

Tuberculeuze (TBC) meningitis - medisch protocol neurologie

Document ID: 061070, 3, Publicatiedatum: 21-12-2021. Deze printversie is geldig tot 24 uur na 03-03-2023, 14:49 uur.

TUBERCULEUZE MENINGITIS

Amsterdam UMC

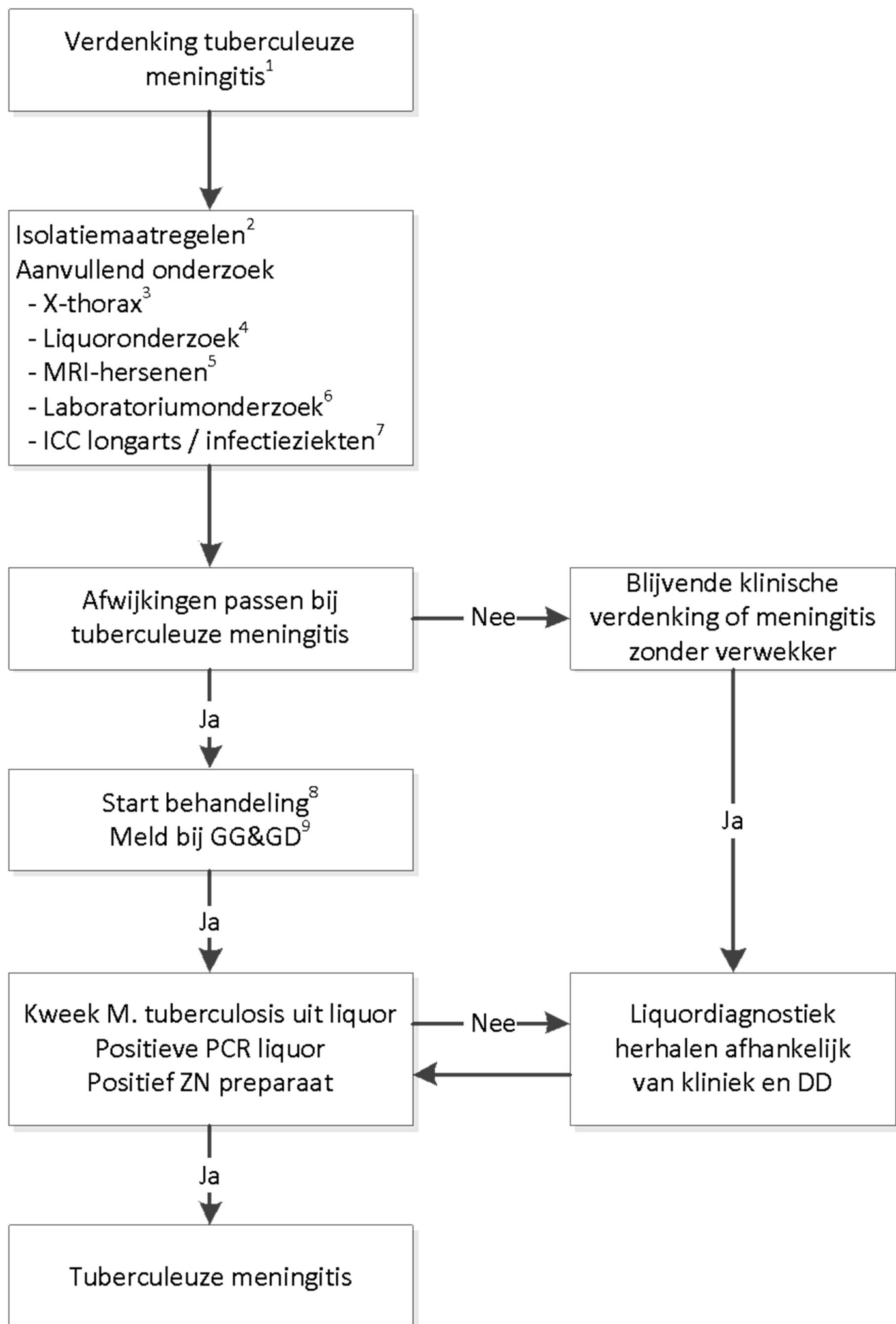
1

☐ Stroomdiagram 1 - Diagnostiek en behandeling

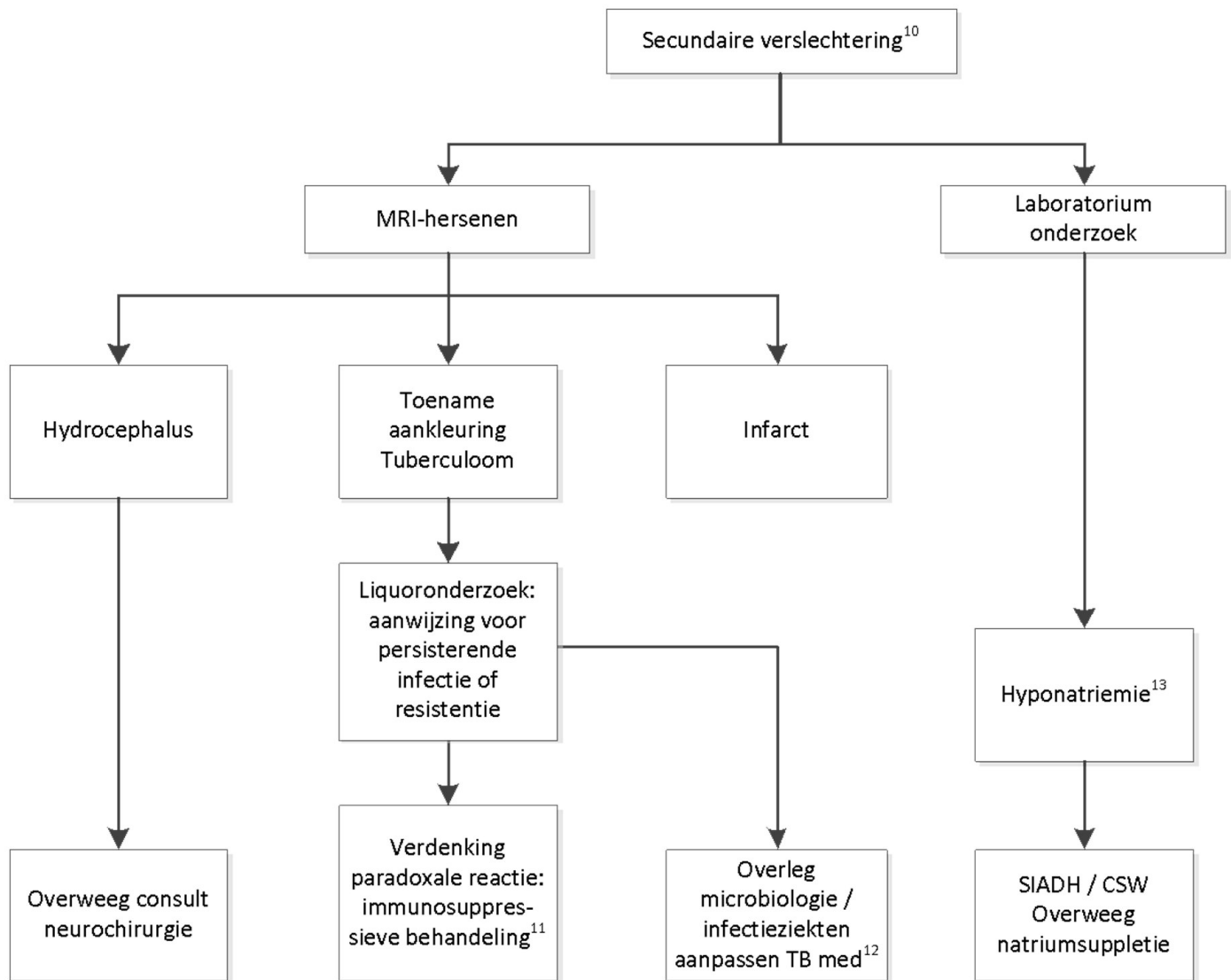
☐ Stroomdiagram 2 - Secundaire verslechtering

