, S. (2005). Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *Qjm*, 98(4), 291-298.

Behandeling van bacteriële meningitis

Het onderwerp 'behandeling van bacteriële meningitis' wordt uitgewerkt in verschillende modules. Specifieke aanbevelingen en onderbouwing kunt u vinden in deze (sub)modules.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-04-2013

Laatst geautoriseerd : 03-04-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Keuze antibiotica bij bacteriële meningitis

Uitgangsvraag

Keuze antibiotica bij de behandeling van bacteriële meningitis bij volwassenen en kinderen

Aanbeveling

Empirische antibiotische therapie voor neonaten met (verdenking) bacteriële meningitis moet bestaan uit amoxicilline gecombineerd met cefotaxim.

Empirische antibiotische therapie voor kinderen van 4 weken tot 16 jaar met (verdenking op) bacteriële meningitis moet bestaan uit derde generatie cefalosporine (ceftriaxon of cefotaxim). Als reserve (bij ongevoelige bacteriestammen) kan meropenem gebruikt worden.

Empirische antibiotische therapie voor patiënten van 16 jaar of ouder met (verdenking op) bacteriële meningitis moet bestaan uit amoxicilline en een 3^e generatie cefalosporine (ceftriaxon of cefotaxim). Na bekend worden van de liquorkweek moet de behandeling worden aangepast. Als de liquorkweek na 48 uur negatief is kan de empirische therapie versmald worden naar amoxicilline monotherapie.

Kinderen en volwassenen

Empirische antibiotische therapie bij (verdenking op) bacteriële meningitis bij patiënten die een neurochirurgische operatie hebben ondergaan zonder liquordrain, moet bestaan uit flucloxacilline in combinatie met ceftazidim, of meropenem monotherapie.

Empirische antibiotische therapie bij (verdenking op) bacteriële meningitis bij patiënten met een liquordrain, moet bestaan uit vancomycine, in combinatie met ceftazidim dan wel met meropenem.

Empirische antibiotische therapie bij (verdenking op) bacteriële meningitis bij patiënten die een neurotrauma hebben doorgemaakt (open fractuur of schedelbasisfractuur) moet bestaan uit een derde generatie cefalosporine (ceftriaxon of cefotaxim).

Bacteriële meningitis veroorzaakt door penicillinegevoelige *Streptococcus pneumoniae* ($MIC \leq 0,06 \mu\text{g/ml}$) moet worden behandeld met penicilline. Bij intermediaire gevoeligheid voor penicilline ($0,06 \mu\text{g/ml} < MIC \leq 2,0 \mu\text{g/ml}$) moet behandeld worden met ceftriaxon of cefotaxim en bij penicilline-resistentie ($MIC > 2,0 \mu\text{g/ml}$) en/of cefotaxim- of ceftriaxon-resistentie ($MIC > 1,0 \mu\text{g/ml}$) met vancomycine en een derde generatie cefalosporine.

Bacteriële meningitis veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* met een penicilline- $MIC \leq 0,25 \mu\text{g/ml}$ moet behandeld worden met penicilline. Bij penicillineresistente stammen ($MIC > 0,25 \mu\text{g/ml}$) moet behandeld worden met een derde generatie cefalosporine.

Bacteriële meningitis veroorzaakt door *Haemophilus influenzae* moet behandeld worden met een derde generatie cefalosporine. Bij *H. influenzae* stammen die gevoelig zijn voor amoxicilline moet behandeld worden met amoxicilline.

Bacteriële meningitis veroorzaakt door *Listeria monocytogenes* moet behandeld worden met amoxicilline of penicilline.

Bacteriële meningitis veroorzaakt door *Streptococcus agalactiae* moet behandeld worden met penicilline. Bij neonaten wordt gedurende de eerste 3 dagen gentamicine bijgegeven.

Empirische antibiotische therapie bij patiënten met verdenking op bacteriële meningitis die een neurochirurgische operatie hebben ondergaan, een liquordrain hebben of een neurotrauma hebben doorgemaakt, kan gestaakt worden als na 72 uur de liquorkweken negatief blijven, tenzij er een hoge klinische verdenking blijft bestaan.

Zie voor dosering en duur de onderstaande tabel.

Doseringen en duur van antibiotische therapie bij bacteriële meningitis

Risicogroep	Antibioticum	Alternatief
Neonaten (precieze dosering hangt onder meer af van gewicht en zwangerschapsduur)	amoxicilline 100-200 mg/kg/dag in 1-4 giften + cefotaxim 50-150 mg/kg/dag in 2-3 giften	amoxicilline 100-200 mg/kg/dag in 1-4 giften + gentamicine 4mg/kg/day in 1 gift per 1 of 2 dagen
Kinderen 4 wk tot 16 jaar	ceftriaxon 100 mg/kg/dag (max 4g) in 1 gift, of cefotaxim 150 mg/kg/dag (max 12g) in 4 giften	meropenem 120 mg/kg/dag (max 6g) in 3 giften
Volwassenen (16 jaar of ouder)	amoxicilline 6dd2 gram + ceftriaxon 2dd2 gram, of amoxicilline 6dd2 gram + cefotaxim 6dd2 gram	
Na neurochirurgische operatie	<u>Kind 1 mnd-12 jr:</u> flucloxacilline 100 mg/kg/dag in 4 giften + ceftazidim 100 mg/kg/dag in 3 giften <u>Kind 12-18 jr:</u> flucloxacilline 1-6 g/dag in 4-6 giften + ceftazidim 100 mg/kg/dag in 3 giften <u>Volwassene:</u> flucloxacilline 6dd2gram + ceftazidim 3dd2 gram	<u>Kind:</u> 1 mnd-18 jr: meropenem 120 mg/kg/dag in 3 giften <u>Volwassene:</u> meropenem 3dd2 gram
Bij liquordrain	<u>Kind 1 mnd-18 jr:</u> vancomycine 60 mg/kg/dag (max. 2 g) in 2 giften + ceftazidim 100 mg/kg/dag in 3 giften <u>Volwassene:</u> vancomycine 60 mg/kg/dag (max. 2 g) in 2 giften + ceftazidim 3dd2 gram	<u>Kind 1 mnd-18 jr:</u> vancomycine 60 mg/kg/dag (max. 2 g) in 2 giften + meropenem 120 mg/kg/dag in 3 giften <u>Volwassene:</u> vancomycine 60 mg/kg/dag (max. 2 g) in 2 giften + meropenem 3dd2 gram
Na neurotrauma	<u>Kind:</u> ceftriaxon 100 mg/kg/dag (max 4g) in 1 gift, of cefotaxim 150 mg/kg/dag (max 12g) in 4 giften <u>Volwassene:</u> ceftriaxon 2dd2 gram of cefotaxim 6dd2 gram	

Verwekker (volwassenen ^b)		Antibioticum	Behandelduur
<i>S. pneumoniae</i>			
	penicilline MIC ≤ 0.06 µg/ml	penicilline G 6dd2 miljoen eenheden	10-14 dagen
	penicilline MIC 0.06-2,0 µg/ml	ceftriaxon 2dd2 gram of cefotaxim 6dd2 gram	10-14 dagen
	penicilline MIC > 2.0 µg/ml		
	cefotaxim or ceftriaxon MIC < 1.0 µg/ml	ceftriaxon 2dd2 gram of cefotaxim 6dd2 gram	10-14 dagen
	cefotaxim or ceftriaxon MIC > 1.0 µg/ml	vancomycine 60 mg/kg/dag (max. 2 g) in 2 giften + ceftriaxon 2dd2 gram of vancomycine 60 mg/kg/dag (max. 2 g) in 2 giften + cefotaxim 6dd2 gram	10-14 dagen
<i>N. meningitidis</i>			
	penicilline MIC $\leq 0,25$ µg/ml	penicilline G 6dd 2 milj. eenheden,	7 dagen
	penicilline MIC $> 0,25$ µg/ml	ceftriaxon 2dd2 gram of cefotaxim 6dd2 gram	7 dagen
	<i>H. influenzae</i>	ceftriaxon 2dd2 gram of cefotaxim 6dd2 gram	7 dagen
	<i>L. monocytogenes</i>	amoxicilline G 6dd2 gram of penicilline G 6dd2 milj eenheden	Minimaal 21 dagen
	<i>S. agalactiae</i>	penicilline G 6dd2 milj eenheden	14-21 dagen

^a Doseringen kunnen afwijken bij patiënten met nierfunctiestoornissen. Voor de verdere informatie hierover wordt verwezen naar de SWAB-richtlijn.

^b Doseringen voor volwassenen. Voor kinderen zie antibioticaboekje.

Overwegingen

Gezien de mogelijkheid om meropenem in te zetten voor ongevoelige bacteriestammen meent de werkgroep dat meropenem bij kinderen niet als eerstekeus middel maar als reserve gebruikt zou moeten worden.

De optimale duur van de behandeling van bacteriële meningitis bij kinderen is onderzocht in 6 gerandomiseerde trials. Van vijf van deze studies is in 2010 een meta-analyse gepubliceerd (Karageorgopoulos et al, 2009) waarin geconcludeerd werd dat er op basis van de beschikbare data onvoldoende bewijs was voor de keuze voor een korte antibioticakuur.

Recent is een gerandomiseerde trial gepubliceerd waarin een 5-daags regime vergeleken werd met de standaard 10 dagen antibiotica bij 1004 kinderen met bacteriële meningitis (Molyneux et al, 2011). De meeste kinderen in deze trial werden in Malawi en Pakistan geïncubeerd en een groot deel had *H. influenzae*

meningitis. Alhoewel in de totale groep een equivalentie van de korte en lange antibioticakuur werd gevonden, was er voor de individuele verwekkers geen uitspraak te doen over gelijkwaardigheid vanwege te kleine aantallen. Vanwege de verschillen in epidemiologie en kliniek tussen de studie- en de Nederlandse populatie (met name het grote verschil in de incidentie van *H. influenzae*-meningitis) kunnen de resultaten van deze trial niet naar de Nederlandse situatie geëxtrapoleerd worden en blijft de behandelduur zoals aangegeven in tabel 5.

Patiënten met (de verdenking op) meningokokkenmeningitis moeten in druppelisolatie tot 24 uur na start van de therapie. Voor informatie over beleid met betrekking tot indicatie tot isolatie wordt verwezen naar de richtlijnen van de Werkgroep Infectie Preventie.

Onderbouwing

Achtergrond

In 2012 is er door de Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB) een richtlijn gepubliceerd voor de antibiotische behandeling van neurologische infectieziekten waaronder bacteriële meningitis. Deze richtlijn is in te zien op www.swab.nl. De onderstaande keuzes voor empirische therapie, gerichte therapie en therapieduur zijn gebaseerd op deze SWAB-richtlijn. Er is er slechts één gerandomiseerde studie gedaan naar de effectiviteit van empirische antibiotische behandeling (Odio et al, 1999). De verstrekte aanbevelingen uit de SWAB richtlijn zijn daarom expert opinion (bewijsklasse 4) welke gebaseerd zijn op epidemiologie en resistentiedata.

Conclusies

	Er zijn geen trials of vergelijkende studies uitgevoerd om de optimale keuze van de empirische therapie voor bacteriële meningitis te bepalen.
Niveau 3	Cefotaxim en meropenem als empirische behandeling zijn vergelijkbaar in effectiviteit bij kinderen. <i>B Odio et al, 1999</i>
Niveau 3	Als liquorkweken negatief blijven na 72 uur bij patiënten met meningitis na een neurochirurgische ingreep leidt staken van de antibiotica nauwelijks tot complicaties. <i>B Zarrouk et al, 2007</i>

Samenvatting literatuur

Kinderen

Voor de empirische behandeling van kinderen met bacteriële meningitis wordt een onderscheid gemaakt

tussen meningitis tijdens de neonatale periode (eerste 4 levensweken) en de kinderleeftijd (in de SWAB-richtlijn gedefinieerd als 4 weken tot 16 jaar) (Brouwer et al, 2010). Empirische therapie voor bacteriële meningitis tijdens de neonatale periode bestaat uit amoxicilline gecombineerd met cefotaxim of amoxicilline gecombineerd met gentamicine (Tabel 5) (Brouwer et al, 2010; Tunkel et al, 2004). Het gebruik van gentamicine om Gramnegatieve bacteriën te dekken is controversieel aangezien de gentamicineconcentraties in de liquor slechts minimaal boven de “minimal inhibitory concentration” (MIC) zijn. De aanbeveling om gentamicine toe te voegen aan de behandeling is gebaseerd op in vitro studies naar *Streptococcus agalactiae* (Heath et al, 2003; Pong & Bradley, 1999). De empirische behandeling van kinderen tussen de 3 maanden en 16 jaar bestaat uit een derde generatie cefalosporine (ceftriaxon of cefotaxim) gezien de brede dekking en goede penetratie in de liquor (Brouwer et al, 2010). Een klinische trial bij 258 kinderen met verdenking bacteriële meningitis vergeleek cefotaxim met meropenem als empirische behandeling en liet zien dat beide therapieën vergelijkbaar in effectiviteit waren (Odio et al, 1999).

