

Diagnostiek en behandeling van tuberculeuze meningitis

Auteurs:

Sebastiaan Heckenberg

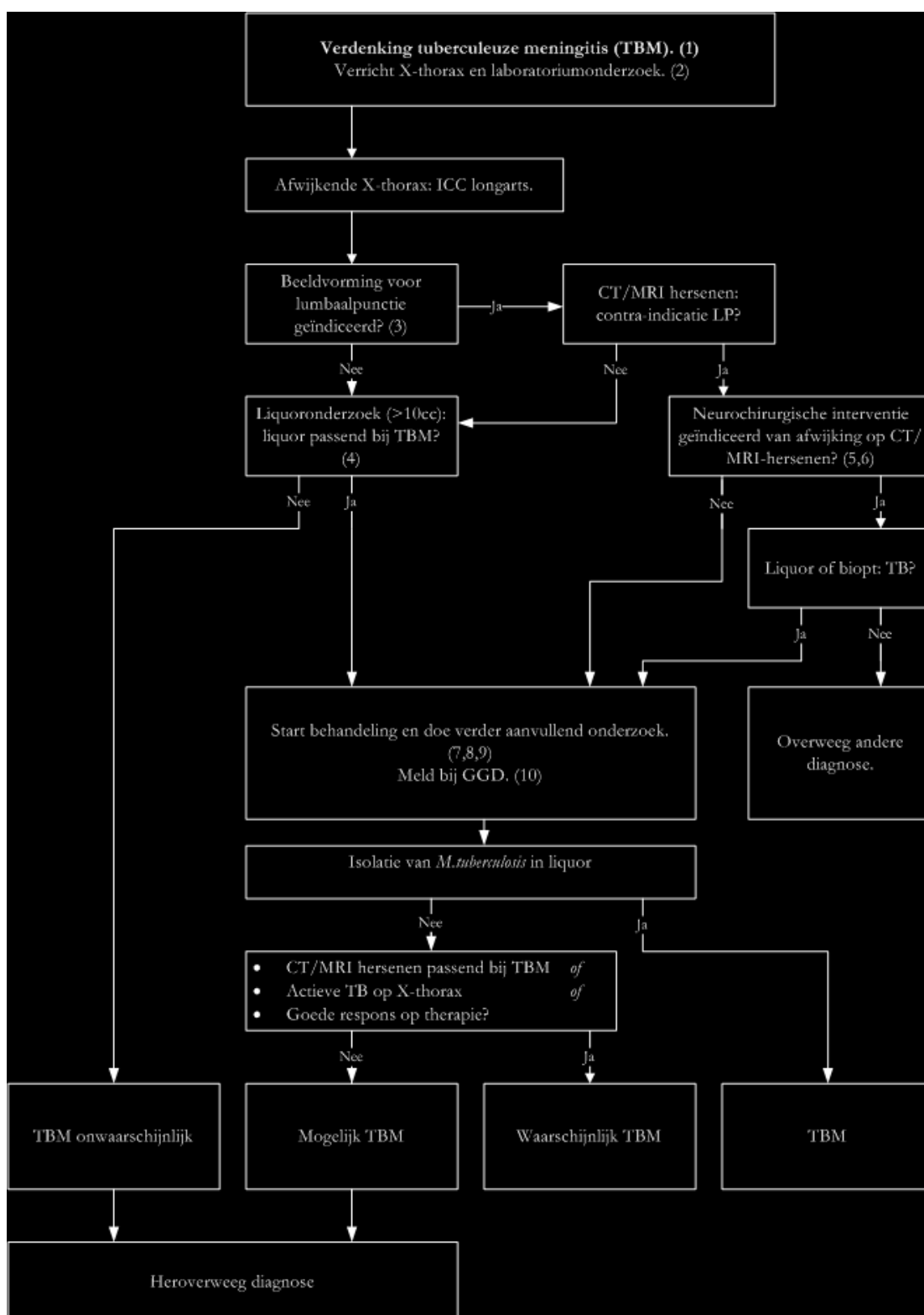
Stephan Malm

Jan de Gans

Diederik van de Beek

Februari 2009

Stroomschema diagnostiek en behandeling



Ad 1: Klinische presentatie

- Klachten passend bij tuberculose meningitis (TBM):¹
 - o Subacuut, prodromaal stadium van 7 dagen of langer; algehele malaiseklachten, anorexie, koorts, hoofdpijn, subfebriele temperatuur, misselijkheid/braken;
 - o Focale neurologische uitval.
- Onderscheid TBM en bacteriële meningitis:¹
 - o TBM vaker langere ziekteduur, vaker hersenzenuwuitval (zie ook tabel).
- Risicofactoren tuberculose (TB): TB in voorgeschiedenis, contact met patiënten met open TB, allochtoon, afweerstoornis (immunosuppressiva, HIV-positief), alcoholabusus, drugverslaving, verwaarlozing, dakloos.²
- 75% van de patiënten met TBM hebben ook extrameningeale lokalisaties (meestal miliaire TB).
- TB is een pandemie. De hoogste prevalentie is in Afrika (28% van alle TB) en de helft van alle nieuwe TB-infecties treedt op in 6 Aziatische landen (Bangladesh, China, India, Indonesië, Pakistan, Filippijnen).³
- HIV-positiviteit verandert de klinische presentatie van TBM niet, maar beïnvloedt wel het aantal en de aard van complicaties (Minder frequent basale meningeale aankleuring of hydrocephalus op CT).^{4,5}

Tabel: Verschillen karakteristieken TBM vs. bacteriële meningitis.¹

	TBM	Bacteriële meningitis	P
Leeftijd	34 (16-64)	41 (17-80)	0.0076
Ziekteduur (dagen)	12 (4-34)	3 (1-11)	0.0001
Duur koorts (dagen)	10 (2-30)	3 (1-11)	0.0001