1

Stroomdiagram 1 - Diagnostiek en behandeling



1 Stroomdiagram 2 - Secundaire verslechtering



Toelichting

1. Klinische presentatie

Presentatie

Tuberculeuze meningitis (TBM) presenteert zich klassiek als een subacute meningitis waarbij klachten vaak 7 dagen of langer aanwezig zijn.¹ Hierbij treden algehele malaise klachten, anorexie, koorts, hoofdpijn, subfebrile temperatuur en misselijkheid/braken op. Tevens kan er focale neurologische uitval optreden en insulsten. TBM onderscheid zich van bacteriële meningitis door een langere ziekteduur (mediaan 12 dagen klachten voorafgaand aan presentatie vs 1 dag) en relatief frequent optreden van hersenzenuwuitval (22% vs. 8%). HIV-infectie verandert de klinische presentatie van TBM niet.^{4,5}

Risicofactoren TBM

- Tuberculose in voorgeschiedenis;
- Contact met patiënten met open tuberculose;
- Niet-Nederlandse afkomst: hoogste incidentie in Bangladesh, China, India, Indonesië, Pakistan, de Filipijnen en Afrika.³
- HIV-infectie of afweerstoornis anderszins zoals immunosuppressivagebruik en alcoholabusus
- Drugverslaving, verwaarlozing en dakloosheid.²

2. Isolatie

Een patiënt met (verdenking op) tuberculose wordt in aerogene isoaltie verpleegd (groen isolatiekaart). Dit houdt in dat de kamer voorzien is van een sluis en dat iedereen die de ruimte betreedt een klasse FFP-2 neusmondmasker ('eendenbek') draagt. Buiten de isolatiekamer moet de patiënt een neusmondmasker dragen. De maatregelen gelden voor: patiënten met een bewezen longtuberculose, patiënten met een klinische verdenking op longtuberculose en hoestende HIV positieve patiënten. Zie AMC-isolatierichtlijnen, Werkgroep Infectie Preventie 2006. Deze zijn te vinden op intranet, AMC-protocollen, Richtlijnen Infectiecommissie Ziekenhuishygiëne.²

3. X-thorax

Bij verdenking op TBM moet een pulmonale tuberculose worden onderzocht door middel van een X-thorax. 75% van TBM patiënten heeft extrameningeale lokalisaties, meestal miliaire TB. Zijn er aanwijzingen voor pulmonale TB, dan moet de patiënt geïsoleerd worden verpleegd.² Op de X-thorax heeft 50% van TBM patiënten een actieve of doorgemaakte TB-infectie. Indien patiënt uit een land komt met hoge prevalentie van pulmonaire TB dan heeft de X-thorax een lage specificiteit in de diagnostiek naar TBM.⁶

4. Liquordiagnostiek

Liquoronderzoek is essentieel voor de bevestiging van de diagnose TBM. Tot 5 dagen na start van tuberculostatika is het zinvol om liquorkweek en ZN te doen. PCR kan ook na 5 dagen nog positief zijn.

Indicatie beeldvorming voor lumbaalpunctie (LP)

Eerst moet nagegaan worden of beeldvormend onderzoek moet plaatsvinden voor de LP. Indicaties hiervoor zijn tekenen van hersenverplaatsing:

- Papiloedeem;
- Focale neurologische uitval;
- Glasgow Coma Score (GCS) < 10;
- Ernstige immuundeficiëntie;

- Recent ontstane insulten.