Volwassenen

Er zijn geen gerandomiseerde trials of vergelijkende studies die de optimale empirische behandeling voor volwassenen (in de SWAB-richtlijn gedefinieerd als patiënten 16 jaar of ouder) met bacteriële meningitis vergelijken. Daarom zijn alle aanbevelingen gebaseerd op niet-vergelijkend onderzoek. Empirische behandeling voor volwassenen met bacteriële meningitis bestaat uit amoxicilline of penicilline en een 3^e generatie cefalosporine (ceftriaxon of cefotaxim) (Brouwer et al, 2010; Tunkel et al, 2004) (tabel 5). Deze antibiotica dekken de vier meest voorkomende verwekkers (pneumokokken, meningokokken, *Listeria monocytogenes* en *Haemophilus influenzae*) en de meeste sporadische verwekkers. De combinatietherapie is te verkiezen boven monotherapie met derde generatie cefalosporines omdat hiermee *L. monocytogenes* niet gedekt wordt, terwijl monotherapie met amoxicilline β -lactamase producerende *H. influenzae* stammen en een aantal Gramnegatieve staven niet zou dekken. Bij de meeste patiënten zal men binnen 48 uur in de liquor of bloedkweek de verwekker aan kunnen tonen, met als uitzondering *L. monocytogenes*, wat een notoir langzame groeier is (Brouwer et al, 2006). Als een verwekker gekweekt is kan de therapie hierop worden aangepast. Als de kweek na 48 uur negatief is kan de derde generatie cefalosporine worden gestaakt omdat *H. influenzae* en Gramnegatieve staven dan erg onwaarschijnlijk zijn geworden en kan de kuur met monotherapie amoxicilline worden afgemaakt.

Kinderen en volwassenen

Streptococcus pneumoniae

Resistentie van de pneumokok voor penicilline en derde generatie cefalosporines kan leiden tot het mislukken van de behandeling (Brouwer et al, 2010). Het aantal pneumokokken dat resistent is in Nederland is echter nog steeds zeer laag; slechts tussen de 0,5-1,0% van de stammen laat een intermediaire resistente tegen penicilline zien ($0,06 \mu\text{g/ml} < \text{MIC} \leq 2,0 \mu\text{g/ml}$), en 0-0,9% is penicilline-resistent ($\text{MIC} > 2,0 \mu\text{g/ml}$); er zijn geen stammen resistent tegen derde generatie cefalosporines (Referentielaboratorium, jaarverslagen 2004-2010). Daarom is bij het overgrote deel van de patiënten monotherapie met penicilline of amoxicilline voldoende. Als gevoeligheidstesten een intermediaire resistentie tegen penicilline laten zien, moet een derde generatie cefalosporine gebruikt worden (Brouwer et al, 2010) en bij penicillineresistentie vancomycine en een derde generatie cefalosporine. Bij cefotaxim- of ceftriaxon-resistentie ($\text{MIC} > 1,0 \mu\text{g/ml}$) wordt combinatietherapie geadviseerd van vancomycine en een derde generatie cefalosporine. Patiënten die een hoog risico hebben

op een resistente stam, zoals inwoners van landen met hoge frequentie van resistente stammen (bijvoorbeeld Zuid-Europa of Verenigde Staten) of reizigers uit deze landen, moeten empirisch behandeld worden met vancomycine en een derde generatie cefalosporine, totdat de resultaten van de gevoeligheidstesten bekend zijn. De behandelduur voor pneumokokkenmeningitis is minimaal 10 dagen (Tunkel et al, 2004).

Neisseria meningitidis

Meningokokken met verminderde gevoeligheid voor penicilline zijn beschreven, maar de klinische relevantie is onduidelijk. In Nederland waren 17 van de 392 (4%) stammen die tussen 2005 en 2009 werden geïsoleerd uit liquor intermediair resistent tegen penicilline ($0,06 \mu\text{g/ml} < \text{MIC} \leq 0,25 \mu\text{g/ml}$); in 2010 was dit gestegen tot 10 van de 54 (19%). Penicillineresistente stammen zijn zeer zeldzaam. De meerderheid van de patiënten met meningokokkenmeningitis met intermediair resistente meningokokken reageert echter goed op penicilline monotherapie (Brouwer et al, 2010). Het mislukken van de behandeling is slechts bij enkele patiënten beschreven en niet in Nederland. Behandeling met penicilline of amoxicilline gedurende 7 dagen is hierom de behandeling van eerste keus (Tunkel et al, 2004). Meningitis door stammen die resistent zijn tegen penicilline ($\text{MIC} > 0,25 \mu\text{g/ml}$) moet behandeld worden met een derde generatie cefalosporine (Brouwer et al, 2010).

Listeria monocytogenes

Amoxicilline en penicilline zijn beide zeer effectief tegen *L. monocytogenes* en moeten gebruikt worden bij patiënten met verdenking of bewezen *L. monocytogenes* meningitis (Brouwer et al, 2010). Derde generatie cefalosporines zijn niet effectief tegen *L. monocytogenes* en daarom moet monotherapie hiermee bij patiënten met een verhoogd risico op *L. monocytogenes* meningitis, zoals patiënten ouder dan 50 jaar en patiënten met een immuunstoornis, vermeden worden (Brouwer et al, 2006). Als alternatief voor amoxicilline of penicilline kan trimethoprim-sulfamethoxazol worden gebruikt.

Het toevoegen van een aminoglycoside aan de behandeling van *L. monocytogenes* meningitis wordt betwist. *In vitro* onderzoek liet synergie tussen aminoglycosiden en andere antibiotica zien, echter een cohort van 118 Spaanse patiënten met *Listeria* infecties liet een verhoogde mortaliteit en nierfalen zien in de groep die behandeld werd met aminoglycosiden (Mitja et al, 2009). Hierom worden aminoglycosiden niet geadviseerd bij volwassenen met *L. monocytogenes* meningitis. De antibiotische behandeling voor *L. monocytogenes* meningitis dient minimaal 3 weken te duren (Brouwer et al, 2010; Tunkel et al, 2004).

Haemophilus influenzae

Het percentage *H. influenzae* stammen dat beta-lactamase produceert heeft de afgelopen jaren gefluctueerd tussen de 0,9 en 12,5%, met een gemiddelde rond de 5% (Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis, jaarverslagen 2005-2009). Daarom zijn derde generatie cefalosporines standaardtherapie totdat het resistentiepatroon bekend is. De duur van de behandeling is 7 dagen (Tunkel et al, 2004).

Streptococcus agalactiae

S. agalactiae is zonder uitzondering gevoelig voor penicilline, amoxicilline en cefalosporines. Behandeling van *S. agalactiae* meningitis bestaat uit penicilline gedurende 14-21 dagen (Brouwer et al, 2010). Bij neonaten wordt gedurende 3 dagen gentamicine bijgegeven.

Onbekende verwekker

Bij 10 to 20% van de patiënten met bacteriële meningitis, gedefinieerd als een verhoogd aantal leukocyten in de liquor, wordt geen verwekker uit liquor of bloed gekweekt (Brouwer et al, 2010). Er is geen onderzoek gedaan naar de meest effectieve behandeling bij deze patiënten en daarom is de optimale duur van behandeling onduidelijk. De huidige aanbevelingen zijn gebaseerd op de therapieduur bij de meest voorkomende pathogenen.

Voor kinderen betekent dit dat de empirische behandeling met een derde generatie cefalosporine gedurende 14 dagen bij blijvende verdenking op bacteriële meningitis moet worden voortgezet als kweken negatief blijven.

Voor volwassenen kan de empirische behandeling met amoxicilline en een derde generatie cefalosporine bij blijvende verdenking op bacteriële meningitis, omgezet worden in monotherapie amoxicilline als de kweken negatief zijn na 48 uur. De geadviseerde behandelduur is 14 dagen.

Bacteriële meningitis bij neurochirurgische patiënten (kinderen en volwassenen).

Meningitis na een neurochirurgische ingreep wordt vooral veroorzaakt door door stafylokokken en aërobe Gramnegatieve bacillen (o.a. *Pseudomonas aeruginosa*) (Van de Beek et al, 2010, Beer et al, 2008, Korinek et al, 2008). Voor deze patiënten bestaat de empirische behandeling uit flucloxacilline in combinatie met ceftazidim (in verband met kans op *Pseudomonas aeruginosa*), of meropenem monotherapie (Van de Beek et al, 2010). Bij verhoogd voorkomen van Multi-Resistente *S. Aureus* (MRSA) en bij patiënten met liquordrains bestaat de empirische behandeling uit vancomycine, in combinatie met ceftazidim of meropenem.

De meeste gevallen van meningitis die ontstaan na een schedelbasisfractuur, of vroeg na een operatie in het KNO-gebied, worden veroorzaakt door bacteriën uit de nasofarynx (vooral *S. pneumoniae*, *H. influenzae* en groep A streptokokken). De empirische therapie bestaat hierom uit ceftriaxon (Van de Beek et al, 2010). De duur van de behandeling is afhankelijk van de aanwezigheid van katheters, van de verwekker en van hoe lang kweken positief blijven en moet daarom geïndividualiseerd worden. De richtlijn van de British Society for Antimicrobial Chemotherapy adviseert om als de kweken na 72 uur negatief blijven, de antibiotica te staken (BSAC 2000). Dit beleid werd prospectief geëvalueerd in een cohort van 75 postoperatieve patiënten en leidde nauwelijks tot complicaties (Zarrouk et al, 2007).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-04-2013

Laatst geautoriseerd : 03-04-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Beek, D. van de, Drake, J.M., Tunkel, A.R. (2010). Nosocomial bacterial meningitis. N Engl J Med., 362 (2), 146-54.
- Beer, R., Lackner, P., Pfaußler, B., Schmutzhard, E. (2008). Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. J Neurol., 255, 1617-.
- Brouwer, M.C., Tunkel, A.R., Beek, D. van de (2010). Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. Clin Microbiol Rev., 23, 467-492.
- Brouwer, M.C., Beek, D. van de, Heckenberg, S.G. et al. (2006). Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in

adults. Clin Infect Dis., 43, 1233-.

British Society for Antimicrobial Chemotherapy (2000). The management of neurosurgical patients with postoperative bacterial or aseptic meningitis or external ventricular drain-associated ventriculitis. Br J Neurosurg., 14, 7-12.

Heath, P.T., Yusoff, N.K.N., Baker, C.J. (2003). Neonatal meningitis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed., 88, 173-178.

Korinek, A.M., Bagnon, T., Golmard, J.L. et al. (2008). Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic prophylaxis. Neurosurgery., 62, 532-539.

Karageorgopoulos, D.E., Valkimadi, P.E., Kapaskelis, A. et al. (2009). Short versus long duration of antibiotic therapy for bacterial meningitis: a meta-analysis of randomised controlled trials in children. Arch Dis Child., 94, 607-614.

Mitja, O., Pigrau, C., Ruiz, I. et al. (2009). Predictors of mortality and impact of aminoglycosides on outcome in listeriosis in a retrospective cohort study. J Antimicrob Chemother., 64, 416-423.