Duur hoofdpijn (dagen)	10 (1-30)	3 (1-11)	0.0001
Nekstijfheid	91%	84%	0.0910
Coma voor opname	36%	50%	0.0271
Glasgow Coma Scale	13 (7-15)	14 (6-15)	0.0807
Hersenzenuw uitval	22%	8%	0.0031
Leukocyten bloed ($10^9/L$)	9.8 (5.0-16.2)	15.3 (7.5-31.5)	0.0001
Helder aspect CSF	57%	2%	0.0001
CSF leucocyten (cellen/ mm^3)	300 (70-1090)	2583 (382-20000)	0.0001
CSF % neutrofielen	37 (1-84)	90 (60-99)	0.0001
CSF % lymfocyten	64 (16-99)	10 (1-40)	0.0001
CSF/bloed glucoseratio	0.28 (0.11-0.52)	0.20 (0.03-0.46)	0.0001
CSF eiwit (g/dL)	191 (80-490)	270 (89-730)	0.0001

Getallen in tabel zijn mediaan (90% range) of percentage.

Ad 2: X-thorax en laboratoriumonderzoek

- X-thorax: bij verdenking op een TBM moet met spoed een eventuele gelijktijdig bestaande (open) pulmonale TB worden uitgesloten door middel van een X-thorax. Zijn er aanwijzingen voor pulmonale TB, dan moet de patiënt direct geïsoleerd worden verpleegd.² Op de X-thorax heeft 50% een actieve of eerdere TB-infectie, bij hoge prevalentie van pulmonaire TB lage specificiteit.⁶
- Lab: BSE, CRP, erythrocyten, leukocyten(incl. diff.), trombocyten, elektrolyten, glucose, nierfunctie, leverenzymen en HIV-sneltest. Leukocytose in bloed ontbreekt vaak bij TBM.¹

Ad 3: Indicaties voor beeldvormend onderzoek voor de lumbaalpunctie (LP).⁷

- Tekenen van hersenverplaatsing:
 - o Papiloedeem;
 - o Focale neurologische verschijnselen met uitzondering van hersenzenuwuitval en/of een geïsoleerde pathologische voetzoolreflex.
- Glasgow Coma Score (GCS) < 10;
- Ernstige immuundeficiëntie;
- Recent ontstane insulden.

