

Bacteriële Meningitis

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Neurologie

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie

Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie

Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie

Nederlandse Vereniging voor Intensive Care

Vereniging voor Infectieziekten

Stichting Werkgroep Antibioticabeleid

GGD Nederland

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon

RICHTLIJN BACTERIËLE MENINGITIS

© 2013 Nederlandse Vereniging voor Neurologie

Mercatorlaan 1200

Postbus 20050

3502 LB UTRECHT

Tel. 030- 282 33 43

E-mail: bureau@neurologie.nl

Website: <http://www.neurologie.nl>

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Samenvatting van de aanbevelingen

Onderstaande is een samenvatting van de aanbevelingen uit de multidisciplinaire klinische richtlijn 'Bacteriële Meningitis'. Deze richtlijn is tot stand gekomen met de evidence-based richtlijnontwikkeling (EBRO) methodiek. In deze samenvatting ontbreken het wetenschappelijk bewijs en de overwegingen die tot de aanbevelingen geleid hebben. Lezers van deze samenvatting worden voor deze informatie en de overige aanbevelingen verwezen naar de volledige richtlijn.

Diagnostiek

Wat zijn de klinische symptomen van bacteriële meningitis bij kinderen?

- Bacteriële meningitis bij kinderen kan gepaard gaan met alleen aspecifieke verschijnselen. Bij alle kinderen met verdenking op (bacteriële) meningitis dient een lumbaalpunctie gedaan te worden, tenzij er contra-indicaties bestaan (hoofdstukken 3.3.1 en 3.3.2).

Wat zijn de klinische symptomen van bacteriële meningitis bij volwassenen (en wat is de waarde van de testen van Kernig en Brudzinski)?

- 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.

Wanneer moet er vóór het doen van een lumbaalpunctie een CT-scan gemaakt worden?

- 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.

Wat zijn de contra-indicaties voor het verrichten van een lumbaalpunctie?

- 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 hoofdstuk 4).

Welke bepalingen in de liquor cerebrospinalis na een lumbaalpunctie zijn zinvol voor het stellen van de diagnose bacteriële meningitis?

- Bij patiënten die verdacht worden van bacteriële meningitis moet liquoronderzoek bestaan uit bepaling van het celgetal, eiwit- en glucosegehalte, kweek en Grampreparaat.
- De noodzaak om een cito Grampreparaat te maken is afhankelijk van meerdere factoren: de presentatie van de patiënt (acuut of subacuut), de aanwezigheid van risicofactoren en het gestarte empirische beleid.
- Latex-agglutinatietesten in de liquor hebben geen meerwaarde in de diagnostiek en worden niet geadviseerd.
- Bij patiënten die voorbehandeld zijn met antibiotica of bij patiënten bij wie de liquorkweek negatief blijft, kan door middel van PCR de verwekker geïdentificeerd worden. Vanwege de beperkte beschikbaarheid van PCR waardoor het nu soms nog lang duurt voor een uitslag bekend is, is het effect van deze test op de patiëntenzorg momenteel waarschijnlijk nog beperkt.

Welke bepalingen zijn zinvol naast liquoronderzoek voor de diagnose bacteriële meningitis?

- 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.

Hoe wordt de diagnose bacteriële meningitis gesteld bij neurochirurgische patiënten?

- Bij neurochirurgische patiënten 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.
- Het bepalen van lactaat en interleukines in de liquor heeft geen meerwaarde voor de diagnostiek en wordt niet geadviseerd.
- Het uitvoeren van een PCR op bacteriën in de liquor heeft geen meerwaarde voor de diagnostiek en wordt niet geadviseerd.

Behandeling

Welke antibiotica zijn aangewezen, welke dosering en hoe lang?

Zie voor dosering en duur behandeling tabel 5.

- 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 3e 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 *Listeria monocytogenes* moet behandeld worden met amoxicilline of penicilline.
- 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 *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.

Is het zinvol dat de huisarts al antibiotica toedient bij verdenking op meningokokkenziekte?

- 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.

Is het zinvol om patiënten met een schedelbasisfractuur preventief te behandelen met antibiotica?

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

Welk antibioticum wordt aanbevolen voor de profylactische behandeling van contacten van patiënten met meningokokkenziekte?

- 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.

Is aanvullende behandeling met dexamethason geïndiceerd?

- Volwassenen met een "community-acquired" bacteriële meningitis in Nederland moeten behandeld worden met dexamethason in een dosering van 4 maal daags 10 mg gedurende 4 dagen.
- Kinderen met een "community-acquired" bacteriële meningitis in Nederland moeten behandeld worden met dexamethason in een dosering van 0,6 mg/kg/dag (in 4 doses) gedurende 4 dagen.

Welke aanbevelingen zijn te geven voor ondersteunende behandeling?

- 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.
- Intracraniale druk dient in principe niet gemeten en/of verlaagd te worden.
- Vochtbeperking in de eerste 48 uur van opname dient vermeden te worden.

Nazorg

Welke aspecten zijn belangrijk bij de nazorg van patiënten met bacteriële meningitis?

- Bij alle kinderen dient tijdens opname een gehoorevaluatie met oto-acoustische emissie (OAE) gedaan te worden en deze resultaten dienen bekend te zijn voor ontslag. Bij een positieve uitslag van de OAE dient onmiddellijk te worden doorverwezen naar een audiologisch centrum met cochleair-implantaatteam voor een verder gehooronderzoek (BERA).
- Ook bij volwassenen dient voor ontslag een gehoorevaluatie met oto-acoustische emissie (OAE) gedaan te worden en deze resultaten dienen bekend te zijn voor ontslag. Bij een afwijkende uitslag dient een toon-spraakaudiogram en consult door een KNO-arts in een audiologisch centrum plaats te vinden.

- 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.

Samenstelling van de werkgroep

- Prof. Dr. D. van de Beek, neuroloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, voorzitter
- Dr. M.C. Brouwer, neuroloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. J. de Gans, neuroloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Drs. M.J.T. Verstegen, neurochirurg, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Dr. L. Spanjaard, medisch microbioloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, tevens Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis (AMC/RIVM)
- Dr. D. Pajkrt, kinderarts-infectioloog/immunoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. J. T.M. van der Meer, internist-infectioloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Prof. dr. A.M van Furth, kinderarts-infectioloog/immunoloog, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. A.J.C. Slooter, neuroloog-intensivist, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Prof. Dr. J.M. Prins, internist-infectioloog Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. A.M.L. Tjon-A-Tsien, arts maatschappij en gezondheid/infectieziektenbestrijding, Afdeling Infectieziektenbestrijding, GGD Rotterdam Rijnmond
- Dr. M.A. Pols, beleidsmedewerker/senior adviseur, Nederlandse Vereniging voor Neurologie/Orde van Medisch Specialisten

Inhoudsopgave

Samenvatting van de aanbevelingen	3
Hoofdstuk 1 Algemene inleiding	10
Hoofdstuk 2 Epidemiologie van bacteriële meningitis in Nederland	15
Hoofdstuk 3 Diagnostiek.....	18
3.1 Klinische symptomen bij kinderen.....	18
3.2 Klinische symptomen bij volwassenen	19
3.3 Lumbaalpunctie	24
3.4 Overig laboratoriumonderzoek relevant voor het diagnosticeren van bacteriële meningitis	31
3.5 Diagnostiek bij neurochirurgische patiënten	34
Hoofdstuk 4 Behandeling	39
4.1 Keuze antibiotica	39
4.2 Toediening van antibiotica door de huisarts bij verdenking op meningokokkenziekte ..	45
4.3 Preventieve behandeling met antibiotica bij patiënten met een schedelbasisfractuur.....	47
4.4 Profylactische behandeling van contacten van patiënten met meningokokkenziekte	48
4.5 Aanvullende behandeling met dexamethason	50
4.6 Ondersteunende behandeling	53
Hoofdstuk 5 Nazorg	57
Bijlage 1 Indicatoren.....	61
Bijlage 2 Zoekstrategieën.....	63

Hoofdstuk 1 Algemene inleiding

1.1 Aanleiding voor het maken van de richtlijn

De vorige richtlijn Bacteriële Meningitis dateert uit 1998 en is vooral gebaseerd op consensus. Sinds de totstandkoming van deze consensusrichtlijn in 1998 hebben er op het gebied van epidemiologie, diagnostiek en behandeling van bacteriële meningitis belangrijke ontwikkelingen plaatsgevonden, waardoor het tijd is de richtlijn te herzien en van een evidence-based onderbouwing te voorzien.

1.2 Definitie en doelstelling van de richtlijn

Een richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. In de conclusies wordt aangegeven wat de wetenschappelijke stand van zaken is. De aanbevelingen zijn gericht op het expliciteren van optimaal medisch handelen en zijn gebaseerd op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en overwegingen van de werkgroep.

Aan richtlijnen worden steeds meer eisen gesteld; ze moeten wetenschappelijk onderbouwd, transparant en bruikbaar zijn in de praktijk. Er is bij voorkeur inbreng door patiënten (patiëntenperspectief). Daarnaast is het belangrijk dat de beroepsgroepen die in de praktijk met de richtlijn werken, betrokken zijn bij de ontwikkeling en de richtlijn ook breed dragen (autoriseren).

Deze richtlijn beoogt een leidraad te geven voor de dagelijkse praktijk van de diagnostiek en behandeling van bacteriële meningitis. Specifieke uitgangsvragen waarvoor deze richtlijn aanbevelingen geeft, zijn:

Epidemiologie

- 1) Wat is de epidemiologie van bacteriële meningitis in Nederland?

Diagnostiek

- 1) Wat zijn de klinische symptomen van bacteriële meningitis bij kinderen?
- 2) Wat zijn de klinische symptomen van bacteriële meningitis bij volwassenen (en wat is de waarde van de testen van Kernig en Brudzinski)?
- 3) Lumbaalpunctie
 1. Wanneer moet er vóór het doen van een lumbaalpunctie een CT-scan gemaakt worden?
 2. Wat zijn de contraïndicaties voor het verrichten van een lumbaalpunctie?
 3. Welke bepalingen in de liquor cerebrospinalis na een lumbaalpunctie zijn zinvol voor het stellen van de diagnose bacteriële meningitis?
- 4) Welke bepalingen zijn zinvol naast liquoronderzoek voor de diagnose bacteriële meningitis?
- 5) Hoe wordt de diagnose bacteriële meningitis gesteld bij neurochirurgische patiënten?