Laboratoriumonderzoek liquor

- Cellen, glucose, totaal eiwit;
- Bacteriologie > 5 ml opsturen, binnen 1 uur bij lab: Auraminekleuring + Ziehl-Neelsen (ZN)-preparaat: het liquoronderzoek moet twee keer herhaald worden als het eerste preparaat geen verwekker oplevert en de verdenking hoog is.⁸ In het AMC wordt eerst een auraminekleuring gedaan, als deze positief is wordt vervolgens een ZN-kleuring gedaan. De sensitiviteit hiervan is ongeveer 37%. Herhaalde puncties kunnen de opbrengst aanzienlijk verhogen. Sensitiviteit neemt toe bij grotere volumes liquor. Als de TBC kweek positief wordt gebeurt dit meestal na 2-3 weken.⁹
- Bij 70-80% van de patiënten wordt de diagnose gesteld op basis van kweek en bij ongeveer 60% op basis van het ZN- preparaat. Herhaald onderzoek van liquor, ook na het starten van de therapie vergroot de opbrengst van microscopie (met 10%) en PCR (met 42%). De combinatie van kleuring en moleculaire diagnostiek bereikt dan een sensitiviteit van meer dan 80%.⁹

Liquorafwijkingen passend bij TBM: lymfocyttaire pleiocytose (100-2000), verhoogd totaal eiwit en een vaak opvallend lage liquor/bloed glucoseratio.

5. MRI-hersenen

In de diagnostiek bij patiënten met verdenking tuberculeuze meningitis is een MRI-hersenen met gadolineum geïndiceerd. De MRI is enerzijds gericht op vaststellen van pachymeningitis, tuberculomen (64% TBM patiënten), hydrocephalus (77%) en herseninfarcten (9%).¹¹ Anderzijds is de MRI gericht op uitsluiten andere aandoeningen die in de differentiaal diagnose kunnen staan, bijvoorbeeld hersenabces, virale encefalitis, complicaties HIV infectie zoals cerebrale toxoplasmose, etc.

6. Laboratoriumdiagnostiek

- BSE, CRP, Natrium, kalium, glucose, nierfunctie, leverenzymen
- Hb, leukocyten (incl. diff.), trombocyten. Leukocytose in bloed ontbreekt vaak bij TBM.¹
- HIV-sneltest
- IGRA; sensitiviteit 69% (51-83%) en specificiteit 57% (42-70%)
- ZN en TB-kweek sputum, nuchtere maaginhoud en urine ivm frequent voorkomen miliaire TBC – in overleg met infectieziekten
- In principe geen Mantoux: Een Mantoux test is bij patiënten met verdenking op TBM van beperkte waarde. De test is vaak vals negatief (anergie) bij HIV-patiënten, immuunsuppressiegebruik en ernstige TB. Bij patiënten afkomstig uit landen met hoge prevalentie komen veel vals positieve testresultaten voor. Bij TBM is de test initieel in 50-70% van de gevallen negatief, en wordt vaak positief tijdens therapie.¹²

7. Consult longarts / infectieziekten

Vraag tijdens opname de longarts en/of infectieziekte in consult. Zij kunnen aanvullende diagnostiek verrichten en adviezen geven met betrekking tot onder andere resistentie en genotypering.

Overleg patiënt laagdrempelig met een van de infectieneurologen of op de neurologische infectieziekten bespreking (aankomen via m.c.brouwer@amc.uva.nl).

Voor expertise betreffende tuberculosebehandeling kan ook nog overlegd worden met Tuberculosecentrum Beatrixoord, onderdeel van het UMCG (Dr. O.W. Akkerman en drs. W.C.M. de Lange bereikbaar via 050-3610857 of 050-3616161). Stem dit af met de infectieziekten.

8. Behandeling

De standaardbehandeling bestaat uit 4 tuberculostatika, vitamine B6 en dexamethason. Let op bijwerkingen.