Molyneux, E., Nizami, S.Q., Saha, S. et al. (2011). 5 versus 10 days of treatment with ceftriaxone for bacterial meningitis in children: a double-blind randomized equivalence study. Lancet., 377, 1837-1845.

Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis (0000). jaarverslagen. online, 1, 1-.

Odio, C.M., Puig, J.R., Feris, J.M. et al. (1999). Prospective, randomized, investigator-blinded study of the efficacy and safety of meropenem vs. cefotaxime therapy in bacterial meningitis in children. Pediatr Infect Dis J., 18, 581-590.

Pong, A. & Bradley, J.S. (1999). Bacterial meningitis and the newborn infant. Infect Dis Clin North Am., 13, 711-733.

Tunkel, A.R., Hartman, B.J., Kaplan, S.L. et al. (2004). Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis., 39, 1267-1284.

Zarrouk, V., Vassor, I., Bert, F. et al. (2007). Evaluation of the management of postoperative aseptic meningitis. Clin Infect Dis., 44, 1555-9.

Toediening van antibiotica door de huisarts bij verdenking op meningokokkenziekte

Uitgangsvraag

Verbeter het toedienen van antibiotica door de huisarts bij verdenking op meningokokkenziekte, in afwachting van vervoer naar het ziekenhuis, de prognose van bacteriële meningitis?

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat er in de Nederlandse situatie onvoldoende gronden zijn om in de eerste lijn antibiotica toe te dienen bij verdenking op meningokokkenziekte.

Overwegingen

Door het toedienen van antibiotica zou een later verrichte kweek negatief kunnen blijven, maar dit bezwaar is deels te ondervangen door het verrichten van een PCR op de meest voorkomende verwekkers.

Weliswaar suggereren de data van Hahné dat er mogelijk voordeel van antibioticatoediening is wanneer een groter deel van patiënten met die verdenking intraveneus antibiotica krijgt. Dit zal echter betekenen dat ook een steeds groter percentage patiënten ten onrechte behandeld wordt, wat gepaard gaat met kosten en potentieel gevaarlijke bijwerkingen als anafylaxie. Daarbij zal in de Nederlandse situatie met korte aanrijtijden naar ziekenhuizen de winst waarschijnlijk kleiner zijn.

Onderbouwing

Achtergrond

Meningokokkenziekte met sepsis gaat gepaard met aanzienlijke mortaliteit en morbiditeit. Bij sepsis, pneumonie, en ook bij pneumokokkenmeningitis is aangetoond dat de sterfte toeneemt bij een toename van de tijd tot het toedienen van de eerste antibiotische gift. De vraag is of toedienen van antibiotica door de huisarts bij verdenking op meningokokkenziekte, in afwachting van vervoer naar het ziekenhuis, de prognose verbetert.

Conclusies

Niveau 2	Het is niet aangetoond dat toediening van antibiotica door de huisarts bij verdenking op meningokokken-ziekte de prognose verbetert. <i>B Sudarsanam et al, 2008; Hahné et al, 2006</i>
-----------------	--

Samenvatting literatuur

Er is een Cochrane analyse uit 2008 en een systematische review uit 2006 over dit onderwerp (Sudarsanam et al, 2008; Hahné et al, 2006). In de Cochrane analyse wordt gerapporteerd dat er geen RCTs zijn die antibiotica vóór opname vergelijken met placebo (Sudarsanam et al, 2008). In de systematische review van Hahné worden 14 observationele cohortstudies geïncludeerd. Er zijn geen gerandomiseerde trials of patiënt-controle studies. Vijf observationele studies beschrijven het effect van orale antibiotica.

Het gepoolde effect suggereert een lagere sterfte bij antibioticatoediening, maar de auteurs stellen dat dit hoogstwaarschijnlijk valt toe te schrijven aan een selectie van mildere gevallen: orale antibiotica worden alleen gegeven bij een lage verdenking of bij milde gevallen. De auteurs concluderen dat een positief effect van orale antibiotica derhalve niet op grond van deze data geconcludeerd kan worden. In zeven studies wordt het effect van parenterale antibiotica in de eerste lijn gerapporteerd. In vijf studies wordt een positief effect beschreven van intraveneuze antibiotica en in twee studies een negatief effect: hogere sterfte bij antibioticatoediening. Deze heterogeniteit wordt geheel verklaard door het percentage patiënten dat intraveneuze antibiotica krijgt: hoe hoger dit percentage, hoe lager de sterfte. De auteurs verklaren dit door confounding: bij een afnemend percentage dat antibiotica krijgt is er waarschijnlijk selectie voor de ernstigste gevallen, die a priori een slechtere prognose hebben. Uiteindelijk durven de auteurs geen conclusies te trekken over het nut van antibioticatoediening door huisartsen bij verdenking op meningokokkenziekte. De data wijzen wel op voordeel van antibiotica wanneer een groter deel van patiënten met die verdenking antibiotica krijgt.

Uit een aanvullende literatuursearch blijkt dat er na 2006 geen nieuwe RCTs of cohortstudies zijn verschenen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-04-2013

Laatst geautoriseerd : 03-04-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Hahné, S.J., Charlett, A., Purcell, B., Samuelsson, S., Camaroni, I., Ehrhard, I., Heuberger, S., Santamaria, M., Stuart, J.M. (2006). Effectiveness of antibiotics given before admission in reducing mortality from meningococcal disease: systematic review. . BMJ, 332, 1299-1303.
- Sudarsanam, T., Rupali, P., Tharyan, P., Abraham, O.C., Thomas, K. (2008). Pre-admission antibiotics for suspected cases of meningococcal disease. . Cochrane Database Syst Rev., 1, n-n.
- Baltas, I., Tsoulfa, S., Sakellariou, P., Vogas, V., Fylaktakis, M., Kondodimou, A. (1994). Posttraumatic meningitis: bacteriology, hydrocephalus, and outcome. Neurosurgery., 35, 422-426.
- Beek, D. van de, Drake, J.M., Tunkel, A.R. (2010). Nosocomial bacterial meningitis. N Engl J Med., 362, 146-54.
- Choi, D., Spann, R. (1996). Traumatic cerebrospinal fluid leakage: risk factors and the use of prophylactic antibiotics. Br J Neurosurg., 10, 571-575.
- Ratilal, B., Costa, J., Sampaio, C. (2006). Antibiotic prophylaxis for preventing meningitis in patients with basilar skull fractures. Cochrane Database Syst Rev., 1, 1-.
- Villalobos, T., Arango, C., Kubilis, P., Rathore, M. (1998). Antibiotic prophylaxis after basilar skull fractures: a meta-analysis. Clin Infect Dis., 27, 364-9.

Preventieve behandeling met antibiotica bij patiënten met een schedelbasisfractuur

Uitgangsvraag

Vermindert het preventief gebruik van antibiotica bij patiënten met schedelbasisfractuur of gesloten traumatisch hersenletsel het risico op bacteriële meningitis?

Aanbeveling

Preventief gebruik van antibiotica bij patiënten met schedelbasisfractuur of gesloten traumatisch hersenletsel is niet geïndiceerd.

Overwegingen

Lekkage van liquor cerebrospinalis is de belangrijkste risicofactor voor het ontwikkelen van meningitis, hoewel een liquorlek na gesloten hersentrauma meestal niet wordt opgemerkt (Choi & Spann, 1996). Bij de meeste patiënten met een liquorlek na een gesloten hersentrauma gaat de liquorlekkage vanzelf over binnen 7 dagen, maar als het persisteert is neurochirurgisch ingrijpen noodzakelijk (Van de Beek et al, 2010).

Onderbouwing

Achtergrond

De incidentie van meningitis na traumatisch hersenletsel (uitgezonderd licht hersenletsel) wordt geschat op 1.4% (Baltas et al, 1994). Het merendeel van de patiënten met meningitis na een gesloten hersenletsel heeft een schedelbasisfractuur, doordat er juist dan een directe verbinding tussen de paranasale sinussen, nasofarynx of middenoor en het centraal zenuwstelsel ontstaat (Van de Beek et al, 2010). Het percentage van de patiënten met een schedelbasisfractuur dat meningitis ontwikkelt is 10-25%, met een mediane tijd tussen het hersenletsel en meningitis van 11 dagen (Baltas et al, 1994; Choi & Spann, 1996).

Conclusies

Conclusies

Niveau 1	Preventief gebruik van antibiotica bij patiënten met schedelbasisfractuur of gesloten traumatisch hersenletsel vermindert het risico op meningitis niet. <i>A1 Ratilal et al, 2006</i>
----------	--

Samenvatting literatuur

Er zijn 2 meta-analyses verschenen (Villalobos et al, 1998; Ratilal et al, 2006). De meest recente is een Cochrane systematische review (Ratilal et al) uit 2006. Hierin zijn 5 RCT's en 17 case-control studies opgenomen. Vier RCT's met in totaal 208 patiënten konden worden geïnccludeerd in de meta-analyse. 24 van 208 patiënten (12%) ontwikkelden bacteriële meningitis. Er was geen verschil tussen wel en niet preventief behandelde patiënten op de uitkomsten meningitis en mortaliteit; ook niet in de subgroep van patiënten met

een liquorlek. Meta-analyses van case-control studies lieten ook geen effect zien van preventief gebruik van antibiotica op het voorkómen van meningitis (Villalobos et al, 1998; Ratilal et al, 2006).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-04-2013

Laatst geautoriseerd : 03-04-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Cuevas, L.E., Kazembe, P., Mughogho, G.K., Tillotson, G.S., Hart, C.A. (1995). Eradication of nasopharyngeal carriage of Neisseria meningitidis in children and adults in rural Africa: a comparison of ciprofloxacin and rifampicin. J Infect Dis., 171 (3), 728-731.

ECDC GUIDANCE (2010). Public health management of sporadic cases of invasive meningococcal disease and their contacts. Stockholm. . Downloadbaar op: <http://ecdc.europa.eu>, 1, 1-.

Fraser, A., Gafer-Gvili, A., Paul, M., Leibovici, L. (2006). Antibiotics for preventing meningococcal infections. Cochrane Database Syst Rev., 18 (4), 1-.

Health Protection Agency Meningococcus Forum (2006). Guidance for public health management of meningococcal disease in the UK. . [online, 1, 1-](#).

Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis, (2009). Jaarverslag. [online, 1, 1-](#).

LCI (2010). Richtlijn Meningokokkose. . -, 1, 1-.

Purcell, B., Samuelsson, S., Hahne, S., Ehrhard, I., Heuberger, S., Camaroni, I. et al. (2004). Effectiveness of antibiotics in preventing meningococcal disease after a case: systematic review. BMJ., 328, 1339-42.

Profylaxe bij contacten van patiënten met meningokokkenziekte

Uitgangsvraag

Welke antibiotica heeft de voorkeur voor profylaxe bij contacten van patiënten met meningokokkenziekte: rifampicine, ciprofloxacin of ceftriaxon?

Aanbeveling

Rifampicine, ciprofloxacin en ceftriaxon zijn wat betreft effectiviteit gelijkwaardige alternatieven als chemoprophylaxe.

Op grond van gebruiksgemak en lage resistentieontwikkeling lijkt ciprofloxacin het gunstigste profiel te hebben.

Bovenstaande geldt voor zowel volwassenen als kinderen.

In de zwangerschap heeft ceftriaxon de voorkeur.

Overwegingen

Alleen rifampicine is geregistreerd voor deze indicatie. Ciprofloxacin heeft bij kinderen onder de 16 jaar en gedurende de zwangerschap niet de voorkeur. Het percentage gerapporteerde bijwerkingen bij kinderen bij gebruik van (hogere doses) ciprofloxacin lijkt echter niet verhoogd te zijn. In een gerandomiseerde trial met 469 kinderen waarin ciprofloxacin en rifampicine vergeleken werden met dragerschap als eindpunt werden bij ciprofloxacin niet meer bijwerkingen gezien (Cuevas et al, 1995). Ook in twee gecontroleerde prospectieve en retrospectieve studies met hogere doses ciprofloxacin traden niet meer bijwerkingen op ten opzichte van andere antibiotica (ECDC, 2010). Met name het risico op juveniele arthropathie was niet verhoogd.