Behandeling

- 1) Welke antibiotica zijn aangewezen, welke dosering en hoe lang?
- 2) Is het zinvol dat de huisarts al antibiotica toedient bij verdenking op meningokokken-ziekte?
- 3) Is het zinvol om patiënten met een schedelbasisfractuur preventief te behandelen met antibiotica?
- 4) Welk antibioticum wordt aanbevolen voor de profylactische behandeling van contacten van patiënten met meningokokkenziekte?
- 5) Heeft aanvullende behandeling met dexamethason een gunstig effect op de uitkomst?
- 6) Welke aanbevelingen zijn te geven voor ondersteunende behandeling?

Nazorg

- 1) Welke aspecten zijn belangrijk bij de nazorg van patiënten met bacteriële meningitis?

1.3 Richtlijngebruikers

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van beroepsgroepen die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en follow-up van patiënten met bacteriële meningitis.

1.4 Probleemomschrijving en afbakening

Incidentie in NL

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 schedelletsel. In Nederland wordt de incidentie van bacteriële meningitis geschat op 4-6 per 100.000 inwoners per jaar. Op basis van data verzameld door het Nederlands Referentie Laboratorium voor Bacteriële Meningitis blijkt de incidentie van bacteriële meningitis te dalen over de laatste 10 jaar, mede door de introductie van nieuwe vaccins. Echter, de geassocieerde mortaliteit en morbiditeit is nog altijd aanzienlijk. Snelle herkenning en behandeling is essentieel om de prognose van patiënten met bacteriële meningitis te verbeteren.

Indicatoren en uitkomstmaten

Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

1.5 Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2009 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van relevante specialismen die met diagnostiek en behandeling van bacteriële meningitis te maken hebben (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

De werkgroepleden zijn door de wetenschappelijke verenigingen gemandateerd voor deelname aan deze werkgroep. De werkgroepleden zijn gezamenlijk verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze conceptrichtlijn. De Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB) is betrokken bij de totstandkoming van hoofdstuk 4.

1.6 Werkwijze werkgroep

De werkgroep heeft aan de hand van knelpunten die aangedragen zijn door de werkgroepleden en door de patiëntenvereniging (de Nederlandse Meningitisstichting) uitgangsvragen opgesteld en zoveel mogelijk beantwoord. Het product werd in negen vergaderingen toegelicht en bediscussieerd. De uiteindelijke teksten vormen samen de hier voorliggende conceptrichtlijn.

1.7 Patiëntenparticipatie

Voor de ontwikkeling van een kwalitatief goede richtlijn is de input van patiënten nodig. Een behandeling moet immers voldoen aan de wensen en eisen van patiënten en zorgverleners. Patiënten kunnen zorgverleners die een richtlijn ontwikkelen helpen om te begrijpen hoe het is om met een ziekte of aandoening te leven of om er mee geconfronteerd te worden. Op deze manier kan bij het ontwikkelen van een richtlijn beter rekening gehouden worden met de betekenis van verschillende vormen van diagnostiek, behandeling en zorg voor patiënten.

Het in kaart brengen van de behoeften, wensen en ervaringen van patiënten met de behandeling biedt tevens de gelegenheid om de knelpunten in kaart te brengen. Daarom heeft de werkgroep tijdens de ontwikkeling van de richtlijn contact gehouden met de Nederlandse Meningitis Stichting. Deze stichting is betrokken bij de knelpuntenanalyse en heeft ook in de commentaarfase de gelegenheid gehad te reageren.

1.8 Methode richtlijnontwikkeling

Deze richtlijn is opgesteld aan de hand van het “Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation” (AGREE) instrument (www.agreecollaboration.org). Dit instrument is een breed (internationaal) geaccepteerd instrument voor de beoordeling van de kwaliteit van richtlijnen.

Strategie voor zoeken naar literatuur

Er werd eerst oriënterend gezocht naar bestaande richtlijnen (<http://www.guideline.gov/>, <http://www.nice.org.uk/>, <http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/>, SUM search: <http://sumsearch.uthscsa.edu/> en <http://www.sign.ac.uk/>) en naar systematische reviews in de Cochrane Library en via SUMsearch. Vervolgens werd er voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in de elektronische databases PubMed of Medline en Embase (1966-2009). Tevens werd er aanvullend handmatig gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de opgevraagde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar (systematische reviews of meta-analyses van) gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCTs). In afwezigheid van RCTs werd verder gezocht naar prospectieve gecontroleerde onderzoeken, vergelijkende onderzoeken en prospectieve niet-vergelijkende onderzoeken. De gebruikte zoektermen staan in bijlage 1.

Beoordeling van de kwaliteit van studies

Na selectie door de werkgroepleden bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens door de werkgroepleden beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs. Hierbij is de indeling gebruikt, zoals weergegeven in tabel 1.

De beoordeling van de verschillende artikelen vindt u in de verschillende teksten terug onder het kopje ‘Samenvatting literatuur’. Het wetenschappelijk bewijs is vervolgens kort samengevat in een ‘conclusie’. De belangrijkste literatuur waarop deze conclusie is gebaseerd staat bij de conclusie vermeld, inclusief de mate van bewijs (zie tabel 2).

Tabel 1. Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

Bewijs niveau	Interventie onderzoek	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose
A1	Systematische review / meta-analyse van tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek tov een referentietest ('gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van resultaten, met voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek tov een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

Tabel 2. Niveau van bewijskracht van de conclusie op basis van het aan de conclusie ten grondslag liggend bewijs

Niveau	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2 <i>(Het is aangetoond dat...)</i>
2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B <i>(Het is aannemelijk dat...)</i>
3	1 onderzoek van niveau B of C <i>(Er zijn aanwijzingen dat...)</i>
4	Mening van deskundigen <i>(De werkgroep is van mening dat...)</i>

Formuleren van aanbevelingen

Voor een aanbeveling zijn naast het wetenschappelijke bewijs vaak nog andere aspecten van belang, zoals patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen of organisatorische aspecten. Deze aspecten worden, voor zover niet wetenschappelijk onderzocht, vermeld onder het kopje 'overwegingen'. Bij de overwegingen spelen de ervaring en opvattingen van de werkgroepleden een rol. De 'aanbevelingen' geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op zowel het beschikbare wetenschappelijke bewijs als op de belangrijkste overwegingen. De gebruikte methodiek voor richtlijnontwikkeling verhoogt de transparantie van de totstandkoming van de aanbevelingen in deze richtlijn.

1.9 Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is geprobeerd rekening te houden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren.

De richtlijn wordt verspreid onder alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Daarnaast wordt er een samenvatting van de richtlijn gepubliceerd in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* en in tijdschriften van de deelnemende wetenschappelijke verenigingen. Ook is de richtlijn te downloaden vanaf de websites van de betrokken verenigingen.

1.10 Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten geen wettelijke voorschriften, maar aanbevelingen die zoveel mogelijk op bewijs gebaseerd zijn. Zorgverleners kunnen aan de aanbevelingen voldoen in het streven kwalitatief goede of 'optimale' zorg te verlenen. Omdat deze aanbevelingen gebaseerd zijn op 'algemeen bewijs voor optimale zorg' en de inzichten van de werkgroep hierover, kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Wanneer van deze richtlijn wordt afgeweken, is het verstandig om dit beargumenteerd en gedocumenteerd, waar relevant in overleg met de patiënt, te doen.

1.11 Herziening

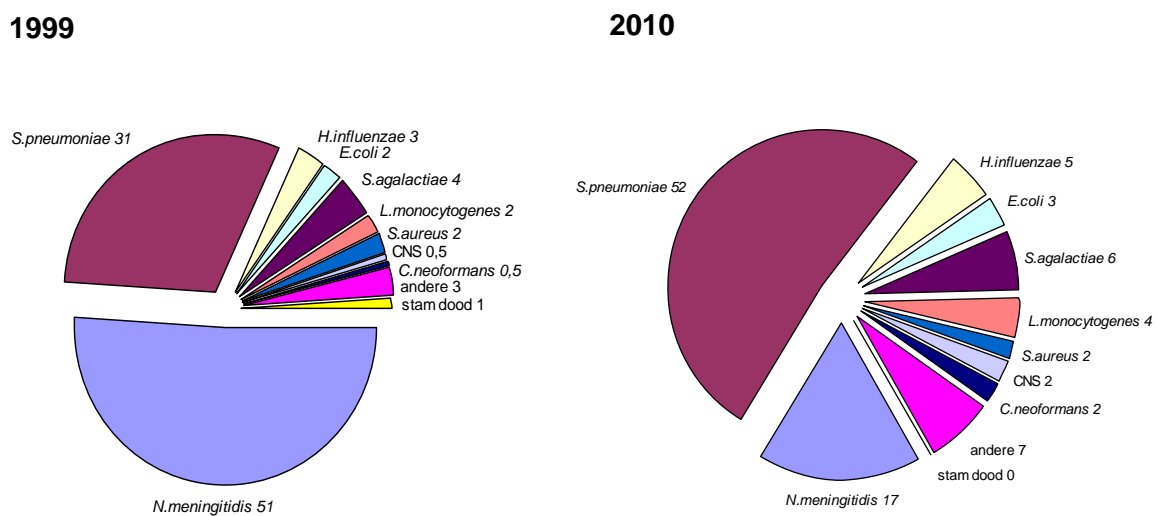
Uiterlijk in 2016 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

De Nederlandse Vereniging voor Neurologie is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Hoofdstuk 2 Epidemiologie van bacteriële meningitis in Nederland

De epidemiologie van bacteriële meningitis over de afgelopen 10 jaar, zoals geregistreerd door het Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis, werd vooral gekenmerkt door veranderingen in het voorkomen van *Neisseria meningitidis*. Ten opzichte van 1999 was er een daling van *N. meningitidis* en een relatieve toename van *Streptococcus pneumoniae* onder de verwekkers in 2010 (Figuur 1). Als gevolg van de succesvolle vaccinatie tegen *Haemophilus influenzae* type b (Hib) is het aantal gevallen van *Haemophilus*-meningitis al in de jaren '90 sterk gedaald; onafhankelijk van de vaccinatiestatus is Hib vrijwel geheel verdwenen.