Ad 4: Liquoronderzoek

Liquoronderzoek (minimaal 10 cc afnemen) is essentieel voor de bevestiging van de diagnose TBM. Tot 5 dagen na start van tuberculostatika is het zinvol om liquorkweek, ZN en PCR te doen. Bij liquoronderzoek aanvragen:

- Gram-preparaat;
- Cellen, glucose en totaal eiwit:
 - o liquorafwijkingen suggestief voor TBM: Pleiocytose met vooral lymfocyten/neutrofielen, toegenomen eiwitconcentratie en een lage liquor/bloed glucoseratio;
- Bacteriologie: >6 ml opsturen, binnen 1 uur bij het lab brengen:
 - o 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;

- Duidelijk vermelden op aanvraag “TB kweek”: meestal wordt de kweek na 2-3 weken positief, soms na 5 weken. Bij 70-80% van de patiënten wordt de diagnose gesteld op basis van kweek (duur enkele weken) en bij ongeveer 60% op basis van het ZN-preparaat;⁹
- PCR: in het AMC wordt de PCR IS 6110 gebruikt (sensitiviteit 75% en specificiteit 94%). Voor begin therapie is conventionele bacteriologie (ZN) even sensitief als PCR, na start therapie laatstgenoemde beter;¹⁰
- Banale kweek + schimmelkweek;
- Virologie: viruskweek en PCR neurotrope virussen;
- Luesreacties;
- Cytologie (via pathologie).

Ad 5: Neurochirurgische interventie

Indien er bij klinische verdenking op TBM geen LP mogelijk is vanwege een afwijkende CT/MRI-hersenen moet neurochirurgische interventie (drain/biopt) overwogen worden. Indien hiervan afgezien wordt hangt de beslissing voor behandelen af van de overige bevindingen aanvullend onderzoek. Zijn er aanwijzingen voor TB elders in het lichaam? Passen de afwijkingen bij beeldvorming van de hersenen bij de diagnose tuberculeuze meningitis (zie ad 6)?

Ad 6: Afwijkingen bij beeldvorming hersenen⁶

Afwijkingen op CT/MRI-hersenen bij TBM:

- Hydrocephalus (veroorzaakt door adhesief exudaat) komt voor bij 77% van patiënten bij presentatie met TBM;
- Versterkte basale meningeale aankleuring (vooral bij kinderen frequent aanwezig);
- Tuberculomen komen voor bij 64% van de patiënten met TBM; herseninfarcten komen voor bij 9% van de patiënten met TBM.¹¹

Ad 7: Aanvullend onderzoek

Uitgebreid aanvullend onderzoek:

- Bloedkweek, ZN en TB-kweek sputum, nuchtere maaginhoud en urine ivm frequent voorkomen miliaire TB;
- MRI hersenen + contrast indien nog niet verricht.

- Controle nierfunctie en leverenzymen (zie ad 9)
- Een Mantouxtest is bij patiënten met verdenking op TBM van beperkte waarde. De test is vaak vals negatief (anergie) bij HIV-patiënten, immuunsuppressiva-gebruik en bij patiënten met 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 Let op juist aflezen van mantoux, volg de volgende link voor voorbeelden: http://www.utdol.com/online/content/topic.do?topicKey=tubercul/13154&selectedTitle=1~12&source=search_result.
- Een alternatief voor de mantoux-test is de Quantiferon-test, die sinds kort ook in het AMC beschikbaar is. Deze test is nog niet gevalideerd in TB-meningitis maar heeft als voordeel dat de test minder vaak fout-positief is bij BCG-gevaccineerden. Zie de eerder genoemde link voor meer informatie.

Ad 8: Behandeling

De behandeling van TBM is uitgebreid en langdurig. De standaardbehandeling bestaat uit 4 tuberculostatica, vitamine B6 en dexamethason. Let op bijwerkingen van medicatie en meld patiënt aan bij GGD en ziekenhuishygiënist (ad 10).