Ciprofloxacin is het meest gebruiksvriendelijk: een eenmalige orale gift. Rifampicine moet gedurende twee dagen oraal gegeven worden. De klinische betekenis van rifampicineresistentie van meningokokken na chemoprophylaxe is onduidelijk. In Nederland wordt tot op heden geen rifampicineresistentie waargenomen (Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis, 2009). Ook indexpatiënten die met penicilline zijn behandeld komen in aanmerking voor chemoprophylaxe, omdat penicilline duidelijk minder effectief is om meningokokken uit de keelholte te elimineren (Fraser et al, 2006). De behandelaar dient met de lokale GGD te overleggen over snelle uitvoering van het contactonderzoek en de praktische uitvoering van de chemoprophylaxe. De GGD volgt daarbij de LCI-richtlijnen. Ceftriaxon is het snelst leverbaar via de ziekenhuisapotheken.

Onderbouwing

Achtergrond

Nauwe contacten van patiënten met een invasieve meningokokkenziekte moeten antibiotische profylaxe (chemoprophylaxe) krijgen om secundaire gevallen te voorkomen. Chemoprophylaxe heeft als doel voorkoming van secundaire ziektegevallen door eliminatie van dragerschap bij nauwe contacten van de indexpatiënt. Bij

een patiënt met meningokokkenziekte (meningokokken meningitis of –sepsis) lopen diens gezinscontacten (zeer nauwe contacten) een verhoogd risico (vijfhonderd tot achthonderd maal) de ziekte zelf te krijgen. Dit risico is de eerste 7 dagen na het ziektegeval het hoogst, en neemt daarna sterk af (HPA, 2006). 30 dagen later is het risico op ziekte niet hoger dan in de rest van de bevolking (HPA, 2006). Uit retrospectief onderzoek blijkt met chemoprophylaxe van nauwe contacten het risico op secundaire gevallen met 89% te dalen (Purcell et al, 2004).

In Nederland zijn er richtlijnen van de Landelijke Coördinatie Infectieziektenbestrijding (LCI) waarin nauwkeurig beschreven wordt wie voor chemoprophylaxe in aanmerking komt. Gezien de ernst van meningokokkenziekte en de snelheid waarmee de ziekte kan verlopen, is *snel* chemoprophylaxe (binnen 24 uur) voor de daarvoor in aanmerking komende contactpersonen aangewezen (echter ook na langere tijd, tot 7 dagen, kan chemoprophylaxe zinvol zijn). Drie alternatieven worden in de LCI-richtlijn genoemd: rifampicine, ciprofloxacin en ceftriaxon (LCI, 2010). De vraag is welk van deze antibiotica de voorkeur zou moeten hebben.

Conclusies

Niveau 1	Rifampicine, ciprofloxacin en ceftriaxon zijn effectief in eradicatie van meningokokken uit de keelholte. <i>A1 Fraser et al, 2006; ECDC, 2010</i>
-----------------	---

Samenvatting literatuur

Er is een Cochrane-analyse uit 2006 (Fraser et al, 2006). Er zijn geen studies die de effectiviteit van de drie antibiotica vergelijken bij preventie van secundaire gevallen. Het belangrijkste eindpunt in de studies is eradicatie van meningokokken uit de keelholte na chemoprophylaxe. Zowel rifampicine, ciprofloxacin als ceftriaxon hebben een hoog eradicatiepercentage een week na de behandeling, en 1 tot 2 weken na de behandeling. Langere follow-up is alleen voor rifampicine beschreven. Ook na 4 weken blijkt rifampicine significant effectiever dan placebo in eradicatie van meningokokken. Voor rifampicine is wel na profylaxe resistentie beschreven van meningokokken voor rifampicine. In een systematische literatuuranalyse, in 2010 uitgevoerd door het ECDC (ECDC, 2010), werd geconcludeerd dat op grond van effectiviteit rifampicine, ciprofloxacin, ceftriaxon, azitromycine en cefixim aanbevolen kunnen worden. Voor azitromycine is echter slechts een enkele studie met 57 patiënten beschikbaar, cefixim is in Nederland niet meer geregistreerd. Op grond van de resistentieontwikkeling die bij rifampicine is beschreven in 10-27% van de behandelde dragers, wordt enige voorkeur uitgesproken voor ciprofloxacin en ceftriaxon.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-04-2013

Laatst geautoriseerd : 03-04-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Cuevas, L.E., Kazembe, P., Mughogho, G.K., Tillotson, G.S., Hart, C.A. (1995). Eradication of nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in children and adults in rural Africa: a comparison of ciprofloxacin and rifampicin. *J Infect Dis.*, 171 (3), 728-731.
- Fraser, A., Gafer-Gvili, A., Paul, M., Leibovici, L. (2006). Antibiotics for preventing meningococcal infections. *Cochrane Database Syst Rev.*, 8 (4), 1-.
- Purcell, B., Samuelsson, S., Hahne, S., Ehrhard, I., Heuberger, S., Camaroni, I. et al. (2004). Effectiveness of antibiotics in preventing meningococcal disease after a case: systematic review. *BMJ.*, 328, 1339-42.
- ECDC GUIDANCE (2010). Public health management of sporadic cases of invasive meningococcal disease and their contacts.. Stockholm, 1, 1-.
- Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis (2009). Jaarverslag. online, 1, 1-.
- LCI (2010). Richtlijn Meningokokkose. . online, 1, 1-.
- Health Protection Agency Meningococcus Forum. (2006). Guidance for public health management of meningococcal disease in the UK. online, 1, 1-.

Aanvullende behandeling met dexamethason

Uitgangsvraag

Wat is het effect van aanvullende behandeling met dexamethason bij patiënten met “community-acquired” bacteriële meningitis?

Aanbeveling

Volwassenen met een “community-acquired” bacteriële meningitis moeten behandeld worden met dexamethason in een dosering van 4 maal daags 10 mg gedurende 4 dagen.

Kinderen met een “community-acquired” bacteriële meningitis moeten behandeld worden met dexamethason in een dosering van 0,6 mg/kg/dag (in 4 doses) gedurende 4 dagen.

Overwegingen

Op grond van bovenstaande gegevens kan geconcludeerd worden dat volwassenen en kinderen met een “community acquired” bacteriële meningitis in Nederland behandeld moeten worden met dexamethason in een dosering zoals die in de meeste grote studies werd gebruikt namelijk 4 maal daags 10 mg gedurende 4 dagen voor volwassenen en 0,6 mg/kg/dag (in 4 doses) gedurende 4 dagen voor kinderen. De werkgroep is van mening dat dexamethason geïndiceerd is gedurende 4 dagen bij alle patiënten ouder dan 4 weken met “community acquired” bacteriële meningitis ongeacht de verwekker, tenzij er een contra-indicatie is voor het geven van dexamethason. Dexamethason moet bij voorkeur gegeven worden tijdens de eerste gift antibiotica. Bij patiënten met meningitis en septische shock weegt het potentiële voordeel van dexamethason op tegen het potentiële nadeel.

Onderbouwing

Achtergrond

Acute bacteriële meningitis blijft een ziekte met een hoge sterfte en een aanzienlijke morbiditeit ook al zijn er effectief werkende antibiotica beschikbaar en zijn de behandelingsmogelijkheden van de bij de ziekte optredende complicaties aanzienlijk verbeterd over de jaren. Om de prognose te verbeteren is decennia lang gezocht naar aanvullende behandelingsmogelijkheden, eerst in diermodellen, later door middel van gerandomiseerd patiëntenonderzoek. Er is daarbij vrijwel alleen gekeken naar het effect van aanvullende behandeling met corticosteroïden en dan met name van dexamethason bij patiënten met “community-acquired” bacteriële meningitis.

Conclusies

Niveau 1	Het toevoegen van corticosteroïden aan de antibiotische behandeling bij volwassen patiënten met acute bacteriële meningitis vermindert de kans op het ontstaan van gehoorstoornissen. <i>A1 Brouwer et al, 2010a; Van de Beek et al, 2010</i>
-----------------	--

Niveau 2	Het toevoegen van dexamethason aan de antibiotische behandeling bij volwassen patiënten met acute bacteriële meningitis veroorzaakt door pneumokokken verlaagt de sterfte significant. <i>A2 De Gans & Van de Beek, 2002</i> <i>B Brouwer et al, 2010b</i>
Niveau 1	Het toevoegen van corticosteroïden aan de antibiotische behandeling bij kinderen met acute bacteriële meningitis vermindert de kans op het ontstaan van gehoorstoornissen. <i>A1 Brouwer et al, 2010a</i>

Samenvatting literatuur

Daar de resultaten van individuele studies niet eensluidend waren zijn in de loop van de jaren een aantal meta-analysen verricht. De eerste Cochrane meta-analyse werd in 2003 gepubliceerd met updates in 2007 en 2010 (Van de Beek et al, 2003; Van de Beek et al, 2007; Brouwer et al, 2010a). Voor de gebruikte onderzoeksstrategie wordt verwezen naar ref. 1, 2 en 3. In de laatste Cochrane meta-analyse werden 24 studies opgenomen met in totaal 4041 patiënten met acute bacteriële meningitis. Geïnccludeerde studies waren RCTs waarin patiënten (kinderen en volwassenen) met antibiotica werden behandeld en werden gerandomiseerd tussen corticosteroïdbehandeling en placebo. Als uitkomstmaat moest minimaal sterfte of gehoorverlies worden gerapporteerd.

In deze Cochrane-analyse zijn ook de resultaten van de vijf meest recente grote RCT's (Scarborough et al, 2007; Nguyen et al, 2007; Peltola et al, 2007; De Gans & Van de Beek, 2002; Molyneux et al, 2002) meegenomen. De resultaten van deze vijf RCT's werden ook apart geanalyseerd en gepubliceerd (Van de Beek et al, 2010).

Behandeling van kinderen en volwassenen

De conclusie van de laatste Cochrane meta-analyse (Brouwer et al, 2010a) luidde dat het gebruik van corticosteroïden geen significant effect heeft op sterfte bij patiënten met een acute bacteriële meningitis (RR 0,92; 95% CI 0,82-1,04; $P=0,18$); wel was er een significant gunstig effect op gehoorstoornissen (RR 0,67; 95% CI 0,51-0,88). Het percentage neurologische restverschijnselen op korte termijn was eveneens significant lager in de corticosteroïdengroep (RR 0,83; 95% CI 0,69-1,00) terwijl er geen significant verschil was op de restverschijnselen op lange termijn (RR 0,91; 95% CI 0,74-1,11). Uit de analyse bleek tevens dat het gebruik van corticosteroïden niet gepaard ging met significant meer bijwerkingen (RR 1,13; 95% CI 0,99-1,28). In de analyse van de vijf meest recente RCT's (Van de Beek et al, 2010) werd eveneens geen significant effect gevonden van dexamethason op sterfte (OR 0,97; 95% CI 0,79-1,19) en eveneens geen significant effect op sterfte of ernstige neurologische restverschijnselen of ernstig bilateraal gehoorverlies (OR 0,92; 95% CI 0,76-1,11). Ook was er geen significant gunstig effect van dexamethason op sterfte of enig neurologisch

restverschijnsel of gehoorverlies (OR 0,89; 95% CI 0,74-1,07) of op sterfte of ernstig bilateraal gehoorverlies (OR 0,89; 95% CI 0,73-1,69). Wel waren er significant minder gehoorstoornissen in de groep overlevenden die dexamethason hadden gehad (OR 0,77; 95% CI 0,60-0,99; $P=0,04$).

Subgroepanalyse kinderen

In de Cochrane-analyse (Brouwer et al, 2010a) werd geen significant gunstig effect gevonden op sterfte bij gebruik van corticosteroiden (RR 0,95; 95% CI 0,78-1,14). Wel was er een significant positief effect op gehoorstoornissen in het algemeen (RR 0,74; 95% CI 0,62-0,89) en op ernstige gehoorstoornissen (RR 0,67; 95% CI 0,49-0,91). Daarnaast was er een significant gunstig effect van corticosteroiden op ernstig gehoorverlies bij infectie met *H. influenzae* (RR 0,34; 95% CI 0,20-0,59).