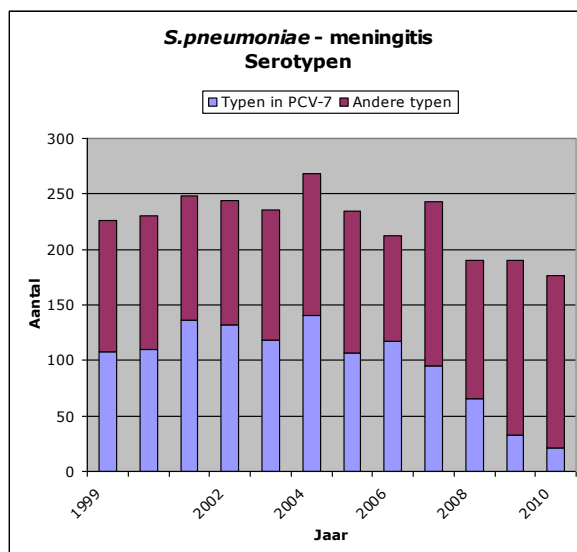
Figuur 1. Percentuele verdeling van de verwekkers van bacteriële meningitis; Nederland, 1999 (n = 724) en 2010 (n = 363)



De verdeling van de verwekkers is deels leeftijdsafhankelijk. *Streptococcus agalactiae* is de meest voorkomende verwekker bij neonaten, gevolgd door *Escherichia coli*. Bij kinderen (≥ 1 jaar) en adolescenten komt *N. meningitidis* het meest voor. Bij zuigelingen en volwassenen is *S. pneumoniae* de meest voorkomende verwekker.

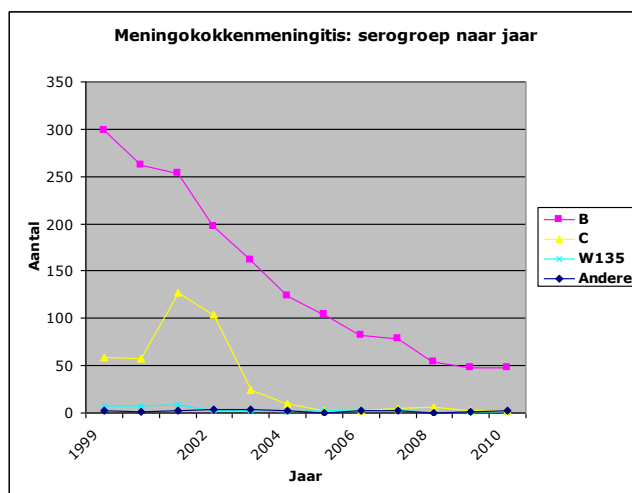
Vanaf 2003 veroorzaakt *S. pneumoniae* het merendeel van de ziektegevallen van meningitis in Nederland. Vanaf april 2006 worden pasgeborenen routinematig gevaccineerd met het 7-voudige, geconjugeerde pneumokokkenvaccin (PCV-7) en vanaf maart 2011 met het 10-voudige. Het vaccin wordt toegediend op de leeftijden van 2, 3, 4, en 11 maanden. De laatste jaren wordt een lichte daling van het aantal gevallen van pneumokokkenmeningitis gezien, voornamelijk door afname van de vaccin-serotypes (Figuur 2). Bij kinderen jonger dan 5 jaar daalde het aantal gevallen ten gevolge van alle pneumokokkentypes van 65 in 2005 tot 32 in 2008.

Figuur 2. Aantal ontvangen *S. pneumoniae*-isolaten van meningitispatiënten, 1999-2010.



In 2000-2001 was de proportie van patiënten met meningokokkenmeningitis door serogroep C fors gestegen van 17% naar 33% in 2001 (Figuur 3). Bij patiënten met meningokokkensepsis was dit zelfs 46%. In 2002 is gestart met een landelijke vaccinatiecampagne met een geconjugerd groep C-meningokokkenvaccin op de leeftijd van 14 maanden, met een inhaalvaccinatiecampagne voor kinderen en adolescenten. Sindsdien is serogroep C vrijwel verdwenen in Nederland. Door het natuurlijk golvende verloop van meningokokkenziekte is ook de incidentie van serogroep B gedaald.

Figuur 3. Aantal ontvangen *N. meningitidis*-isolaten van meningitispatiënten, 1999-2010



Alle pneumokokken- en meningokokkenisolaten ontvangen door het Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis worden getest op antibiotische gevoeligheid. De penicillineresistentie is laag. In de periode 2004-2009 wisselde het percentage pneumokokkenisolaten uit liquor cerebrospinalis met verminderde gevoeligheid voor penicilline jaarlijks van 0 tot 1%; 0 tot 0,9% was penicilline-ongevoelig. In 2010 ging het om respectievelijk 3 en 1% van de stammen. In de periode 2004-2009 was 3 tot 6% van de meningokokkenisolaten verminderd gevoelig voor penicilline; in 2010 was dit gestegen tot 19%; penicillineresistentie kwam niet voor.

Epidemiologische gegevens van bacteriële meningitis bij patiënten na een neurochirurgische ingreep worden ook verzameld door het Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis. In een landelijk cohortonderzoek naar volwassenen met bacteriële meningitis waarbij klinische gegevens werden verzameld van patiënten van wie een liquorstam werd ontvangen door het Referentielaboratorium hadden echter maar 50 van de 746 (7%) geïncubeerde patiënten in dit onderzoek “hospital-acquired” meningitis (Weisfelt et al, 2007). Dit percentage van “hospital-acquired” meningitis is veel lager dan op grond van het aantal neurochirurgische operaties in Nederland en het infectierisico in deze groep verwacht zou worden, wat duidt op onderrapportage van deze groep bij het Nederlands Referentie-Laboratorium voor Bacteriële Meningitis (Van de Beek et al, 2010). In het landelijke cohortonderzoek was *Staphylococcus aureus* de meest voorkomende verwekker van meningitis in patiënten na een neurochirurgische ingreep (31%) (Weisfelt et al, 2007). Een andere Nederlandse studie beschrijft het optreden van bacteriële meningitis in 102 van 467 (22%) patiënten met een externe liquorkatheter in een academisch centrum over een 6-jaars periode; de meest voorkomende verwekkers waren coagulase negatieve stafylokokken, *S. aureus*, enterokokken en *Escherichia coli* (Leverstein-van Hall et al, 2010). Een studie uit een ander academisch centrum liet een infectieratio zien van 22 uit 123 patiënten met een externe liquorkatheter (18%), met als meest voorkomender verwekkers coagulase negatieve stafylokokken (36%), *S. aureus* (27%), en enterokokken (9%) (Schade et al, 2005).

Literatuur

- Beek, D. van de, Drake, J.M., Tunkel, A.R. (2010). Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med.*; 362, 146-154.
- Leverstein-van Hall, M.A., Hopmans, T.E., Sprenkel, J.W. van der, Blok, H. E., Mark, W.A. van der, Hanlo, P.W., Bonten, M.J. (2010). A bundle approach to reduce the incidence of external ventricular and lumbar drain-related infections. *J Neurosurg.*; 112, 345-353.
- Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis; jaarverslagen via www.amc.nl.
- Schade, R.P., Schinkel, J., Visser, L.G., Dijk, J.M. van, Voormolen, J.H., Kuijper E.J. (2005). Bacterial meningitis caused by the use of ventricular or lumbar cerebrospinal fluid catheters. *J Neurosurg.*; 102, 229-234.
- Weisfelt, M., Beek, D. van de, Spanjaard, L., Gans, J. de (2007). Nosocomial bacterial meningitis in adults: a prospective series of 50 cases. *J Hosp Infect.*; 66, 71-78.

Hoofdstuk 3 Diagnostiek

3.1 Klinische symptomen bij kinderen

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.

Samenvatting van de 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 mensegeale prikkeling. Bij 256 kinderen werd mensegeale 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 mensegeale 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%), mensegeale 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.

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>
-----------------	--

Overige overwegingen

Bij kinderen, voornamelijk kinderen jonger dan één jaar, zijn de symptomen van bacteriële meningitis vaak aspecifiek 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.

Aanbevelingen

Bacteriële meningitis bij kinderen kan gepaard gaan met alleen aspecifieke verschijnselen. Bij alle kinderen met verdenking op (bacteriële) meningitis dient een lumbaalpunctie gedaan te worden, tenzij er contra-indicaties bestaan (hoofdstukken 3.3.1 en 3.3.2).

Literatuur

- 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): e6426. doi:10.1371/journal.pone.0006426*.
- 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.

3.2 Klinische symptomen bij volwassenen

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.

Samenvatting van de 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 geïncludeerd (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) N=675	Mai (2008) N=151*	Santos (2007) N=201**	Ostergaard (2005) 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				
Gemiddeld	-	12	-	-
Focale neurologische verschijnselen (%)				
Hersenzenuwuitval (%)	-	-	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) (%)	14	16
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	2	2
N. VIII	7	2
Fatische stoornis (%)	23	27
Hemiparese (%)	7	9

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>

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.

Literatuur

- 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.

3.3 Lumbaalpunctie

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.

3.3.1

Indicaties voor een CT-scan voorafgaand aan een lumbaalpunctie

Sinds jaren wordt er gediscussieerd over een causaal verband tussen het verrichten van een lumbaalpunctie en het ontstaan van cerebrale herniatië (Fitch & Van de Beek, 2007). Bij cerebrale herniatië, ook wel inklemming genoemd, worden vitale delen van de hersenen verdrukt. Cerebrale herniatië 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.

Samenvatting van de 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

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.

D Van Crevel et al, 2002; Van de Beek et al, 2006; Fitch & Van de Beek, 2007

Overige 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).

Aanbevelingen

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.

Literatuur

- Beek, D. van de, Gans, J. de, Tunkel, A.R., Wijdicks, E.F. (2006). Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med.*; Jan 5;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.*; Feb;249(2), 129-37. Review.
- Fitch, M.T. & Beek, D. van de (2007). Emergency diagnosis and treatment of adult meningitis. *Lancet Infect Dis.*; Mar;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.*; Dec 13;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.*; Sep 2;2:8.
- Køster-Rasmussen, R., Korshin, A., Meyer, C.N. (2008). Antibiotic treatment delay and outcome in acute bacterial meningitis. *J Infect.*; Dec;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.*; Apr;98(4), 291-8. Epub 2005 Mar 10.