TUBERCULOSTA	TOEDIENINGSWEG	DOSERING - DUUR BEHANDELING
isoniazide	Oraal of i.v.	300 mg/dag - 9 maanden
rifampicine	Oraal of i.v.	600 mg/dag - 9 maanden
ethambutol	Oraal of i.v.	800 mg/dag (44-55kg) - 2 maanden
		1200 mg/dag (56-75kg)
		1600 mg/dag (76-90kg)
pyrazinamide	Oraal	1,0 gr/dag (44-55kg) - 2 maanden
		1,5 gr/dag (56-75kg)
		2,0 gr/dag (76-90kg)
Alternatieve tuberculostatika		
- moxifloxacin	Oraal	
- amikacin	I.m. of i.v.	1dd15 mg (max 3-4 weken, niet bij zwangerschap)
- ofloxacin	Oraal of i.v.	1dd800mg
Adjuvante behandeling		
- dexamethason	Eerst i.v. na afbouw	Stadium I (GCS 15, geen focale neurologische afwijkingen):
		0.3 mg/kg/dag (week 1)
		0.2 mg/kg/dag (week 2)
		0.1 mg/kg/dag (week 3)
		daarna oraal 4 mg/dag, verminderen met 1 mg/week.
		Stadium II (GCS 10-14 en/of focale neurologische afwijkingen) en stad

		0.4 mg/kg/dag (week 1)
		0.3 mg/kg/dag (week 2)
		0.2 mg/kg/dag (week 3)
		0.1 mg/kg/dag (week 4) daarna oraal 4 mg/dag, verminderen met 1 mg
- vitamine B6 (b)	Oraal	20mg/dag
		50mg/dag (bij neuropathie)

Tabel 1. Behandeling TBM

(a) Dexamethason vermindert het risico op sterfte en ernstige morbiditeit bij HIV- negatieve patiënten.¹⁴ Er is onvoldoende bewijs voor behandeling met corticosteroïden bij HIV-positieve patiënten. Gedurende de behandeling met corticosteroïden dient er maagbeschermende medicatie gegeven te worden.

(b) Vitaminesuppletie: Om neuropathie ten gevolge van INH-gebruik te voorkomen dient bij alle patiënten suppletie met vitamine B6 plaats te vinden. Risicogroepen bestaan uit alcoholisten, zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven, ouderen, diabetici, HIV-geïnfecteerden, ondervoede patiënten en patiënten met nierfunctiestoornissen.¹³

MEDICATIE	BIJWERKINGEN
Isoniazide	Hepatotoxiciteit, polyneuropathie en inplantingsstoornissen
Rifampicine	Hepatotoxiciteit, gastro-intestinale verschijnselen, verkleuring van contactlenzen, roodverkleuring
Pyrazinamide	Hepatotoxiciteit (vooral bij gebruik > 2 maanden), arthralgie
Ethambutol	Visusstoornis met gestoord kleurenzien: bij doseringen van 25 mg/kg/dag wordt in ongeveer 5%
Amikacine	Ototoxiciteit, nefrotoxiciteit, ototoxiciteit (gehoorschade (irreversibel) maar ook vestibulaire stoc
Dexamethasc	Gastro-intestinale bloeding, bacteriële/schimmelinfecties, hyperglycemie / diabetes mellitus

Tabel 2. Bijwerkingenprofiel tuberculostatica en dexamethason

Monitoren bijwerkingen

De nierfunctie en leverenzymen (kreatinine, ureum, ASAT, ALAT, bilirubine) moeten voor en gedurende de behandeling worden gecontroleerd. Leverenzymstijgingen komen voor bij 10-25% van de patiënten, symptomatische leverziekte komt voor bij 0.5-3%.¹⁸ NB: Coördineer met de infectieziekten, longziekten of GG&GD wie deze controles voor zijn rekening neemt.

Tabel 3. Schema controle leverenzymen en nierfunctie:

Voor start behandeling	eenmalig
Week 1-2	2x/week
Week 3-8	1x/2 weken

Beleid bij leverfunctiestoornissen:

- Alleen verhoogd ALAT: stop als ALAT > x3;
- Toename ALAT (>2x normaal) en bilirubine: stop INH. Vervang door ethambutol of ofloxacin;
- Alternatief: reintroduceer INH wanneer de leverfuncties weer genormaliseerd zijn en controleer deze vervolgens wekelijks;
- Toename in bilirubine alleen: wekelijks leverfunctie controleren, rifampicine stoppen als bilirubine verhoogd blijft. Vervang dit door ethambutol of ofloxacin;
- Verdenking op hepatitis: stop alle tuberculostatica-medicatie.