Geen van de geïnccludeerde studies bevatte kinderen jonger dan 1 maand (neonatale meningitis). In de analyse van Van de Beek et al (2010) werd bij kinderen geen gunstig effect gevonden bij gebruik van dexamethason.

Subgroepanalyse volwassenen

In de Cochrane-analyse (Brouwer et al, 2010a) werd wat betreft sterfte een niet-significante trend gevonden ten gunste van het gebruik van dexamethason (RR 0,74; 95% CI 0,53-1,05) (random effect model). Er werd geen gunstig effect gevonden op de korte termijn neurologische restverschijnselen (RR 0,72; 95% CI 0,51-1,01) maar wel een significant effect in het voordeel van het gebruik van corticosteroiden op gehoorstoornissen (RR 0,74; 95% CI 0,56-0,98). In de analyse van Van de Beek et al (2010) had dexamethason bij patiënten ouder dan 55 jaar een gunstig effect op sterfte (OR 0,41, 95% CI 0,20-0,84; $P=0,01$), op sterfte of ernstige neurologische restverschijnselen (OR 0,53, 95% CI 0,30-0,84; $P=0,03$) of sterfte of enig neurologisch restverschijnsel (OR 0,56; 95% CI 0,31-1,00; $P=0,05$). Daarnaast had dexamethason bij HIV-negatieve volwassenen een gunstig effect op sterfte of ernstige neurologische restverschijnselen inclusief bilateraal gehoorverlies (OR 0,68; 95% CI 0,48-0,95; $P=0,02$) en tevens op sterfte of enig neurologisch restverschijnsel inclusief gehoorverlies (OR 0,67; 95% CI 0,50-0,91; $P=0,01$) en op sterfte of ernstig bilateraal gehoorverlies (OR 0,61; 95% CI 0,42-0,89; $P=0,01$).

Nederlands onderzoek

De Europese RCT (De Gans & Van de Beek, 2002) met 301 voornamelijk Nederlandse volwassenen, liet met name een significant gunstig effect van dexamethason (4 maal daags 10 mg gedurende 4 dagen) zien op sterfte bij patiënten met een pneumokokkenmeningitis. In deze groep werd de sterfte teruggebracht van 34% naar 14% (RR 0,41; 95% CI 0,19-0,86). Dit onderzoek liet tevens zien dat de daling in sterfte niet gepaard gaat met een toename van patiënten met ernstige restverschijnselen. In een nieuw prospectief cohort-onderzoek is recent gekeken naar het effect van dexamethason (4 maal daags 10 mg gedurende 4 dagen) bij volwassenen met pneumokokkenmeningitis in Nederland (Brouwer et al, 2010b).

De resultaten in deze studie zijn daarbij vergeleken met die van een eerder prospectief cohort onderzoek, uitgevoerd in een vergelijkbare patiëntengroep, eveneens in Nederland, in de periode dat dexamethason

nog niet tot de standaard behandeling behoorde. Uit dit onderzoek blijkt dat de sterfte bij patiënten met een pneumokokkenmeningitis significant lager is als ook wordt behandeld met dexamethason (OR 0,57; 95% CI 0,40-0,87). Ook hersenzenuwuitval en gehoorverlies kwamen significant minder vaak voor in de dexamethason periode. Een recent onderzoek toonde dat ook patiënten met een meningokokkenmeningitis in Nederland vaak behandeld worden met dexamethason (90% van de patiënten), en dat behandeling van dexamethason geassocieerd was met een verlaagde kans op een auto-immuun arthritis (Heckenberg et al, 2012). Er werden geen bijwerkingen beschreven van dexamethason in deze groep patiënten met meningokokkenmeningitis.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-04-2013

Laatst geautoriseerd : 03-04-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Beek, D. van de, Gans, J. de, McIntyre, P., Prasad, K. (2003). Corticosteroids in acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev., 3, 1-.
- Beek, D. van de, Gans, J. de, McIntyre, P., Prasad, K. (2007). Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev., 1, 1-.
- Beek, D. van de, Farrar, J.J., Gans, J., Mai, N.T., Molyneux, E.M., Peltola, H. et al. (2010). Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. Lancet Neurol., 9, 254-63.
- Brouwer, M.C., McIntyre, P., Gans, J. de, Prasad, K., Beek, D. van de (2010). Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev, 1, 1-.
- Brouwer, M.C., Heckenberg, S.G.B., Gans, J. de, Spanjaard, L., Reitsma, J.B., Beek, D. van de (2010). Implementation of adjunctive dexamethasone therapy in adult pneumococcal meningitis. Neurology, 1, 1-.
- Gans, J. de & Beek, D. van de (2002). European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators: Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med., 347, 1549-56.
- Heckenberg SG, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D. (2012). Adjunctive dexamethasone in adults with meningococcal meningitis. Neurology., 79, 1563-.
- Molyneux, E.M., Walsh, A.L., Forsyth, H., Tembo, M., Mwenechanya, J., Kayira, K. et al. (2002). Dexamethasone treatment in childhood bacterial meningitis in Malawi: a randomised controlled trial. Lancet., 360, 211-8.
- Nguyen, T.H., Tran, T.H., Thwaites, G., Ly, V.C., Dinh, X.S., Ho Dang, T.N et al. (2007). Dexamethasone in Vietnamese adolescents and adults with bacterial meningitis. N Engl J Med., 357, 2431-40.
- Peltola, H., Roine, I., Fernández, J., Zavala, I., Ayala, S.G., Mata, A.G. et al. (2007). Adjuvant glycerol and/or dexamethasone to improve the outcomes of childhood bacterial meningitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Infect Dis., 45, 1277-86.
- Scarborough, M., Gordon, S.B., Whitty, C.J., French, N., Njalale, Y., Chitani, A. et al. (2007). Corticosteroids for bacterial meningitis in adults in sub-Saharan Africa. N Engl J Med., 357, 2441-50.

Ondersteunende behandeling bij community acquired bacteriële meningitis

Uitgangsvraag

Ondersteunende behandeling bij “community-acquired” bacteriële meningitis.

Aanbeveling

Indicaties voor IC-opname voor patiënten met bacteriële meningitis komen overeen met IC-indicaties voor andere categorieën patiënten.

Zorgvuldige bewaking van bewustzijn, vitale functies en eventuele neurologische afwijkingen is noodzakelijk bij alle patiënten met bacteriële meningitis.

Intracraniële druk dient in principe niet gemeten en/of verlaagd te worden.

Vochtbeperking in de eerste 48 uur van opname dient vermeden te worden.

Overwegingen

Er zijn geen gegevens over de invloed van behandeling met vochtbeperking op de uitkomst van bacteriële meningitis bij volwassenen. Het is echter waarschijnlijk dat de gegevens bij kinderen te extrapoleren zijn naar volwassenen met bacteriële meningitis.

Onderbouwing

Achtergrond

Dit hoofdstuk heeft betrekking op “community-acquired” bacteriële meningitis en niet op bacteriële meningitis bij neurochirurgische patiënten. Bacteriële meningitis kan zo ernstig verlopen dat opname op de intensive care (IC) geïndiceerd is.

Conclusies

Niveau 4	Indicaties voor IC-opname voor patiënten met bacteriële meningitis komen overeen met IC-indicaties voor andere categorieën patiënten. <i>D Van de Beek et al, 2006</i>
Niveau 3	Er is geen bewijs dat monitoring van de intracraniële druk en daaruit voortvloeiend beleid bij bacteriële meningitis de uitkomst verbetert. <i>B Odetola et al, 2006</i>

Niveau 3	Vochtbeperking bij kinderen met bacteriële meningitis in de eerste 48 uur van opname is geassocieerd met een slechtere uitkomst. <i>B Maconochie et al, 2008</i>
-----------------	--

Samenvatting literatuur

Indicatie IC-opname

Het merendeel van de patiënten met bacteriële meningitis ontwikkelt één of meerdere complicaties tijdens opname. In een Nederlands landelijk prospectief cohortonderzoek onder 352 volwassenen met pneumokokkenmeningitis ontwikkelde 75% van de patiënten één of meer neurologische complicaties tijdens opname, waaronder 24% een epileptisch insult, en 38% cardiorespiratoir falen (Van de Beek et al, 2004). Er zijn meerdere prognostische studies gepubliceerd waarin over het algemeen factoren indicatief voor sepsis, een laag bewustzijn, en factoren indicatief voor pneumokokkenmeningitis geassocieerd zijn met een slechte uitkomst (Van de Beek et al, 2004; Auburtin et al, 2002; Dauchy et al, 2007; Van de Beek et al, 2006). Indicaties voor IC-opname voor patiënten met bacteriële meningitis komen overeen met IC-indicaties voor andere categorieën patiënten (Van de Beek et al, 2006).

Behandeling van verhoogde intracraniële druk

In een retrospectief onderzoek was een intracraniële druk (ICP) ≥ 15 mmHg bij bacteriële meningitis geassocieerd met een verhoogde morbiditeit en mortaliteit (Lindvall, 2004). Daarom zou bij comateuze patiënten met bacteriële meningitis overwogen kunnen worden om een ICP-meter in te brengen om stijging van de ICP tijdig te kunnen detecteren en te behandelen. Echter, in een retrospectief onderzoek bij kinderen werd geen verband gevonden tussen het gebruik van ICP-meters en verminderde ziekenhuismortaliteit (Odetola et al, 2006). Gebruik van ICP-monitoring was in dit onderzoek wel geassocieerd met een verlengde opnameduur en hogere kosten (Odetola et al, 2006). Er bestaat beperkte ervaring met decompressie-craniotomie bij bacteriële meningitis met een verhoogde ICP (Di Rienzo et al, 2008). Andere interventies die de ICP kunnen verlagen (verbeterde veneuze drainage, sedatie, osmotherapie, liquordrainage, een barbituratencoma en therapeutische hypothermie) zijn niet onderzocht bij patiënten met bacteriële meningitis.

Hyperglykemie

Hyperglykemie (serumglucose >7.8 mmol/L) komt voor bij 1 op de 4 volwassenen opgenomen met een bacteriële meningitis (Schut et al, 2009). Hyperglykemie kan worden verklaard door een fysieke stressreactie, verstoorde centrale glucoseregulatiemechanismen en verhoogde gevoeligheid van patiënten met diabetes mellitus voor infecties (Schut et al, 2009). Bij algemene IC-patiënten is hyperglykemie ongunstig, onder IC-patiënten met bacteriële meningitis is dit niet onderzocht.

Hyponatriëmie en vochtbeleid

Hyponatriëmie (serumnatrium <135 mmol/l) komt veel voor bij patiënten met bacteriële meningitis. In een prospectief onderzoek had 30% van de patiënten met bacteriële meningitis bij opname hyponatriëmie. In dit onderzoek bleek dat er bij de meeste patiënten sprake is van een milde hyponatriëmie die binnen enkele dagen weer verdwijnt, zonder verdere behandeling (Brouwer et al, 2007).

Een ernstige hyponatriëmie (<130 mmol/l) kwam voor bij 6% van de patiënten en moet in principe voorkomen worden, omdat hierdoor cerebraal oedeem kan toenemen (Cole et al, 2004).

Hyponatriëmie kan ontstaan door 'cerebral salt wasting' (CSW) met hypovolemie, door het 'syndroom of inappropriate antidiuretic hormone secretion' (SIADH) met eu- of hypervolemie, of door intraveneuze overhydratie (Cole et al, 2004). CSW en SIADH dienen behandeld te worden met suppletie van hypertoon zout respectievelijk met vochtbeperking (Cole et al, 2004). In een meta-analyse van drie gerandomiseerde trials bij kinderen ging vochtbeperking in de eerste 48 uur gepaard met een iets hogere mortaliteit en met ernstiger neurologische restverschijnselen, al was dit niet statistisch significant (Maconochie et al, 2008). Vochtbeperking gaf globaal een verdubbeling van het risico op spasticiteit, epileptische insulten en chronische, ernstige neurologische uitval (Maconochie et al, 2008).