3.3.2

Contra-indicaties voor het verrichten van een lumbaalpunctie

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).

Zoals in 3.3.1 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.

Conclusie

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

Aanbeveling

Bij patiënten met hersenverplaatsing op de CT-scan, stollingsstoornissen, lokale 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 hoofdstuk 4).

Literatuur

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.

3.3.3

Bepalingen in de liquor cerebrospinalis na een lumbaalpunctie voor het stellen van de diagnose bacteriële meningitis

Liquoronderzoek is noodzakelijk om de diagnose bacteriële meningitis te kunnen stellen. De liquorkweek is de gouden standaard voor de diagnose. Isolatie van de verwekker maakt in vitro testen voor gevoeligheid voor antibiotica mogelijk, waardoor optimaliseren van de therapie mogelijk wordt. Gram-kleuring, latex-agglutinatietest en polymerasekettingreactie (PCR) zouden additionele informatie kunnen geven, en zijn vooral van belang indien de liquorkweek negatief blijft. Indien liquoronderzoek niet mogelijk is zouden serummarkers voor ontsteking, bloedkweken, huidbiopsie en urine antigeentesten eventueel een ondersteunende rol kunnen spelen bij de diagnostiek (Brouwer et al, 2010).

Cellen, glucose, eiwit

Klassieke liquorbevindingen bij een bacteriële meningitis zijn een polymorfkernige celverhoging, een verlaagd glucose en een verhoogd eiwit. Uit een retrospectieve studie met 422 patiënten met bacteriële of virale meningitis bleek dat een glucoseconcentratie lager dan 1,9 mmol, een eiwitconcentratie boven de 2,2 g/l en een leukocytenaantal van meer dan 2000 cellen per mm³ individueel voorspellend zijn voor bacteriële meningitis (Spanos et al, 1989). In een landelijk prospectief cohortonderzoek bij 696 patiënten bleek dat het overgrote deel van de patiënten (94%) met “community-acquired” bacteriële meningitis liquorafwijkingen heeft die hieraan voldoen (Van de Beek et al, 2004). Echter, in een retrospectieve studie van 198 kinderen waarvan 89 bacteriële meningitis hadden, bleken ook lagere grenswaarden zoals een eiwitconcentratie boven de 0,5 g/l en een leukocytenaantal van meer dan 100 cellen per mm³ sterk geassocieerd te zijn met bacteriële meningitis (OR van 12 en 14) (Dubos et al, 2008). Een laag tot normaal aantal leukocyten in de liquor kan ook worden gevonden bij patiënten met bacteriële meningitis, vooral bij patiënten met septische shock (Weisfelt et al, 2008; Heckenberg et al, 2008). In een prospectieve studie bij 258 patiënten met een door kweek bewezen meningokokkenmeningitis had 19% minder dan 1000 cellen/mm³ en vijf patiënten (1,7%) een normale liquorsamenstelling (Heckenberg et al, 2008). Bij drie van deze vijf patiënten werden bacteriën in het Grampreparaat gevonden, waardoor de diagnose alsnog snel gesteld kon worden. Hoe vaak de liquor karakteristieke afwijkingen laat zien is afhankelijk van de verwekker (Brouwer et al, 2010). In een prospectief cohortonderzoek van 30 patiënten met *L. monocytogenes* meningitis bleek de liquor bij 23% van de patiënten geen karakteristieke afwijkingen te laten zien (Brouwer et al, 2006). In een studie bij 146 neonaten met *S. agalactiae* meningitis waren de liquorwaarden bij 6% volledig normaal (Georget-Bouquinet et al, 2008). Een retrospectieve studie bij 245 kinderen met bacteriële meningitis liet zien dat het celgetal in de liquor niet beïnvloed wordt door behandeling met antibiotica vóór de lumbaalpunctie (Nigrovic et al, 2008).

Liquorkweek

De liquorkweek is de gouden standaard voor de diagnose bacteriële meningitis. In een retrospectief onderzoek bij 875 patiënten bij wie de diagnose bacteriële meningitis was gesteld op basis van een liquorcelgetal >1000/mm³ en/of meer dan 80% polymorfkernige cellen, was bij 85% van de patiënten de liquorkweek positief als zij niet waren voorbehandeld met antibiotica (Bohr et al, 1983). De kweken waren vaker positief bij *H. influenzae* meningitis (96%), dan bij pneumokokken- (87%) of meningokokkenmeningitis (82%). Een retrospectieve studie bij 231 kinderen liet zien dat 82% van de liquorkweken positief was (Nigrovic et al, 2008). Andere studies rapporteren een lagere opbrengst van liquorkweken. In een retrospectieve studie uit Brazilië bij 3973 patiënten werd bij 67% van de patiënten een verwekker uit de liquor gekweekt. In een retrospectieve studie uit het Verenigd Koninkrijk bij 103 patiënten met klinisch gedefinieerde meningokokkenmeningitis werd slechts bij 13% de bacterie gekweekt (Bryan et al, 1990; Raganathan et al, 2000). De opbrengst van liquorkweken kan dalen als de patiënt al behandeld is met antibiotica vóór de lumbaalpunctie. Twee grote retrospectieve cohortstudies lieten een daling zien van 66 naar 62% en van 88 naar 70% als patiënten voorbehandeld waren (Bohr et al, 1983; Nigrovic et al, 2008). In de hiervoor genoemde Engelse studie daalde de opbrengst van liquorkweken van 19 naar 11% bij patiënten met klinisch gedefinieerde meningokokkenmeningitis (Raganathan et al, 2000).

Gramkleuring

Het Grampreparaat van de liquor is een snelle manier om de verwekker van een bacteriële meningitis te identificeren (Tunkel, 2001; Van de Beek et al, 2004). Bovendien is de test goedkoop en gevalideerd. Het Grampreparaat heeft extra waarde als de liquorkweek negatief is, bijvoorbeeld omdat de patiënt al met antibiotica behandeld is vóór de lumbaalpunctie (Bohr et al, 1983; Nigrovic et al, 2008). In een retrospectieve studie van 875 patiënten bleek het Grampreparaat bij 4% van de patiënten de enige positieve microbiologische bevinding te zijn (Bohr et al, 1983). De sensitiviteit van het Grampreparaat hangt onder meer af van de verwekker. In een (niet-systematische) review van studies naar de opbrengst van het Grampreparaat bleek die bijvoorbeeld laag bij meningitis door *L. monocytogenes* (25 à 35%), hoger bij *H. influenzae* (ca. 50%) en meningokokken (70 à 90%) en goed bij pneumokokken (ca. 90%) (Brouwer et al, 2010). De kwaliteit en de snelheid van de beoordeling van een Grampreparaat zijn mede afhankelijk van de aanwezige infrastructuur en de ervaring van de beoordelaar. Indien deze optimaal zijn, is de specificiteit van het Grampreparaat bijna 100% (Dunbar et al, 1998). De opbrengst van het Grampreparaat kan dalen als patiënten voorbehandeld zijn met antibiotica (Brouwer et al, 2010). In een Deense studie bij 481 patiënten daalde de opbrengst van 56 naar 52% (Bohr et al, 1983). In een Amerikaanse studie bij 245 kinderen met meningitis was de opbrengst echter gelijk (63% positief met antibiotische voorbehandeling, 62% zonder) (Nigrovic et al, 2008).

Nut en noodzaak om met spoed ('cito') een Grampreparaat te beoordelen zijn afhankelijk van meerdere factoren, zoals de presentatie van de patiënt (acuut of subacuut), de aanwezigheid van risicofactoren (tabel 4) en het gestarte empirische beleid.

Tabel 4. Factoren die geassocieerd zijn met zeldzamere verwekkers

1. Leeftijd < 3 maanden of > 60 jaar
2. Immuundeficiëntie
3. HIV
4. Overmatig drankgebruik
5. Liquorlekkage
6. Recent schedeltrauma of neurochirurgische ingreep

Latex-agglutinatietesten

Latex-agglutinatie is een diagnosticum dat gebruikt kan worden om snel de verwekker van bacteriële meningitis te identificeren, waarbij binnen 15 minuten een uitslag verkregen kan worden (Tunkel et al, 2004). De test maakt gebruik van serum of commercieel verkrijgbare antisera gericht tegen polysachariden in de bacteriële celwand. De gerapporteerde sensitiviteit van latex agglutinatietesten voor liquor varieert per verwekker: bij *H. influenzae* wisselt de gerapporteerde sensitiviteit tussen 78 en 100%, bij *S. pneumoniae* tussen 59 en 100%, en bij *N. meningitidis* tussen 22 en 93% (Brouwer et al, 2010). In de praktijk blijkt de test echter weinig toegevoegde waarde te hebben. In een retrospectief cohortonderzoek bij 176 kinderen met negatieve liquorkweken, die behandeld werden met antibiotica vóór de lumbaalpunctie, was geen enkele latex-agglutinatietest positief (Nigrovic et al, 2004). Een studie waarin 28 patiënten met negatieve liquorkweken werden geïncludeerd, waarbij kliniek en liquorafwijkingen bij bacteriële meningitis pasten, liet slechts een sensitiviteit van 7% zien van latex-agglutinatietesten (Tarafdar et al, 2001). Een derde studie liet 7 positieve latex-agglutinatietesten zien in 478 liquormonsters; bij alle 7 patiënten liet het Grampreparaat al de verwekker zien (Perkins et al, 1995). Verder bleek dat de sensitiviteit sterk daalde bij patiënten met meningokokkenmeningitis die voorbehandeld waren met antibiotica (van 60 naar 9%). Door de beperkte waarde van de latex-agglutinatietesten in liquor wordt deze test niet meer geadviseerd (Brouwer et al, 2010).

PCR

Polymerasekettingreactie (polymerase chain reaction, PCR) is een zeer sensitieve techniek die in principe snel is en een hoge specificiteit kent (Corless et al, 2001; Tzanakaki et al, 2005). De gevoeligheid is vooral hoog als de PCR erop gericht is één of enkele micro-organismen te detecteren, bijvoorbeeld meningokokken en pneumokokken (Brouwer et al, 2010).

Het Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis voert deze PCRs sinds enkele jaren uit; over de periode 2005 – 2008 was de extra opbrengst boven die van de liquorkweek 17% bij *N. meningitidis* en 5% bij *S. pneumoniae*.