9. Melding GG&GD

Voor patiënten die behandeld worden voor enige vorm van TB (dus ook niet-besmettelijke vormen) is aangifte verplicht. TBC is als B-ziekte opgenomen in de Wet publieke gezondheid van 2008. De behandelend arts is verantwoordelijk voor de melding bij de afdeling TB-bestrijding van de GG&GD, tel. 020-5555240 en bij de ziekenhuishygiënist (8159199). In het AMC wordt bij positieve diagnostiek ook aangifte door het Laboratorium voor bacteriologie gedaan. Dus zowel de aanvrager als het laboratorium zijn verplicht om melding te doen. Door de GG&GD wordt de aangifte bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg verder verzorgd. De behandelend arts moet de afdeling TB-bestrijding van de GG&GD ook op de hoogte stellen van ontslag van een patiënt met TB uit het ziekenhuis om optimale begeleiding te waarborgen. Contactpatiënten (bijvoorbeeld zaalgenoten van een patiënt met long TB) worden door de behandelend arts op de hoogte gesteld en worden eveneens aangemeld bij de GG&GD. Bij patiënten die niet meer in het AMC opgenomen zijn, kan het onderzoek daar worden overgenomen.

10. Secundaire verslechtering

Complicaties van tuberculeuze meningitis tijdens behandeling zijn een paradoxale reactie op de tuberculostatica, herseninfarcten, hydrocephalus, tuberculomen en ernstige hyponatriëmie van tuberculeuze meningitis. Paradoxale reacties, ofwel de ontwikkeling van nieuwe symptomen geassocieerd met een nieuwe of verergering van bestaande tuberculeuze laesie, na start van antituberculostatica, zijn beschreven bij alle vormen van TBC. Overleg patiënten met secundaire verslechtering altijd met een van de infectieneurlogen of op de neurologische infectieziekten bespreking (aankleden via m.c.brouwer@amc.uva.nl).

11. Behandeling paradoxale reacties

Deze reacties in TB meningitis zijn geassocieerd met een toename van de celreactie in de liquor (voornamelijk neutrofielen) en het totaal eiwit. De uitkomst op lange termijn lijkt echter niet te verslechteren. Behandeling hiervan is aangewezen indien er een klinische relevante verslechtering is. Overleg of verwijzing neuro-infectiologie is bij deze patiënten geïndiceerd. Er

zijn geen studies over en advies hierover is expert opinion (Prof. GE Thwaites, Oxford Clinical Research Unit, Vietnam):

- dexamethason 16-20 mg, indien goede respons afbouwen gedurende 2 maanden;
- acetylsalicylzuur 100 mg/dag, stoppen zodra dexamethason gestopt wordt

Indien refractair onder dexamethason valt nog te overwegen:

- thalidomide 200mg/dag, indien geen effect verhogen tot 400mg/dag (case reports). Bijwerking geboortedefecten indien gebruikt door zwangeren, perifere neuropathie;
- TNF-alfa-remming (bijv infliximab) is beschreven in case reports.

12. Verander medicamenteuze behandeling

Verandering van tuberculostatica dient altijd in overleg met de medische microbiologen dan wel infectieziekten te gebeuren. Bij bevestiging of sterke verdenking op isoniazide resistentie kunnen hoge doseringen rifampicine en de toevoeging van een fluoroquinolonen (levofloxacin, moxifloxacin) de prognose verbeteren. Bij verdenking op zowel rifampicine als isoniazide resistentie, start dan zo snel mogelijk behandeling met vier 2e lijns antituberculostatica.¹⁹

13. Hyponatriëmie

Hyponatriëmie is een van de moeilijkst behandelbare complicaties en treedt op in circa 30-50% van de patiënten. Er is vaak onduidelijkheid over de pathogenese en derhalve ook over de beste behandeling. Hyponatriëmie in tuberculeuze meningitis kan worden veroorzaakt door 'cerebral salt wasting', 'syndroom of inappropriate anti-diuretic hormone' (SIADH) en diverse andere oorzaken.^{19,20} Overweeg natrium suppletie bij 'cerebral salt wasting' als oorzaak hyponatriëmie.