Hypernatriëmie (serum natrium > 146 mmol/l) komt veel minder vaak voor (bij 7% van de patiënten die opgenomen werden met bacteriële meningitis) (Van de Beek et al, 2007). Patiënten met hypernatriëmie hebben een ernstiger beloop van de ziekte en een ongunstige prognose (Van de Beek et al, 2007). Het is onbekend of behandeling van hypernatriëmie de prognose verbetert.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-04-2013

Laatst geautoriseerd : 03-04-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Auburtin, M., Porcher, R., Bruneel, F., Scanvic, A., Trouillet, J.L., Bédos, J.P. et al. (2002). Pneumococcal meningitis in the intensive care unit: prognostic factors of clinical outcome in a series of 80 cases. *Am J Respir Crit Care Med.*, 165 (5), 713-7.
- van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. (2004). Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.*, 351 (18), 1849-59.
- Beek, D. van de, Gans, J. de, Tunkel, A.R., Wijdicks, E.F. (2006). Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med.*, 354 (1), 44-53.
- Beek, D. van de, Brouwer, M., Gans, J. de (2007). Hypernatremia in bacterial meningitis. *J Infect.*, 55 (4), 381-2.
- Brouwer, M.C., Beek, D. van de, Heckenberg, S.G., Spanjaard, L., Gans J. de (2007). Hyponatraemia in adults with community-acquired bacterial meningitis. *QJM.*, 100 (1), 37-40.
- Cole, C.D., Gottfried, O.N., Liu, J.K., Couldwell, W.T. (2004). Hyponatremia in the neurosurgical patient: diagnosis and management. *Neurosurg Focus.*, 16 (4), 9-.
- Dauchy FA, Gruson D, Chêne G, Viot J, Bebear C, Maugein J, Bézian MC, Dutronc H, Dupon M. (2007). Prognostic factors in adult community-acquired bacterial meningitis: a 4-year retrospective study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, 26 (10), 743-.

- Lindvall, P., Ahlm, C., Ericsson, M., Gothefors, L., Naredi, S., Koskinen, L.O. (2004). Reducing intracranial pressure may increase survival among patients with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.*, 38 (3), 384-90.
- Maconochie, I., Baumer, H., Stewart, M.E. (2008). Fluid therapy for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.*, 23, 1-.
- Odetola, F.O., Tilford, J.M., Davis, M.M. (2006). Variation in the use of intracranial-pressure monitoring and mortality in critically ill children with meningitis in the United States. *Pediatrics.*, 117 (6), 1893-900.
- Rienzo, A. die, Lacoangeli, M., Rychlicki, F., Veccia, S., Scerrati, M. (2008). Decompressive craniectomy for medically refractory intracranial hypertension due to meningoencephalitis: report of three patients. *Acta Neurochir Wien.*, 150 (10), 1057-65.
- Schut, E.S., Westendorp, W.F., Gans, J. de, Kruyt, N.D., Spanjaard, L., Reitsma, J.B. et al. (2009). Hyperglycemia in bacterial meningitis: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis.*, 9, 57-.

Nazorg na bacteriële meningitis

Deze module bestaat uit drie submodules:

- *4.1 Vaccinatie: deze wordt toegevoegd aan de richtlijn Bacteriële meningitis*
- *4.2 Gehoor: deze is geüpdatet en vervangt het gedeelte 'gehoor' uit de bestaande module Nazorg bij bacteriële meningitis*
- *4.3 Cognitieve stoornissen: deze bestaat uit het gedeelte 'cognitieve stoornissen' uit de bestaande module Nazorg bij bacteriële meningitis.*

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-07-2022

Laatst geautoriseerd : 08-07-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Nazorg na bacteriële meningitis: vaccinatie

Uitgangsvraag

Is het zinvol om extra te vaccineren na een doorgemaakte bacteriële meningitis?

Aanbeveling

Vaccinaties na een eerste episode community-acquired bacteriële meningitis

De behandelend arts/hoofdbehandelaar van de episode met bacteriële meningitis is verantwoordelijk voor het geven van advies over vaccinatie.

Kinderen 3 maanden - 18 jaar

Vaccineer kinderen volgens het Rijksvaccinatieprogramma. Overweeg het pneumokokken conjugaat vaccin binnen het Rijksvaccinatieprogramma te vervangen door een beschikbaar meer valent conjugaat pneumokokkenvaccin (bijvoorbeeld het 13-valente pneumokokken conjugaat vaccin (PCV-13) via huisarts in plaats van PCV-10 via het consultatiebureau).

Vaccineer in aanvulling op het Rijksvaccinatieprogramma met het 23-valent polysachariden pneumokokkenvaccin (PPV-23) nadat vaccinatie met de conjugaat pneumokokkenvaccins is voltooid. Overweeg PPV-23 vaccinatie iedere 5 jaar te herhalen.

Vaccineer na meningokokkenmeningitis, of bij bekende liquorlekkage, tegen meningokokken serogroep B in aanvulling op vaccinatie tegen de serogroepen ACWY via het rijksvaccinatieprogramma. Overweeg extra meningokokken B vaccinatie na bacteriële meningitis door andere verwekkers.

Volg bij kinderen met een bekende afweerstoornis de desbetreffende richtlijnen. Zie voor vaccinatiedosering en schema www.kinderformularium.nl.

Volwassenen

Vaccineer alle patiënten met een doorgemaakte bacteriële meningitis, of bij bekende liquorlekkage, aanvullend tegen pneumokokken, indien zij niet eerder gevaccineerd zijn. Geef PCV-13 als dat nog niet gedaan is, gevolgd door een booster met PPV-23 twee maanden later en herhaal de PPV-23 booster elke vijf jaar.

Vaccineer na meningokokkenmeningitis, of bij bekende liquorlekkage, tegen meningokokken type B & ACWY, indien niet eerder gevaccineerd voor meningokokken. Overweeg meningokokken vaccinatie na bacteriële meningitis door andere verwekkers.

Geef een quadrivalent ACWY-vaccin én twee dosis van het meningokokken type B vaccin.

Vaccineer na meningitis door *H. influenza* tegen Haemophilus met het *Haemophilus influenzae* B-vaccin (Act-Hib), indien niet eerder gevaccineerd.

Geef bij bacteriële meningitis door andere verwekkers of bekende liquorlekkage ten minste aanvullende vaccinatie tegen pneumokokken en meningokokken zoals hierboven beschreven.

Zie voor vaccinatiedoseringen en schema's de betreffende LCI-richtlijnen of gebruik de LCI-richtlijn asplenie (<https://lci.rivm.nl/richtlijnen/asplenie>)

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De werkgroep heeft literatuuronderzoek verricht naar de effectiviteit van vaccinatie voor *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* en *H. influenzae* na een doorgemaakte bacteriële meningitis. Hierbij zijn geen (gecontroleerde) studies gevonden die een gevaccineerde populatie vergelijken met een niet-gevaccineerde populatie. Er is geen bewijs dat vaccinatie na een doorgemaakte bacteriële meningitis een recidief voorkomt.

In cohortstudies van patiënten met bacteriële meningitis wordt de incidentie van een recidief geschat tussen de 1 tot 7% (Drummond, 1999; Van Driel, 2008). De huidige incidentie voor een eerste episode van community acquired bacteriële meningitis in Nederland bij volwassenen ligt rond de 1 op de 100.000 per jaar (Bijlsma, 2016). De kans op een recidief is hoger dan de kans om gedurende het leven een eerste episode van bacteriële meningitis door te maken. Een deel van de patiënten met een recidief zal een risicofactor hebben zoals bijvoorbeeld persisterende liquorlekkage of een onderliggende immuundeficiëntie, maar er wordt niet altijd een duidelijke oorzaak gevonden. In de literatuur wordt een recidief vaak veroorzaakt door *S. pneumoniae* of *N. meningitidis*, maar dit zijn sowieso de meest voorkomende verwekkers (van Driel, 2008; Tebruegge, 2008). Mogelijk draagt vaccinatie met *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* en *H. influenzae* bij aan verdere risicoreductie. De bestaande vaccins voor deze groepen verwekkers kennen weinig tot geen belangrijke bijwerkingen of complicaties.

Een herhaalde ernstige infectie zoals een bacteriële meningitis, kan een aanwijzing zijn voor een onderliggende afweerstoornis. Dit valt buiten het bestek van deze richtlijn. De werkgroep adviseert bij twijfel over een mogelijke afweerstoornis te overleggen met een kinderarts(-infectioloog) of internist-(immunoloog)

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Vaccinatie heeft als doel om het risico op een recidief bacteriële meningitis zo laag mogelijk te krijgen. Bovendien heeft de patiënt ook bescherming tegen een (ernstig) beloop van andere infecties met de verwekkers waarvoor hij gevaccineerd is. Een nadeel is het ondergaan van de vaccinatie en de eventuele kosten als deze zorg niet vergoed wordt. Sommige patiënten zullen vanwege hun levensovertuiging niet gevaccineerd willen worden.

Kosten (middelenbeslag)

Bewijs uit vergelijkende studies voor de effectiviteit van vaccinatie na een bacteriële meningitis ontbreekt en daardoor is er ook geen goede literatuur over kosteneffectiviteit. De kosten zijn in verhouding tot een ziekenhuisopname voor bacteriële meningitis zeer laag, maar voor individuele patiënten, waar de vaccinatie niet door hun zorgverzekeraar vergoed wordt, kunnen de kosten toch hoog zijn.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er is geen onderzoek naar de aanvaardbaarheid of haalbaarheid van vaccinatie na bacteriële meningitis. Collega zorgverleners zullen geen bezwaar hebben tegen het adviseren van vaccinatie na een doorgemaakte bacteriële meningitis. In de praktijk wordt een verzoek tot vergoeding door de meeste zorgverzekeringen gehonoreerd.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Een bacteriële meningitis is een ernstig ziektebeeld met een relevante recidief kans. De werkgroep is van mening dat het aannemelijk is dat vaccinatie na bacteriële meningitis de kans op een recidief kan verminderen. Vanwege het ontbreken van belangrijke complicaties of bijwerkingen van vaccinatie, vindt de werkgroep dat (aanvullende) vaccinatie altijd overwogen moet worden na een episode van bacteriële meningitis bij kinderen vanaf 3 maanden of volwassenen.

Onderbouwing

Achtergrond

Patiënten met een doorgemaakte bacteriële meningitis hebben een verhoogd risico op een recidief bacteriële meningitis. De meeste patiënten met een recidief blijken een (bekende) risico factor te hebben zoals bijvoorbeeld liquorlekkage, maar dit geldt niet voor alle patiënten. Vaccins tegen de meest voorkomende verwekkers (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis* en *H. influenzae*) van bacteriële meningitis zijn beschikbaar in Nederland. Mogelijk kan vaccinatie een recidief van bacteriële meningitis voorkomen.

Conclusies

Recurrence

- GRADE	It is unknown whether vaccination decreases the recurrence rate in patients with a previous episode of community-acquired bacterial meningitis.
-------------------	---

Samenvatting literatuur

Description of studies

Results

There were no studies identified that studies the effect of vaccination on patients with community acquired bacterial meningitis.

Level of evidence of the literature

Recurrence

The level of evidence regarding the outcome measure recurrence could not be assessed, because there were no studies identified that compared the effect of vaccination against common bacteria that cause bacterial meningitis versus no vaccination in patients after a first episode of community acquired bacterial meningitis.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
What is the effectiveness of vaccination after a previous episode of bacterial meningitis?

P: patients with a previous community-acquired bacterial meningitis infection;

- I:** vaccination after bacterial meningitis infection;
- C:** no vaccination after bacterial meningitis infection;
- O:** recurrence.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered recurrence as a critical outcome measure for decision making.

The working group defined the outcome measure recurrence as follows: the incidence of invasive infection (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, and *H. influenzae*) in patients who survived a first episode of bacterial meningitis.

The working group defined 1% as a minimal clinically relevant risk of recurrence.