Echter, door de relatieve zeldzaamheid van meningitis is een PCR slechts in enkele laboratoria operationeel en wordt deze niet vaker dan één of tweemaal per week uitgevoerd. Daardoor is het resultaat van de liquorkweek vaak eerder bekend dan dat van de PCR.

PCR heeft bij bacteriële meningitis daarom vooral waarde als de patiënt al met antibiotica is behandeld, omdat liquor- en bloedkweek dan vaak geen groei tonen. Behalve met liquor kan de PCR ook met EDTA-bloed verricht worden. Het nadeel van de PCR ten opzichte van de kweek is dat geen gevoeligheidspatroon verkregen wordt en dat typering slechts zeer gedeeltelijk verricht kan worden: momenteel kan alleen de serogroep van *N. meningitidis* ook met PCR op kweeknegatieve liquoren bepaald worden. Daarom zal de PCR voorlopig de liquorkweek nog niet kunnen vervangen.

Conclusies

Niveau 1	Het is aangetoond dat bij volwassenen en kinderen de klassieke kenmerken van bacteriële meningitis in de liquor (verhoogd celgetal, verhoogd eiwit en verlaagd glucosegehalte) bij $\geq 90\%$ van de patiënten aanwezig zijn. <i>A2 Van de Beek et al, 2004; Georget-Bouquinet et al, 2008</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat de liquorkweek positief is bij 60%-90% van de patiënten met bacteriële meningitis (deze waarden zijn afhankelijk van de gebruikte definitie van bacteriële meningitis). Voorbehandeling met antibiotica vermindert de sensitiviteit van liquorkweken met 10-20%. <i>B Bohr et al, 1983; Nigrovic et al, 2004; Raganathan et al, 2005</i>
Niveau 1	Het is aangetoond dat het Grampreparaat van de liquor een uitstekende specificiteit heeft en een per verwekker wisselende sensitiviteit. De opbrengst daalt nauwelijks als de patiënt al behandeld werd met antibiotica ten tijde van de lumbaalpunctie. <i>A2 Bohr et al, 1983; Nigrovic et al, 2004</i>
Niveau 1	Het is aangetoond dat latex-agglutinatietesten van de liquor geen bewezen nut hebben bij de diagnostiek van bacteriële meningitis. <i>A2 Perkins et al, 1995; Tarafdar et al, 2001; Nigrovic et al, 2004</i>
Niveau 1	Het is aangetoond dat bij patiënten met bacteriële meningitis die een negatieve liquorkweek en een negatief Grampreparaat hebben, PCR van de liquor een additionele waarde heeft bij het identificeren van de verwekker. <i>A2 Corless et al, 2001; Tzanakaki et al, 2005</i>

Aanbevelingen

Bij patiënten die verdacht worden van bacteriële meningitis moet liquoronderzoek bestaan uit bepaling van het celgetal, eiwit- en glucosegehalte, kweek en Grampreparaat.

De noodzaak om een cito Grampreparaat te maken is afhankelijk van meerdere factoren: de presentatie van de patiënt (acuut of subacuut), de aanwezigheid van risicofactoren en het gestarte empirische beleid.

Latex-agglutinatietesten in de liquor hebben geen meerwaarde in de diagnostiek en worden niet geadviseerd.

Bij patiënten die voorbehandeld zijn met antibiotica of bij patiënten bij wie de liquorkweek negatief blijft, kan door middel van PCR de verwekker geïdentificeerd worden. Vanwege de beperkte beschikbaarheid van PCR waardoor het nu soms nog lang duurt voor een uitslag bekend is, is het effect van deze test op de patiëntenzorg momenteel waarschijnlijk nog beperkt.

Literatuur

- 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, 1849-59.
- Bohr, V., Rasmussen, N., Hansen, B. et al. (1983). 875 cases of bacterial meningitis: diagnostic procedures and the impact of preadmission antibiotic therapy. Part III of a three-part series. *J Infect.*; 7, 193-202.
- Bryan, J.P., Silva, H.R. de, Tavares, A. et al. (1990). Etiology and mortality of bacterial meningitis in northeastern Brazil. *Rev Infect Dis.*; 12, 128-135.
- 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.
- Brouwer, M.C., Beek, D. van de, Heckenberg, S.G. et al. (2006). Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. *Clin Infect Dis.*; 43, 1233-1238.
- Corless, C.E., Guiver, M., Borrow, R., Edwards-Jones, V. et al. (2001). Simultaneous detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, and *Streptococcus pneumoniae* in suspected cases of meningitis and septicemia using real-time PCR. *J. Clin. Microbiol.*; 39, 1553-1558.
- Dubos, F., Korczowski, B., Aygun, B.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, 1157-1163.
- Dunbar, S.A., Eason, R.A., Musher, D.M., Clarridge, J.E. 3rd. (1998). Microscopic examination and broth culture of cerebrospinal fluid in diagnosis of meningitis. *J Clin Microbiol.*; 36, 1617-20.
- Georget-Bouquinet, E., Bingen, E., Aujard, Y. et al. (2008). Group B streptococcal meningitis' clinical, biological and evolutive features in children. *Arch Pediatr.*; 15(Suppl. 3), S126-S132.
- 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, 726-30.
- Nigrovic, L.E., Kuppermann, N., McAdam, A.J. et al. (2004). Cerebrospinal latex agglutination fails to contribute to the microbiologic vdiagnosis of pretreated children with meningitis. *Pediatr Infect Dis J*; 23, 786-788.
- Perkins, M.D., Mirrett, S., Reller, L.B. (1995). Rapid bacterial antigen detection is not clinically useful. *J Clin Microbiol.*; 33, 1486-1491.
- Ragunathan, L., Ramsay, M., Borrow, R. et al. (2000). Clinical features, laboratory findings and management of meningococcal meningitis in England and Wales: report of a 1997 survey. Meningococcal meningitis: 1997 survey report. *J Infect.*; 40, 74-79.
- Spanos, A., Harrell, F.E., Durack, D.T. (1989). Differential diagnosis of acute meningitis. An analysis of the predictive value of initial observations. *JAMA*; 262, 2700-2707.

- Tarafdar, K., Rao, S., Recco, R.A. et al. (2001). Lack of sensitivity of the latex agglutination test to detect bacterial antigen in the cerebrospinal fluid of patients with culture-negative meningitis. *Clin Infect Dis.*; 33, 406-408.
- Tunkel, A.R. (2001). Bacterial meningitis. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.
- 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.
- Tzanakaki, G., Tsopanomichalou, M., Kesanopoulos, K. et al. (2005). Simultaneous single-tube PCR assay for the detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect.*; 11, 386-390.
- Weisfelt, M., Beek, D. van de, Spanjaard, L. et al. (2006). Attenuated cerebrospinal fluid leukocyte count and sepsis in adults with pneumococcal meningitis: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis.*; 6, 149.

3.4 Overig laboratoriumonderzoek relevant voor het diagnosticeren van bacteriële meningitis

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 procalcitonine) 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).

Conclusies

Niveau 2	<p>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.</p> <p><i>B Sormunen et al, 1999; Dubos et al, 2008</i></p>
Niveau 1	<p>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.</p> <p><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; Arditi et al, 1998; Nigrovic et al, 2008; Bronska et al, 2005; Hoën et al, 1993</i></p>
Niveau 1	<p>Het is aangetoond dat bij patiënten met verdenking op meningokokkenmeningitis een Grampreparaat van gebiopteerde huidlaesies (petechiën) een additionele diagnostische waarde heeft, met name als er geen lumbaalpunctie kan worden verricht.</p> <p><i>A2 Arend et al, 2006; Levy et al, 2008 B Van Deuren et al, 1993</i></p>
Niveau 2	<p>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.</p> <p><i>A2 Hayden & Frenkel, 2000 B Boyer et al, 1993; Clarke et al, 2001</i></p>

Aanbevelingen

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.

Literatuur

- 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, 1087–1097.
- 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, 779–80.
- Bronska, E., Kalmusova, J., Dzapova, O. et al. (2006). Dynamics of PCR-based diagnosis in patients with invasive meningococcal disease. *Clin Microbiol Infect.*; 12, 137–41.
- 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.*; 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, 1229–32.
- 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, 1157–63.
- 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, 185–192.
- 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, S105–10.

- 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, 391-96.
- 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, 726-30.
- 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, 425-30.
- 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, 725-29.
- Stanek, R.J. & Mufson, M.A. (1999). A 20-year epidemiological study of pneumococcal meningitis. *Clin Infect Dis.*; 28, 1265-72.
- 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.*; Feb;5(2), 123-9.

3.5 Diagnostiek bij neurochirurgische patiënten

Bacteriële meningitis is een ernstige complicatie van een neurochirurgische operatie. Na een craniotomie ontwikkelt 0,8-1,5% van de patiënten bacteriële meningitis (Korinek et al, 2006; McClelland & Hall, 2007). Van de patiënten die meningitis ontwikkelen, is dat in ongeveer een derde in de eerste week, een derde in de tweede week, en een derde na de tweede week, soms jaren na de operatie (Korinek et al, 2006). Een andere belangrijke groep patiënten met een verhoogd risico op bacteriële meningitis is die met liquorkatheters (Conen et al, 2008; Vinchon & Dhellemmes, 2006). Er zijn verschillende katheters (externe ventrikelkatheter, externe lumbale katheter, interne ventrikelkatheter) met gerapporteerde infectierisico's van 4 tot 13% (Coplin et al, 1999; Conen et al, 2008; Vinchon & Dhellemmes, 2006; Lozier et al, 2008; Wong et al, 2002; Governale et al, 2008). Bij patiënten met een externe liquorkatheter is er een relatie tussen het infectierisico en de duur van de liquordrainage, maar de toename van het infectierisico per tijdseenheid is onbekend. Een studie liet een duidelijke toename zien van het infectierisico na 5 dagen van externe drainage (Lozier et al, 2008). Een prospectief gerandomiseerd onderzoek liet echter zien dat het verwijderen van externe katheters na 5 dagen onnodig is en dat katheters langer *in situ* gelaten kunnen worden zonder duidelijke toename van het infectierisico (Wong et al, 2002). Risicofactoren voor infectie zijn routinematig afnemen van monsters, het lekken van liquor en intraventriculaire bloeding (Van de Beek et al, 2010; Pfisterer et al, 2003).