Standaardbehandeling:

- Tuberculostatica: Combinatie van 4 middelen
 - o Isoniazide (INH) Oraal (of IV) 300 mg/dag *plus*
 - o Rifampicine Oraal (of IV) 600 mg/dag *plus*
 - o Pyrazinamide Oraal
 - 40-55 kg: 1000 mg/dag
 - 56-75 kg: 1500 mg/dag
 - 76-90 kg: 2000 mg/dag *plus*
 - o Ethambutol Oraal (of IV)
 - 40-55 kg: 800mg/dag
 - 56-75 kg: 1200mg/dag
 - 76-90 kg: 1600mg /dag

Alternatieve tuberculostatica:

- o Amikacine IV/IM 1dd 15mg/kg (max 3-4 weken; niet bij zwangerschap)

- Ofloxacin Oraal/IV 1dd 800 mg

- Vitaminesuppletie: Om neuropathie ten gevolge van INH-gebruik suppletie vitamine B6 bij alcoholisten, zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven, ouderen, diabetici, HIV-geïnfecteerden, ondervoede patiënten en patiënten met nierfunctiestoornissen:¹³
 - Vitamine B6 Oraal 20 mg/dag (bij neuropathie 50mg/dag)

- Corticosteroiden: verminderen het risico op sterfte en ernstige morbiditeit bij HIV-negatieve patiënten.¹⁴ Er is onvoldoende bewijs voor behandeling met corticosteroiden bij HIV-positieve patiënten. Gedurende de behandeling met corticosteroiden dient er maagbeschermdende medicatie gegeven te worden. De dosering van dexamethason hangt af van het stadium waarin patiënt zich bevindt:
 - Stadium I (GCS 15, geen focale neurologische afwijkingen):
 - Dexamethason IV 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 stadium III (GCS<10):
 - Dexamethason IV 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/week.

Duur van de behandeling

Pyrazinamide/ethambutol gedurende 2 maanden, INH/rifampicine gedurende 9 maanden. Progressie van TB laesies in het centraal zenuwstelsel treedt vaak op tijdens adequate behandeling.¹¹

Bijwerkingen medicatie

- INH: hepatotoxiciteit, perifere neuropathie, inprentingsstoornis;

- Rifampicine: hepatotoxiciteit, gastro-intestinale verschijnselen, verkleuring van contactlenzen, roodverkleuring van urine;
- Pyrazinamide: hepatotoxiciteit (vooral bij gebruik > 2 maanden), arthralgie;
- Ethambutol: visusstoornis (verminderde gezichtsscherpte en gestoord kleurenzien): bij doseringen van 25 mg/kg/dag wordt in ongeveer 5% opticusneuropathie beschreven, excretie van ethambutol gaat via de urine, bij nierfalen grotere kans op hogere spiegels en daarmee toxiciteit; visusverlies is bij ongeveer 50% reversibel, bij patiënten ouder dan 60 jaar is er grotere kans op irreversibele schade;¹⁵⁻¹⁷
- Amikacine: ototoxiciteit, nefrotoxiciteit, ototoxiciteit (gehoorschade (irreversibel) maar ook vestibulaire stoornissen), nefrotoxiciteit, spierzwakte of onderdrukking van de ademhaling door neuromusculaire blokkade;
- Ofloxacine: gastro-intestinale verschijnselen, hoofdpijn;
- Corticosteroiden: gastro-intestinale bloeding, bacteriële/schimmelinfecties, hyperglycemie.

Ad 9: Monitoren nier- en leverfunctie

- 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
- Schema controle leverenzymen en nierfunctie:

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

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

Ad 10: Melding GGD²

Voor patiënten die behandeld worden voor enige vorm van TB (dus ook niet-besmettelijke vormen) is aangifte verplicht. TB is als B-ziekte opgenomen in de Infectieziektenwet van 1999. De behandelend arts is verantwoordelijk voor de melding bij de afdeling TBbestrijding van de GGD, tel. 5555240 en bij de ziekenhuishygiënist (8159199). In het AMC wordt bij positieve diagnostiek ook aangifte door het Laboratorium voor bacteriologie gedaan. Door de GGD wordt de aangifte bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg verder verzorgd. De behandelend arts moet de afdeling TBbestrijding van de GGD ook op de hoogte te stellen van ontslag van een patiënt met TB uit het ziekenhuis om optimale begeleiding te waarborgen. Contactpatiënten (bijvoorbeeld zaalgenoten van een patiënt met longTB) worden door de behandelend arts op de hoogte gesteld en worden eveneens aangemeld bij de GGD. Bij patiënten die niet meer in het AMC opgenomen zijn, kan het onderzoek daar worden overgenomen.

Referenties

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.