Search and select (Methods)

The databases (Pubmed and Embase (via Embase.com)) were searched with relevant search terms until September 28th, 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 120 hits. Studies were selected based on the following criteria: randomized controlled trials or observational studies comparing the effect of bacterial meningitis vaccination in patients with community acquired bacterial meningitis. 16 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full texts, 16 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and none of the studies were included.

Results

We identified no studies that compared the effect of vaccination against common bacteria that cause bacterial meningitis versus no vaccination in patients after a first episode of community acquired bacterial meningitis.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-07-2022

Laatst geautoriseerd : 08-07-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Bijlsma, M. W., Brouwer, M. C., Kananmouentalib, E. S., Kloek, A. T., Lucas, M. J., Tanck, M. W., ... & van de Beek, D. (2016). Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006–14: a prospective cohort study. *The Lancet infectious diseases*, 16(3), 339-347.

van Driel, J. J., Bekker, V., Spanjaard, L., van der Ende, A., & Kuijpers, T. W. (2008). Epidemiologic and microbiologic characteristics of recurrent bacterial and fungal meningitis in the Netherlands, 1988–2005. *Clinical Infectious Diseases*, 47(5), e42-e51.

Drummond, D. S., De Jong, A. L., Giannoni, C., Sulek, M., & Friedman, E. M. (1999). Recurrent meningitis in the pediatric patient—the otolaryngologist's role. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 48(3), 199-208.

Tebruegge, M., & Curtis, N. (2008). Epidemiology, etiology, pathogenesis, and diagnosis of recurrent bacterial meningitis.

Clinical Microbiology Reviews, 21(3), 519-537.

Nazorg bij bacteriële meningitis: gehoor

Uitgangsvraag

Hoe zou de audiologische nazorg bij patiënten met een doorgemaakte bacteriële meningitis er uit moeten zien?

Aanbeveling

Verricht bij kinderen tijdens opname en 1 maand na ontslag een gehoorevaluatie met oto-akoestische emissie (OAE), of indien mogelijk, met toon- en spraak audiometrie. Bij aanwijzingen voor of twijfel over perceptief gehoorverlies dient onmiddellijk te worden doorverwezen naar een audiologisch centrum met cochleair-implantatie-team voor een verder gehooronderzoek (z.n. BERA). Ook bij onduidelijke of moeilijk te interpreteren uitkomsten (bijv. bij zeer jonge kinderen) wordt doorverwijzing sterk aangeraden.

Verricht bij volwassenen tijdens opname en 1 maand na ontslag een gehoorevaluatie middels audiometrie: toon- en spraak-audiometrie en zo nodig oto-akoestische emissie (OAE) indien toon-spraak audiometrie niet mogelijk of betrouwbaar is. Bij aanwijzingen voor perceptief gehoorverlies dient onmiddellijk te worden doorverwezen naar een audiologisch centrum met cochleair-implantatie-team.

Continueer, indien gehoorverlies is vastgesteld, de follow-up gedurende minimaal 1 jaar om verdere verslechtering te ontdekken.

Indien er bij volwassenen of kinderen 1 maand na ontslag geen aanwijzingen zijn voor perceptief gehoorverlies kan de audiologische follow-up worden beëindigd.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Het is tot op heden onduidelijk of er verschillen zijn in detectie van fibrose en calcificatie van de cochlea en de incidentie van gehoorverlies bij verschillende follow-up schema's bij patiënten met een geschiedenis van bacteriële meningitis zonder gehoorverlies kort na ontslag (binnen een maand). Er is daarom literatuuronderzoek verricht. Geen van de studies rapporteerde de uitkomstmaat fibrose en calcificatie van de cochlea.

In een systematische review (Rodenburg, 2016) werd een incidentie gevonden van 14% voor gehoorverlies (> 25dB HL) en 5% voor ernstig gehoorverlies (> 90dB HL). Daarnaast had 85% van de patiënten een normaal gehoor na bacteriële meningitis, waarvan 1 patiënt later gehoorverlies ontwikkelde. Een retrospectief onderzoek (Rodenburg, 2018) vond een incidentie van 28% (> 25dB HL) voor gehoorverlies en 13% voor ernstig gehoorverlies (> 80dB HL). Van de 110 patiënten hadden 82 een normaal gehoor ten tijde van de eerste beoordeling. Follow-up audiometrie bij deze 82 patiënten bracht geen verslechtering van het gehoor aan het licht.

Op basis van deze resultaten lijkt het onwaarschijnlijk dat patiënten die ten tijde van ontslag geen gehoorschade hebben, dit later zullen ontwikkelen. Er zijn ook andere overwegingen die kunnen bijdragen

aan de keuze van een follow-up schema. Indien wel gehoorverlies wordt gemeten kort na doormaken van bacteriële meningitis, dan kan het regelmatig voor dat dit gehoorverlies in de tijd nog verandert (zowel toename als afname van gehoorverlies komt voor) en is langduriger follow-up aangewezen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Er zijn in de literatuur onvoldoende aanwijzingen gevonden dat het zinvol is om, bij ontbreken van gehoorverlies tijdens of kort na een doorgemaakte episode van bacteriële meningitis, de audiologische follow-up langdurig te continueren. Derhalve is het een onnodige belasting voor deze patiënten de follow-up langer dan 1 maand na ontslag te handhaven.

Indien wel gehoorverlies wordt gemeten kort na doormaken van bacteriële meningitis, dan komt het regelmatig voor dat dit gehoorverlies in de tijd nog verandert (zowel toename als afname van gehoorverlies komt voor). Bij patiënten waarbij kort na bacteriële meningitis gehoorverlies wordt gemeten, is verwijzing naar een audiologisch centrum en intensievere, langduriger follow-up van het gehoor derhalve wél aangewezen.

Kosten (middelenbeslag)

De aanpassingen in de richtlijn zullen de kosten van follow-up verlagen doordat een kleinere groep patiënten langdurige audiologische follow up zal ondergaan.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Op basis van de aanpassingen die we doen verwachten we geen onverwachte problemen in de aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie, mede gezien het overleg van de werkgroep met het CION.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Gezien het frequent voorkomen van gehoorverlies na bacteriële meningitis en het belang van vroege detectie voor tijdige implantatie van een cochleair implantaat is audiologische evaluatie van belang. Tijdig behandelen van gehoorverlies heeft een grote impact op bijvoorbeeld de taalspraakontwikkeling bij kinderen, maar ook op de communicatieve, sociale en economische mogelijkheden bij volwassenen. Daarom is de werkgroep van mening dat tijdens opname (na de acute fase) en 1 maand na ontslag gehoorevaluatie dient plaats te vinden. Audiometrie door een audiologisch centrum (AC) wordt aangeraden voor alle kinderen tot 4 jaar. Verwijzing naar een AC kan ook op latere leeftijd noodzakelijk zijn, met name als er geen betrouwbare audiometrie kan worden verricht of als de interpretatie van de (subjectieve of objectieve) metingen lastig blijkt.

Indien gehoorverlies wordt gevonden kort na doormaken van bacteriële meningitis is follow-up gedurende minimaal 1 jaar noodzakelijk om verdere verslechtering te ontdekken.

Er zijn in de literatuur onvoldoende aanwijzingen gevonden dat het zinvol is om, bij ontbreken van gehoorverlies tijdens of kort na een doorgemaakte episode van bacteriële meningitis, de audiologische follow-up langdurig te continueren. Derhalve is het een onnodige belasting voor deze patiënten de follow-up langer dan 1 maand na ontslag te handhaven.

Onderbouwing

Achtergrond

Vijf tot 35% van de patiënten met bacteriële meningitis ontwikkelt perceptief gehoorverlies en 4% van de patiënten zelfs ernstig bilateraal gehoorverlies. Perceptief gehoorverlies is niet altijd meteen duidelijk en het kan lang duren voordat het ontdekt wordt als het gehoor na meningitis niet proactief wordt onderzocht. Ernstig bilateraal perceptief gehoorverlies kan vaak het best gerevalideerd worden door tijdige implantatie van een cochleair implantaat, echter bij een te lange vertraging kan fibrose en calcificatie van de cochlea ontstaan die een optimale implantatie van een cochleair implantaat kunnen verhinderen en zo de uitkomst voor wat betreft het gehoor ernstig kunnen beperken. Dit heeft een grote impact op bijvoorbeeld de taalspraakontwikkeling bij kinderen, maar ook op de communicatieve, sociale en economische mogelijkheden bij volwassenen.

De noodzaak voor audiologische evaluatie tijdens opname en kort na ontslag is in de vorige richtlijn vastgelegd. Hierin is gesteld dat er na ontslag audiologische follow up dient te worden verricht na 1, 2, 6 en 12 maanden. Het is echter niet duidelijk of dit noodzakelijk is bij patiënten bij wie tijdens opname en 1 maand na ontslag geen gehoorverlies bestaat. Daarom is er in de literatuur gezocht met de volgende vraag: bij hoeveel patiënten met aanvankelijk normaal audiologisch onderzoek na meningitis ontstaat er later toch (ernstig) gehoorverlies binnen 1 jaar?

Conclusies

1. Fibrosis and calcification of the cochlea

- GRADE	It is unknown when fibrosis and calcification of the cochlea occur after an episode of bacterial meningitis. None of the studies reported this outcome measure.
--------------------	---

2. Incidence of hearing loss

Moderate GRADE	Patients with a history of bacterial meningitis without hearing damage shortly after discharge (within a month) probably will not develop loss of hearing in the long term. <i>Sources: (Rodenburg, 2018; Rodenburg, 2016)</i>
---------------------------	--

Samenvatting literatuur

Description of studies

Rodenburg (2016) performed a systematic review to clarify the incidence and course of hearing loss after bacterial meningitis to optimize the audiological follow-up. Studies were identified by a search in the following databases: Embase, Medline (OvidSP), Web-of-science, Scopus, Cinahl, Cochrane, PubMed publisher, Google Scholar. The following exclusion criteria were used: 1) study designs that did not meet the research questions, 2) populations or situations too different from the Western population and health care system, 3) other causes of hearing loss, 4) indirect data (reviews or meta-analyses), 5) populations that included children born before 32-week gestational age, 6) patients with a vulnerable immune system (HIV, oncological patients), 7) animal studies or 8) case reports (with a population smaller than 10), 9) articles that focused on CI patients (because of the selection bias toward patients with profound hearing loss), 10) intervention studies on the effect of dexamethasone on the outcome of meningitis were also excluded, 11) studies with patients who suffered from meningitis before 1985, and 12) articles in languages other

than English. A total of 40 studies were included.

Rodenburg (2018) conducted a retrospective cohort study in patients who suffered from bacterial meningitis to delineate the incidence and course of hearing loss after bacterial meningitis. Patients with bacterial meningitis were identified via the Erasmus MC financial registration system, the diagnosis codes in the electronic medical records, and the Dutch Reference Laboratory for Bacterial Meningitis database. Patients were excluded if they had not been treated for bacterial meningitis or if lumbar puncture had shown negative culture results and low number of leukocytes. Another exclusion criterion was pre-existing hearing loss or recurrent meningitis with an unclear relation between the episodes of meningitis and hearing loss. Three cohorts were distinguished:

- Cohort 1: Patients treated for bacterial meningitis in the hospital; their data was used to answer the questions on pathogen distribution and adherence to the audiometry follow-up protocol.
- Cohort 2: A subgroup of patients identified through the Erasmus MC audiometry database. These patients had been diagnosed with bacterial meningitis in another hospital and referred to the hospital for audiological assessment. Those with adequate audiometry and those with adequate audiometry from Cohort 1 together formed Cohort 2. Their data was used to answer the questions on the incidence of hearing loss and pathogen distribution.
- Cohort 3: A subgroup of patients from Cohort 2 for whom repeated audiometry was available; their data was used to study the course and timing of hearing loss after meningitis.

Cohort 1 consisted of 655 patients. As to age distribution, 246 were < 4 years old, 107 from 4 to 17 years old, and 302 ≥ 18 years old. Cohort 2 consisted of 252 patients, that is 174 from Cohort 1 and 78 identified from the ABR database of the audiological department with both a history of meningitis and available audiometric data (74 (< 4 yr. old and 4 from 4 to 18 yr. old). Cohort 3 consisted of 110 patients whose hearing had been tested twice or more. The median interval between first and last test was 217 (IQR 168 to 355) days.