Samenvatting van literatuur

Koorts en een verlaagd bewustzijn zijn de meest voorkomende klinische kenmerken bij patiënten met bacteriële meningitis na een neurochirurgische ingreep, maar zijn aspecifiek (Conen et al, 2008; Vinchon & Dhellemmes, 2006; Mayhall et al, 1984; Van de Beek et al, 2010; Weisfelt et al, 2007). Het bewustzijn bij patiënten na een neurochirurgische ingreep is vaak moeilijk te beoordelen door een onderliggende ziekte en gebruik van sederende medicatie (Van de Beek et al, 2010). Bacteriële meningitis presenteert zich bij patiënten met een liquorkatheter vaak aspecifiek met bijvoorbeeld algemene malaise en subfebriele temperatuur (Conan et al, 2008; Van de Beek et al, 2010).

In een retrospectieve studie onder 60 patiënten na het plaatsen van een externe ventriculaire liquorkatheter bleek de diagnose bacteriële meningitis niet goed te voorspellen met behulp van klinische parameters (Muttaiyah et al, 2008).

Celindices in de liquor cerebrospinalis hebben over het algemeen een lage sensitiviteit en specificiteit voor het stellen van de diagnose bacteriële meningitis na een neurochirurgische operatie (Mayhall et al, 1984; Schade et al, 2006). Na een neurochirurgische operatie treedt in ongeveer 70% van de patiënten een lokale ontstekingsreactie en aseptische meningitis op (Zharouk et al, 2007). Verschillende studies hebben geprobeerd onderscheid te maken tussen bacteriële en aseptische meningitis na een craniotomie. In een retrospectief cohortonderzoek onder 1146 patiënten na een brughoekoperatie hadden patiënten met een bacteriële meningitis een hoger aantal leukocyten in de liquor en het serum en een lagere glucoseconcentratie in vergelijking met patiënten met een aseptische meningitis (Sanchez et al, 2008). Deze bevindingen dragen echter weinig bij aan de beslissing wel of geen antibiotica te starten bij de individuele patiënt. Daarom zal bij verdenking op bacteriële meningitis na craniotomie altijd antibiotica worden gestart (Van de Beek et al, 2010).

In een prospectief cohortonderzoek bij 172 patiënten met een externe ventriculaire katheter hadden 8 van de 18 patiënten met een door kweek bewezen bacteriële meningitis (22%) een normaal celgetal in de liquor; eenzelfde proportie van patiënten had een verhoogd celgetal zonder positieve kweken (Mayhall et al, 1984). In een Nederlands prospectief cohortonderzoek naar de diagnostische waarde van celindices, Grampreparaat, en interleukine-6 concentraties bij het stellen van de diagnose bacteriële meningitis, ontwikkelden 22 van de 230 patiënten (10%) met een externe liquorkatheter bacteriële meningitis (Schade et al, 2006). De laboratoriumuitslagen van patiënten met door kweek bewezen bacteriële meningitis werden vergeleken met die van 22 gematchte patiënten zonder infectie. Celindices, Grampreparaat, en interleukine-6 concentraties hadden in deze studie geen toegevoegde waarde voor het stellen van de diagnose bacteriële meningitis. De interpretatie van het celgetal wordt vaak verder bemoeilijkt door bijmenging van rode bloedcellen na een neurochirurgische ingreep of een subarachnoïdale bloeding (Van de Beek et al, 2010). Er bestaan diverse algoritmes om het celgetal te bepalen bij patiënten met bloedbijmenging in de liquor (Beer et al, 2008), geen van deze algoritmes is echter gevalideerd (Pfausler et al, 2004).

CRP, lactaat, lysozym en interleukines

Lactaat, lysozym en interleukines in liquor cerebrospinalis en CRP in bloed zijn beschreven als hulpmiddel om de diagnose bacteriële meningitis te stellen bij neurochirurgische patiënten. Een studie beschrijft dat een lactaatconcentratie van 4 mmol/l of hoger in de liquor cerebrospinalis bacteriële meningitis kan voorspellen met een sensitiviteit van 88%, specificiteit van 98%, een positief voorspellende waarde van 98%, en een negatief voorspellende waarde van 94% (Leib et al, 1999). Echter, een retrospectief cohortonderzoek liet zien dat in een andere populatie de helft van de patiënten met bacteriële meningitis een lactaatgehalte in de liquor had van minder dan 4 mmol/l (Conen et al, 2008). CRP in bloed en lactaat, lysozym en, interleukines in de liquor hebben geen bewezen waarde voor de diagnose van bacteriële meningitis bij neurochirurgische patiënten (Leib et al, 1999; Schroeder et al, 2000; Lopes-Cortes et al, 2000; Shinoura et al, 2004; Pfausler et al, 2004; Schuhmann et al, 2005; Schade et al, 2006; Taveres et al, 2006; Beer et al, 2008).

PCR

De onderzoeken naar de diagnostische waarde van PCR bij shunt- of draingerelateerde meningitis maken gebruik van een PCR gericht op geconserveerde delen van het bacterieel 16S-rRNA-gen (Banks et al, 2005; Deutch et al, 2007). Theoretisch zijn hiermee praktisch alle relevante bacteriesoorten te detecteren. Het grote nadeel van deze techniek is een beperkte specificiteit omdat er snel contaminatie optreedt.

Met PCR is de bepaling van de antimicrobiële gevoeligheid veelal niet mogelijk en moet voor de vaststelling van de bacteriesoort sequentie-analyse van het geamplificeerde DNA plaatsvinden, wat extra tijd kost (Brouwer et al, 2010).

Banks et al (2005) onderzocht 86 liquormonsters van 28 patiënten en vond in de helft ervan met PCR bacterieel DNA terwijl de kweek negatief bleef, en slechts bij 18 monsters zowel een positieve PCR als kweek. PCR-positieve monsters bevatten meestal DNA van de huidbacterie *Propionibacterium acnes* en vaak ook nog van *S. aureus*. Het lijkt daarom zeer waarschijnlijk dat een aantal monsters gecontamineerd was.

Deutch et al (2007) onderzocht 350 liquormonsters van 86 patiënten en concludeerde dat bij 16 patiënten drainageassocieerde meningitis aanwezig was, waarbij de PCR een sensitiviteit had van 47% (95%CI: 39-65%) en een specificiteit van 93% (95%CI: 90-95%).

Liquorkweek

De gouden standaard voor de diagnose bacteriële meningitis na neurochirurgische interventies is de kweek van de liquor cerebrospinalis (Van de Beek et al, 2010). De resultaten van een liquorkweek zijn pas na een aantal dagen duidelijk (Brouwer et al, 2010). Bovendien kunnen kweekresultaten worden beïnvloed door het preventief gebruik van antibiotica, bijvoorbeeld op de intensive care. Vanaclocha et al (1996) onderzochten het verschil tussen liquorkweek en kweek van verwijderd vreemdlichaamsmateriaal bij patiënten verdacht voor een draindisfunctie. Zij concludeerden dat een negatieve liquorkweek een infectie niet uitsloot.

De liquor van neurochirurgische patiënten voor kweek kan op verschillende wijze verkregen worden. Via een lumbaalpunctie, via een externe lumbale of ventriculaire drain of via een punctie van een subcutaan gelegen reservoir. Bij het verkrijgen van liquor door middel van het aanprikken van een subcutaan gelegen reservoir is de kans op fout-positieve kweken met *Propionibacterium acnes* groot (Meredith et al, 1997). Routinematig kweken van liquor is niet geïndiceerd en is mogelijk gerelateerd met een verhoogd risico op infectie (Hader et al, 2000; Schade et al, 2006; Van de Beek et al, 2010). Een uitzondering hierop is mogelijk een patiënt met een externe liquorkatether die klinisch niet goed beoordeeld kan worden (Hader et al, 2000).

Conclusies

Niveau 2	Het is aangetoond dat koorts en een verlaagd bewustzijn de meest voorkomende klinische kenmerken zijn bij patiënten met bacteriële meningitis na een neurochirurgische ingreep; deze verschijnselen zijn echter weinig specifiek. <i>B Conen, et al, 2008; Vinchon & Dhellemmes, 2006; Mayhall et al, 1984; Weisfelt et al, 2007</i>
Niveau 3	Het is aannemelijk dat celindices in de liquor cerebrospinalis een lage sensitiviteit en specificiteit hebben voor het stellen van de diagnose bacteriële meningitis na een neurochirurgische operatie. <i>B Mayhall et al, 1984; Zharouk et al, 2007</i>
Niveau 3	Het is aannemelijk dat lactaat en interleukines in liquor geen waarde hebben voor het stellen van de diagnose bacteriële meningitis bij patiënten na een craniotomie en/of externe liquor cerebrospinalis katheter. <i>B Schade et al, 2006</i>

Niveau 3

Het is aannemelijk dat op dit moment de PCR in de liquor geen meerwaarde heeft voor de diagnostiek bij bacteriële meningitis

B Banks et al, 2005; Deutch et al, 2007

Overige overwegingen

Routinematig afnemen van liquor cerebrospinalis voor de diagnose bacteriële meningitis bij patiënten na een craniotomie en/of externe liquorkatheter is niet zinvol en verhoogt het infectierisico.

Aanbevelingen

Bij neurochirurgische patiënten 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.

Het bepalen van lactaat en interleukines in de liquor heeft geen meerwaarde voor de diagnostiek en wordt niet geadviseerd.

Het uitvoeren van een PCR op bacteriën in de liquor heeft geen meerwaarde voor de diagnostiek en wordt niet geadviseerd.