Overige informatie

Verantwoordelijkheden en bevoegdheden

FUNCTIES	VERANTWOORDELIJKHEDEN
Medisch afdelingshoofd en WMP	Implementatie en uitvoering van het beleid

Definitie en afkortingen

TBM	tuberculeuze meningitis
-----	-------------------------

1. Thwaites GE, Chau TT, Stepniewska K et al. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *Lancet* 2002;360:1287-92.
2. Infectiecommissie AMC. Richtlijn tuberculose Maatregelen ter preventie van verspreiding van tuberculose in het AMC, 2007.
3. World health organization (WHO). WHO guideline TB. Accessed via www.who.int, jan 2009.
4. Berenguer J, Moreno S, Laguna F et al. Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1992;326:668-72.
5. Katrak SM, Shembalkar PK, Bijwe SR, Bhandarkar LD. The clinical, radiological and pathological profile of tuberculous meningitis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *J Neurol Sci* 2000;181:118-26.
6. Thwaites GE, Tran TH. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *Lancet Neurol* 2005;4:160-70.
7. van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EF. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 2006;354:44-53.
8. Kennedy DH, Fallon RJ. Tuberculous meningitis. *JAMA* 1979;241:264-8.
9. Thwaites GE, Chau TT, Farrar JJ. Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol* 2004;42:378-9.
10. Thwaites GE, Caws M, Chau TT et al. Comparison of conventional bacteriology with nucleic acid amplification (amplified mycobacterium direct test) for diagnosis of tuberculous meningitis before and after inception of antituberculosis chemotherapy. *J Clin Microbiol* 2004;42:996-1002.
11. Thwaites GE, mullen-Price J, Tran TH et al. Serial MRI to determine the effect of dexamethasone on the cerebral pathology of tuberculous meningitis: an observational study. *Lancet Neurol* 2007;6:230-6.
12. Verbon A, Cobelens FG. [Indications for, and the significance of, the tuberculin test in the Netherlands]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:539-43.
13. Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. Richtlijn medicamenteuze behandeling van tuberculose 2005. (www.nvalt.nl).
14. Prasad K, Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD002244.
15. Leibold JE. Drugs having a toxic effect on the optic nerve. *Int Ophthalmol Clin* 1971;11:137- 57.
16. DeVita EG, Miao M, Sadun AA. Optic neuropathy in ethambutol-treated renal tuberculosis. *J Clin Neuroophthalmol* 1987;7:77-86.
17. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603-62.
18. Thompson NP, Caplin ME, Hamilton MI et al. Anti-tuberculosis medication and the liver: dangers and recommendations in management. *Eur Respir J* 1995;8:1384-8.
19. Mai NTH and Thwaites GE. Recent advances in the diagnosis and management of tuberculous meningitis. *Curr Opin Infect Dis* 2016 Oct 27.
20. Shah M and Reed C. Complications of tuberculosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2014 Oct;27(5):403-10.
21. NVMM-richtlijn Mycobacteriele Laboratoriumdiagnostiek. (2015)
22. Marais S, Thwaites G, Schomean JF, Torok ME, Misra UK, Prasad K, Donald PR, Wilkinson RJ,
23. Marias BJ. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical resaerch. *Lancet Infect Dis* 2010; 11: 803-12.

Disclaimer: Dit protocol is gebaseerd op de wetenschappelijke inzichten op het moment van samenstellen en bedoeld als aanbeveling voor de dagelijkse praktijk van medici. De afdeling Neurologie van het Amsterdam UMC en de auteurs aanvaarden geen aansprakelijkheid voor eventuele onvolkomenheden of onjuistheden.