Results

1. Fibrosis and calcification of the cochlea

None of the included studies reported the outcome measure “fibrosis and calcification of the cochlea”.

2. Incidence of hearing loss

Rodenburg (2016) reported an incidence of hearing threshold ($> 25 \pm 5$ dB HL) of 14% (95% confidence interval (CI) 2 to 35%) and an incidence of 5% (95% CI 2 to 13%) for profound hearing threshold (> 90 dB HL). Furthermore, 487 out of 570 (85.4%) patients had normal hearing immediately after the episode of bacterial meningitis, of which only 1 patient (0.2%) developed hearing loss later.

Rodenburg (2018) reported an incidence of hearing threshold (> 25 dB HL) of 28% (95% CI 23 to 34%) and an incidence of 13% (95% CI 10 to 18%) for profound hearing threshold (> 80 dB HL). In addition, of the 110 patients with repeated audiometry in Cohort 3, 82 (75%, 95% CI 66 to 82%) had normal hearing at the first assessment. Follow-up audiometry in these 82 patients did not reveal deterioration of hearing, although in 6 patients only data for one ear was available.

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measure fibrosis and calcification of the cochlea could not be assessed. None of the included studies reported this outcome measure.

The level of evidence regarding the outcome measure incidence of hearing loss comes from an observational study and starts on high due to the prognostic nature of the clinical question. The level of evidence was downgraded by one level because of limited populations size (imprecision), resulting in moderate.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the optimal audiological follow-up care for patients after bacterial meningitis without sensorineural hearing loss within 1 month after discharge?

- P:** patients discharged after bacterial meningitis without hearing sensorineural hearing loss shortly after discharge (within a month);
- I:** 1, 2, 6 and 12-month follow-up scheme;
- C:** other follow-up schemes (shorter, less intensive);
- O:** detection of fibrosis and calcification of the cochlea, incidence of hearing damage.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered occurrence of hearing loss after normal audiological examination at 1 month after discharge as a critical outcome measure for decision making and detection of fibrosis and calcification of the cochlea as important outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

Search and select (Methods)

The databases Pubmed and Embase were searched with relevant search terms until September 20th, 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 322 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews or observational studies about the course or incidence of hearing loss. Five studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 3 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods) and 2 studies were included.

Results

Two studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-07-2022

Laatst geautoriseerd : 08-07-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Rodenburg-Vlot, M. B., Ruytjens, L., Oostenbrink, R., & van der Schroeff, M. P. (2018). Repeated audiometry after bacterial meningitis: consequences for future management. *Otology & Neurotology*, 39(5), e301.

Rodenburg-Vlot, M. B., Ruytjens, L., Oostenbrink, R., Goedegebure, A., & van der Schroeff, M. P. (2016). Systematic review: incidence and course of hearing loss caused by bacterial meningitis: in search of an optimal timed audiological follow-up. *Otology & Neurotology*, 37(1), 1-8.

Nazorg bij bacteriële meningitis: cognitieve stoornissen

Uitgangsvraag

Nazorg bij bacteriële meningitis: cognitieve stoornissen.

Aanbeveling

De werkgroep adviseert om aandacht te geven aan en actief te informeren naar eventuele cognitieve stoornissen. Voorlichting hieromtrent dient plaats te vinden bij het ontslag uit het ziekenhuis.

Routinematig neuropsychologisch onderzoek is niet geïndiceerd. Wel dient actief geïnformeerd te worden naar cognitieve stoornissen bij een poliklinische controle na 6-8 weken. Bij klachten over het geheugen, de concentratie en bij traagheid of andere cognitieve problemen, is nader onderzoek in de vorm van een neuropsychologisch onderzoek wel geïndiceerd. Een standaardtermijn hiervoor is moeilijk aan te geven.

Patiënten dienen geïnstrueerd te worden dat wanneer op een later moment klachten optreden, er altijd alsnog een onderzoek kan plaatsvinden. Indien er bij het neuropsychologisch onderzoek afwijkingen worden gevonden kan het noodzakelijk zijn, afhankelijk van de ernst van de symptomen, verdere begeleiding door een (neuro)psycholoog of orthopedagoog te laten plaatsvinden.

Overwegingen

Een belangrijk deel van de patiënten die na de acute fase goed zijn hersteld zal na enkele weken/maanden thuis geconfronteerd worden met cognitieve beperkingen (bijvoorbeeld geheugenstoornissen, traagheid). Aandacht hiervoor bij het ontslag uit het ziekenhuis en later bij een controlebezoek op de polikliniek is belangrijk omdat dit onderwerp wellicht niet ter sprake zal worden gebracht door de patiënt en/of familie. De coördinatie van de nazorg ligt bij kinderen bij de kinderarts en bij volwassenen bij de neuroloog.

Onderbouwing

Achtergrond

Na het doormaken van bacteriële meningitis blijft ongeveer eenderde van de patiënten klachten houden. Veel voorkomende complicaties zijn neurologische uitval door herseninfarcten, gehoorverlies en cognitieve traagheid. Het is belangrijk om de patiënten te kunnen identificeren bij wie na ontslag neuropsychologisch onderzoek geïndiceerd is. Patiënten en familie moeten geïnformeerd worden over de mogelijke restverschijnselen en weten wanneer zij contact moeten opnemen met een arts.

Conclusies

Niveau 1	Ongeveer 20% van de patiënten die een bacteriële meningitis doormaken houdt restverschijnselen. De meest voorkomende ernstige restverschijnselen bij kinderen zijn gehoorschade, epileptische aanvallen, motorische stoornissen, cognitieve beperkingen, hydrocephalus en visuele stoornissen. Het risico op ernstige restverschijnselen is groter bij kinderen onder de 5 jaar dan bij oudere kinderen. A1 Edmond et al, 2010
Niveau 1	Het is aangetoond dat patiënten met bacteriële meningitis veroorzaakt door pneumokokken een groter risico hebben op restverschijnselen dan patiënten met bacteriële meningitis veroorzaakt door Haemophilus influenza type b of meningokokken. A1 Edmond et al, 2010; Van de Beek et al, 2004
Niveau 2	Cognitieve restverschijnselen komen vaak voor bij volwassenen na een bacteriële meningitis (30%). Ook komt bij volwassenen gehoorschade vaak voor. B Hoogman et al, 2007; Schmidt et al, 2006; Fortnum & Davis, 1993; Van de Beek et al, 2002; Van de Beek et al, 2004; Heckenberg et al; 2011.

Samenvatting literatuur

Kinderen

Er werd één systematische review gevonden die de gevolgen van bacteriële meningitis beschrijft bij kinderen (Edmond et al, 2010). In totaal werden 132 studies ingesloten, die 18.183 patiënten beschreven die meningitis hadden overleefd en onderzocht waren op restverschijnselen. Van deze studies waren er 53 afkomstig uit Europa, 32 uit de Verenigde Staten, 10 uit het Midden-Oosten, 16 uit de West-Pacific, 13 uit Afrika en 8 uit Azië. In totaal 106 studies (79%) richtten zich op kinderen onder de vijf jaar (Edmond et al, 2010). De meest voorkomende oorzaak van meningitis was Haemophilus influenzae type b (Hib) (36%), gevolgd door pneumokokken (20%), meningokokken (16%) en andere pathogenen (12%). De mediane leeftijd bij een meningitis episode was 29 maanden (95% BI 13-67 maanden). De mediane follow-up duur was 24 maanden (95% BI 6-63 maanden). Kinderen die met HIV geïnfecteerd waren hadden een twee keer zo hoge kans op restverschijnselen als niet-geïnfecteerde kinderen, bleek uit twee Afrikaanse studies. De restverschijnselen die als ernstig beoordeeld werden waren: cognitieve beperkingen (mentale retardatie met IQ<70), bilaterale gehoorschade, motorische beperkingen, epileptische aanvallen, visuele beperkingen en hydrocefalus. Milde restverschijnselen waren: gedragsproblemen, leerproblemen, unilaterale gehoorschade, hypotonie (verminderde spierspanning) en dubbelzien (Edmond et al, 2010). Ernstige restverschijnselen werden vaker gezien bij pneumokokkenmeningitis dan bij Hib- en meningokokkenmeningitis. De meest voorkomende ernstige restverschijnselen waren gehoorschade (34%), epileptische aanvallen (13%), motorische stoornissen (12%), cognitieve beperkingen (9%), hydrocephalus (7%) en visuele stoornissen (6%). Bij 20% van de kinderen kwamen meerdere restverschijnselen voor. Het risico op ernstige restverschijnselen was significant groter bij kinderen onder de 5 jaar dan bij oudere kinderen.

Volwassenen

In een Nederlandse studie (Hoogman et al, 2007), werden 155 volwassen patiënten na een bacteriële meningitis en 72 gezonde controles onderzocht met behulp van een uitgebreide testbatterij gericht op geheugen, aandacht, executieve functies, psychomotore functies en intelligentie en met een vragenlijst naar depressie en gemoedstoestand. Bij 32% van de patiënten werden cognitieve stoornissen gevonden (vergeleken met 5,5% bij de controlegroep, $p < 0,001$). Patiënten met hersenzenuwuitval bij ontslag hadden ook een groter risico op cognitieve stoornissen dan patiënten die geen hersenzenuwuitval hadden (OR 4,73; 95% BI 1,37- 16,28; $p = 0,01$). De tijd tussen diagnose en cognitieve testen varieerde van 5 tot 164 maanden maar was niet gerelateerd aan de cognitieve uitkomsten. De prognose op lange termijn (> 10 jaar) is onbekend (Hoogman et al, 2007). Van de Beek et al onderzocht in 2002 de cognitieve functie van 51 patiënten die goed hersteld waren na een bacteriële meningitis (score van 5 op de Glasgow Outcome Scale). Van de patiënten met pneumokokkenmeningitis had 27% een cognitieve functiestoornis (met name traagheid).

Patiënten na een meningokokkenmeningitis verschilden niet van controlepatiënten. In een Duitse studie werden 59 patiënten met bacteriële meningitis vergeleken met 59 patiënten met een virale meningitis en met 30 controles (Schmidt et al, 2006). Op basis van een algehele cognitieve score waren er geen significante verschillen tussen beide patiëntengroepen. Analyse van vier cognitieve domeinen liet echter zien dat 37% van de patiënten na bacteriële meningitis problemen hield in het kortetermijn- en werkgeheugen tegenover 15% na een virale meningitis. Verder hadden patiënten na bacteriële meningitis grotere problemen met executieve functies. Ook was het associatief leren van verbale informatie verminderd. In een oudere Duitse studie werden 22 volwassen patiënten met bacteriële meningitis vergeleken met 17 controles; 16 patiënten (73%) hadden afwijkingen bij neuropsychologisch onderzoek (snelheid en geheugen) (Merkelbach et al, 2000).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-07-2022

Laatst geautoriseerd : 08-07-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Beek, D. van de, Schmand, B., Gans, J. de, Weisfelt, M., Vaessen, H., Dankert, J., Vermeulen, M. (2002). Cognitive impairment in adults with good recovery after bacterial meningitis. Journal of Infectious Diseases., 186, 1047-1052.
- Edmond, K., Clark, A., Korczak, V.S., Sanderson, C., Griffiths, U.K., Rudan, I. (2010). Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis., 10, 317-28.
- Hoogman M, Beek, D. van de, Weisfelt, M., Gans, J. de, Schmand, B. (2007). Cognitive outcome in adults after bacterial meningitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry., 78, 1092-1096.
- Merkelbach, S., Sittering, H., Schweizer, I., Müller, M. (2000). Cognitive outcome after bacterial meningitis. Acta Neurologica Scandinavica., 102 (2), 118-123.
- Schmidt, H., Heimann, B., Djukic, M., Mazurek, C., Fels, C., Wallesch, C.W., Nau, R. (2006). Neuropsychological sequelae of bacterial and viral meningitis. Brain., 129 (2), 333-345.