Literatuur

- Banks, J.T., Bharara, S., Tubbs, R.S. et al. (2005). Polymerase chain reaction for the rapid detection of cerebrospinal fluid shunt or ventriculostomy infections. *Neurosurgery*; 57, 1237-1243.
- Beek, D. van de, Drake, J.M., Tunkel, A.R. (2010). Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med.*; Jan 14;362(2), 146-54.
- Beer, R., Lackner, P., Pfausler, B., Schmutzhard, E. (2008). Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. *J Neurol.*; 255, 1617-1624.
- 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.
- Conen A., Walti, L.N., Merlo, A., Fluckiger, U., Battegay, M., Trampuz, A. (2008). Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: a retrospective analysis over an 11-year period. *Clin Infect Dis.*; 47, 73-82.
- Coplin, W.M., Avellino, A.M., Kim, D.K., Winn, H.R., Grady, M.S. (1999). Bacterial meningitis associated with lumbar drains: a retrospective cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; Oct;67(4), 468-73.
- Deutch, S., Dahlberg, D., Hedegaard, J., Schmidt, M.B., Møller, J.K., Ostergaard, L. (2007). Diagnosis of ventricular drainage-related bacterial meningitis by broad-range real-time polymerase chain reaction. *Neurosurgery*; Aug;61(2), 306-11; discussion 311-2.
- Governale, L.S., Fein, N., Logsdon, J., Black, P.M. (2008). Techniques and complications of external lumbar drainage for normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*; 63:Suppl 2, 379-38.
- Hader WJ, Steinbok P. (2000). The value of routine cultures of the cerebrospinal fluid in patients with external ventricular drains. *Neurosurgery*; May;46(5):1149-53; discussion 1153-5.
- Korinek, A.M., Baugnon, T., Golmard, J.L., Effenterre, R. van, Coriat, P., Puybasset, L. (2006). Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic prophylaxis. *Neurosurgery*; 59, 126-133.
- Leib, S.L., Boscacci, R., Gratzl, O., Zimmerli, W. (1999). Predictive value of cerebrospinal fluid (CSF) lactate level versus CSF/blood glucose ratio for the diagnosis of bacterial meningitis following neurosurgery. *Clin Infect Dis.*; 29, 69-74.
- López-Cortés LF, Marquez-Arbizu R, Jimenez-Jimenez LM, Jimenez-Mejías E, Caballero-Granado FJ, Rey-Romero C, Polaina M, Pachón J. (2000). Cerebrospinal fluid tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, interleukin-6, and interleukin-8 as diagnostic

- markers of cerebrospinal fluid infection in neurosurgical patients. *Crit Care Med.*; Jan; 28(1): 215-9.
- Lozier, A.P., Sciacca, R.R., Romagnoli, M.F., Connolly, E.S. Jr. (2008). Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurgery*; 62, 688-700.
- Mayhall, C.G., Archer, N.H., Lamb, V.A. et al. (1984). Ventriculostomy-related infections: a prospective epidemiologic study. *N Engl J Med.*; 310, 553-559.
- McClelland, S. 3rd & Hall, W.A. (2007). Postoperative central nervous system infection: incidence and associated factors in 2111 neurosurgical procedures. *Clin Infect Dis.*; 45, 55-59.
- Meredith FT, Phillips HK, Reller LB. (1997). Clinical utility of broth cultures of cerebrospinal fluid from patients at risk for shunt infections. *J Clin Microbiol.*; Dec;35(12): 3109-11.
- Muttaiyah, S., Ritchie, S., Upton, A., Roberts, S. (2008). Clinical parameters do not predict infection in patients with external ventricular drains: a retrospective observational study of daily cerebrospinal fluid analysis. *J Med Microbiol.*; 57, 207-209.
- Pfausler, B., Beer, R., Engelhardt, K., Kemmler, G., Mohsenipour, I., Schmutzhard, E. (2004). Cell index -- a new parameter for the early diagnosis of ventriculostomy (external ventricular drainage)-related ventriculitis in patients with intraventricular hemorrhage? *Acta Neurochir (Wien).*; 146, 477-481.
- Pfisterer, W., Mühlbauer, M., Czech, T., Reinprecht, A. (2003). Early diagnosis of external ventricular drainage infection: results of a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; Jul;74(7), 929-32.
- Sanchez, G.B., Kaylie, D.M., O'Malley, M.R., Labadie, R.F., Jackson, C.G., Haynes, D.S. (2008). Chemical meningitis following cerebellopontine angle tumor surgery. *OtolaryngolHead Neck Surg.*; Mar; 138(3), 368-73.
- Schade, R.P., Schinkel, J., Roelandse, F.W. et al. (2006). Lack of value of routine analysis of cerebrospinal fluid for prediction and diagnosis of external drainage-related bacterial meningitis. *J Neurosurg.*; 104, 101-108.
- Schroeder S, Stuerenburg HJ, Escherich F, Pfeiffer G. (2000). Lysozyme in ventriculitis: a marker for diagnosis and disease progression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; Nov;69(5): 696-7.
- Schuhmann MU, Ostrowski KR, Draper EJ, Chu JW, Ham SD, Sood S, McAllister JP. (2005). The value of C-reactive protein in the management of shunt infections. *J Neurosurg.*; Sep;103(3 Suppl): 223-30.
- Shinoura N, Yamada R, Okamoto K, Nakamura O. (2004). Early prediction of infection after craniotomy for brain tumours. *Br J Neurosurg.*; Dec;18(6): 598-603.
- Sáiz-Sapena, N., Leiva, J. (1996). Shunt malfunction in relation to shunt infection. *Acta Neurochir (Wien).*; 138(7), 829-34.
- Vinchon, M. & Dhellemmes, P. (2006). Cerebrospinal fluid shunt infection: risk factors and long-term follow-up. *Childs Nerv Syst.*; 22, 692-697.
- Weisfelt, M., Beek, D. van de, Spanjaard, L., Gans, J. de (2007). Nosocomial bacterial meningitis in adults: a prospective series of 50 cases. *J Hosp Infect.*; 66, 71-78.
- Wong, G.K., Poon, W.S., Wai, S., Yu, L.M., Lyon, D., Lam, J.M. (2002). Failure of regular external ventricular drain exchange to reduce cerebrospinal fluid infection: result of a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*; 73, 759-761.
- Zarrouk, V., Vassor, I., Bert, F. et al. (2007). Evaluation of the management of postoperative aseptic meningitis. *Clin Infect Dis.*; 44, 1555-1559.

Hoofdstuk 4 Behandeling

4.1 Keuze antibiotica

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.

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 penicilline-resistentie 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).

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.

B Zarrouk et al, 2007

Overige 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 (www.WIP.nl).

Aanbevelingen

Zie voor dosering en duur behandeling tabel 5

- 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.

Tabel 5. Doseringen en duur van antibiotische therapie bij bacteriële meningitis^a

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 ≤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 2dd2gram 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.

^bDoseringen voor volwassenen. Voor kinderen zie antibioticaboekje.

Literatuur

- Beek, D. van de, Drake, J.M., Tunkel, A.R. (2010). Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med.*; Jan 14;362(2), 146-54.
- Beer, R., Lackner, P., Pfaußler, B., Schmutzhard, E. (2008). Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. *J Neurol.*; 255, 1617-1624.
- 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, 1233-1238.
- 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, F173-F178.
- Korinek, A.M., Baugnon, 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; jaarverslagen via www.amc.nl.
- 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.

4.2 Toediening van antibiotica door de huisarts bij verdenking op meningokokkenziekte

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.

Samenvatting van de 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 geïnccludeerd. 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.

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>
-----------------	--

Overige 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.

Aanbevelingen

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.

Literatuur

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, 1299-303.
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.*; Jan 23;(1), CD005437.

4.3 Preventieve behandeling met antibiotica bij patiënten met een schedelbasisfractuur

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).

Samenvatting van de 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 geïncludeerd 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).

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>
-----------------	---

Overige 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).

Aanbevelingen

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

Literatuur

- 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, CD004884.
- Villalobos, T., Arango, C., Kubilis, P., Rathore, M. (1998). Antibiotic prophylaxis after basilar skull fractures: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1998; 27:364-9.

4.4 Profylaxe bij contacten van patiënten met meningokokkenziekte

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 *snelle* 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.

Samenvatting van de 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.

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>
-----------------	---

Overige 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 inpatiënten 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.

Aanbevelingen

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.

Literatuur

- 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.*; Mar;171(3), 728-31.
- ECDC GUIDANCE (2010). Public health management of sporadic cases of invasive meningococcal disease and their contacts. Stockholm. Downloadbaar op: <http://ecdc.europa.eu>
- Fraser, A., Gafer-Gvili, A., Paul, M., Leibovici, L. (2006). Antibiotics for preventing meningococcal infections. *Cochrane Database Syst Rev.* Oct 18;(4), CD004785. Updated November 2008.
- Health Protection Agency Meningococcus Forum. Guidance for public health management of meningococcal disease in the UK. Updated version 2006. http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1194947389261
- Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis, jaarverslag 2009, <http://www.amc.nl/upload/teksten/medical%20microbiology/nrlbm%20jv/jv2009site.pdf>
- LCI richtlijn Meningokokkose. http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten-A-Z/infectieziekten/meningokokkose/index.jsp#index_9 (december 2010)
- 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.

Tabel 6. Doseringen profylaxe

Antibioticum	Dosering	Behandelduur
rifampicine	kind tot 3 maanden: 2x daags 5 mg/kg lichaamsgewicht per os. kind 3 maanden - 12 jaar: 2x daags 10 mg/kg lichaamsgewicht (max. 600 mg) per os. kind >12 jaar: 2x daags 600 mg per os. volwassene: 2x daags 600 mg per os. zwangere: 2x daags 600 mg per os (2de keus, na de eerste drie maanden)	2 dagen
ciprofloxacin	kind <16 jaar: 15 mg/kg (maximaal 500 mg) oraal volwassene (≥16 jaar): 500 mg per os. niet tijdens de zwangerschap.	eenmalig
ceftriaxon	kind <16 jaar: 125 mg intramusculair volwassene (≥16 jaar): 250 mg intramusculair zwangere: 250 mg intramusculair	eenmalig

4.5 Aanvullende behandeling met dexamethason

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 corticosteroiden en dan met name van dexamethason bij patiënten met “community-acquired” bacteriële meningitis.

Samenvatting van de 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 corticosteroidbehandeling 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 corticosteroiden 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 corticosteroidengroep (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 corticosteroiden 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 0,73-1,09). 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 geïncludeerde 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.

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 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>

Overige 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 dexamethasone op tegen het potentiële nadeel.

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.

Literatuur

- Beek, D. van de, Gans, J. de, McIntyre, P., Prasad, K. (2003). Corticosteroids in acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.*; (3), CD004405.
- Beek, D. van de, Gans, J. de, McIntyre, P., Prasad, K. (2007). Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.*; (1), CD004405.
- 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 (2010a). Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*
- Brouwer, M.C., Heckenberg, S.G.B., Gans, J. de, Spanjaard, L., Reitsma, J.B., Beek, D. van de (2010b). Implementation of adjunctive dexamethasone therapy in adult pneumococcal meningitis. *Neurology.*; in press.
- 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, 1563-9.
- 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.

4.6 Ondersteunende behandeling

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.

Samenvatting van de 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.

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 intracraniale 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>
-----------------	---

Overige 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.

Aanbevelingen

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.

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

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

Literatuur

- 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.*; Mar 1;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.*; Oct 28;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.*; Jan 5;354(1), 44-53.
- Beek, D. van de, Brouwer, M., Gans, J. de (2007). Hyponatremia in bacterial meningitis. *J Infect.*; Oct;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.* ; Jan;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.*; Apr 15;16(4), E9.
- 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.*; Oct;26(10): 743-6.

- 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.*; Feb 1;38(3), 384-90.
- Maconochie, I., Baumer, H., Stewart, M.E. (2008). Fluid therapy for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.*; Jan 23;(1), CD004786.
- 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*; Jun;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).*; Oct;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.*; May 8;9, 57.

Hoofdstuk 5 Nazorg

Na het doormaken van bacteriële meningitis blijft ongeveer eenderde van de patiënten klachten houden. Veel voorkomende complicaties zijn neurologische uitval door herseninfarcten, gehoorsverlies en congitiieve 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.

Samenvatting van de literatuur

Gehoor

Bacteriële meningitis is de meest voorkomende oorzaak van niet-aangeboren gehoorverlies bij kinderen (Fortnum & Davis, 1993). 5-35% van de patiënten met bacteriële meningitis ontwikkelt sensorineuraal gehoorsverlies en 4% van de patiënten zelfs ernstig bilateraal gehoorverlies. Dit sensorineurale gehoorverlies is niet altijd meteen aanwezig en het kan lang duren voordat het ontdekt wordt. Daardoor kan de spraakontwikkeling bij deze kinderen nadelig beïnvloed worden. Een cochleair implantaat zou dit kunnen voorkomen, mits tijdig geplaatst: bij te lang wachten kan fibrose en calcificatie van de cochlea ontstaan die een goede werking van een cochleair implantaat kunnen verhinderen. Ook bij volwassenen treden na een bacteriële meningitis vaak gehoorproblemen op (Hara et al, 1997; Eden & Cummings, 1978; Heckenberg et al, 2011; van de Beek et al, 2004).

Vanwege de noodzaak om zowel bij kinderen als bij volwassenen een eventueel gehoorverlies snel op te sporen werd door de Dutch Cochlear Implant Group een nationaal consensusprotocol ontwikkeld dat moet zorgen voor een tijdige gehoorsevaluatie en follow-up bij kinderen en volwassenen na bacteriële meningitis (Merkus et al, 2010). Dit protocol houdt in dat een gehoorsevaluatie met oto-acoustische emissies (OAE) gedaan wordt bij alle kinderen. De resultaten van deze test dienen bekend te zijn vóór ontslag. Als de OAE een slechte (failed) uitslag heeft dienen kinderen onmiddellijk te worden doorverwezen naar een audiologisch centrum met cochleair-implantaatteam voor een verder gehooronderzoek (BERA). Bij volwassenen dient vóór of zo snel mogelijk na ontslag een toon-spraakaudiogram en consult door een KNO-arts in een audiologisch centrum plaats te vinden. Als deze test (het OAE bij kinderen of het toon-spraakaudiogram bij volwassenen) een goede (passed) uitslag heeft, of een gehoorverlies van ≤ 30 dB, dient een geprotocolleerd follow-up schema van gehoortesten uitgevoerd te worden na 1, 2, 6 en 12 maanden omdat gehoorverlies soms pas na 6-12 maanden aan het licht komt. Als gehoorverlies toeneemt dient de patiënt met spoed te worden doorverwezen voor een MRI met contrast, herhaling van gehooronderzoek en consult door een cochleair-implantaatteam. Als gehoorverlies niet toeneemt dient voortgangsdagnostiek plaats te vinden en revalidatie en begeleiding passend bij gehoorverlies. Bij een gehoorverlies >30 dB of toenemend gehoorverlies dient een MRI met contrast, herhaling van gehooronderzoek en consult door een cochleair-implantaatteam plaats te vinden.

Indien op de MRI geen aankleuring te zien is en geen tekenen van fibrose van de cochlea dient voortgangsdagnostiek plaats te vinden en revalidatie en begeleiding passend bij gehoorverlies. Indien wel aankleuring of tekenen van fibrose van de cochlea te zien zijn hangt de behandeling af van het gehoorverlies. Als dit 30-70 dB is (matig tot ernstig perceptief gehoorverlies) dient frequent gehooronderzoek en individueel beleid plaats te vinden waarbij de MRI eventueel herhaald wordt. Als dit gehoorverlies ≥ 70 dB is dient met spoed een cochleair implantaat ingebracht te worden.

Cognitieve stoornissen

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%), hydrocefalus (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, $p < 0,001$), waarbij mentale traagheid de meest opvallende afwijking was. Logistische regressie liet zien dat mannen een groter risico op cognitieve beperkingen hadden dan vrouwen (OR 3,08; 95% BI 1,33-7,13; $p < 0,01$). 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).

Conclusies

Niveau 1	<p>Ongeveen 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.</p> <p><i>A1 Edmond et al, 2010</i></p>
Niveau 1	<p>Het is aangetoond dat patiënten met bacteriële meningitis veroorzaakt door pneumokokken een groter risico hebben op restverschijnselen dan patiënten met bacteriële meningitis veroorzaakt door <i>Haemophilus influenza</i> type b of meningokokken.</p> <p><i>A1 Edmond et al, 2010; Van de Beek et al, 2004</i></p>
Niveau 2	<p>Cognitieve restverschijnselen komen vaak voor bij volwassenen na een bacteriële meningitis (30%). Ook komt bij volwassenen gehoorschade vaak voor.</p> <p><i>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.</i></p>

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.

Aanbevelingen

Bij alle kinderen dient tijdens opname een gehoorevaluatie met oto-acoustische emissie (OAE) gedaan te worden en deze resultaten dienen bekend te zijn voor ontslag. Bij een positieve uitslag van de OAE dient onmiddellijk te worden doorverwezen naar een audiologisch centrum met cochleair-implantaatteam voor een verder gehooronderzoek (BERA).

Ook bij volwassenen dient voor ontslag een gehoorevaluatie met oto-acoustische emissie (OAE) gedaan te worden en deze resultaten dienen bekend te zijn voor ontslag. Bij een afwijkende uitslag dient een toon-spraakaudiogram en consult door een KNO-arts in een audiologisch centrum plaats te vinden.

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.

Literatuur

- 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.
- 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, 1849-59. Erratum in: (2005) *N Engl J Med.*; Mar 3;352(9), 950.
- Eden, A.R. & Cummings, F.R. (1978). Sudden bilateral hearing loss and meningitis in adults. *Journal of Otolaryngology.*; 7 (4), 304-309.
- 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.
- Fortnum, H. & Davis, A. (1993). Hearing impairment in children after bacterial meningitis: incidence and resource implications. *Br J Audiol.*; 27(1), 43-52.
- Hara, K., Ohno, M., Akisada, T., Yasuda, T., Terao, A. (1997). Case of adult meningitis with bilateral sensorineural hearing loss at the onset. *Clinical Neurology*; 37 (7), 653-655.
- Heckenberg, S.G., Brouwer, M.C., Ende, A. van der, Hensen, E.F., Beek, D. van der (2011). Hearing loss in adults surviving pneumococcal meningitis is related with otitis and pneumococcal serotype. *Clin Microb Infect, Epub.*
- 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., Sittinger, H., Schweizer, I., Müller, M. (2000). Cognitive outcome after bacterial meningitis. *Acta Neurologica Scandinavica*; 102 (2), 118-123.
- Merkus, P., Free, R.H., Mylanus, E.A.M., Stokroos, R., Metselaar, M., Spronsen, E. van, Grolman, W., Frijns, J.H.M. (2010). Dutch Cochlear Implant Group (CI-ON) consensus protocol on postmeningitis hearing evaluation and treatment. *Otol Neurool.*; 31, 1281-6.
- 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.
- Weisfelt, M., Beek, D. van de, Hoogman, M., Hardeman, C., Gans, J. de, Schmand, B. (2006). Cognitive outcome in adults with moderate disability after pneumococcal meningitis. *Journal of infection*; 52, 443-439.

Bijlage 1 Indicatoren

De bij deze richtlijn ontwikkelde indicatoren zijn bedoeld voor intern gebruik. Van intern gebruik van indicatoren is sprake wanneer men resultaten vergelijkt met 'zichzelf', bijvoorbeeld de resultaten vergelijkt over verschillende jaren. Hiermee kunnen zorgverleners hun eigen zorg monitoren en verbeteren.

1. 'Door to needle time' antibiotica

Bij bacteriële meningitis is het cruciaal om snel behandeling met antibiotica te starten. In deze richtlijn wordt vermeld dat de geringe tijdwinst die (in de Nederlandse situatie) optreedt als al in de eerste lijn gestart zou worden met antibiotica niet opweegt tegen het nadeel van overbehandeling van patiënten die geen meningitis blijken te hebben, en van het mogelijk negatief worden van kweken. Om deze reden, en vanwege een betere registreerbaarheid, is gekozen voor 'door to needle time' en niet voor 'onset to needle time'.

Operationalisatie

Mediane tijd tussen binnenkomst van de patiënten en eerste gift antibiotica.

Inclusie: alle patiënten met een door kweek bewezen bacteriële meningitis in een bepaald kalenderjaar.

Exclusie: neurochirurgische patiënten, neurotrauma's.

2. Percentage patiënten dat binnen 2 maanden teruggezien wordt op de poli

Een belangrijk deel van de patiënten die na de acute fase goed is 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 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. Bij een poliklinische controle na 6-8 weken dient actief geïnformeerd te worden naar cognitieve stoornissen.

Operationalisatie

Teller: alle patiënten met door kweek bewezen bacteriële meningitis opgenomen in een bepaald kalenderjaar die binnen twee maanden na ontslag een poliklinische controleafspraak hebben gehad.

Noemer: alle patiënten met door kweek bewezen bacteriële meningitis opgenomen in een bepaald kalenderjaar.

3. Percentage patiënten dat voor ontslag een gehoortest heeft gehad

Bij alle patiënten dient voor ontslag een gehoorevaluatie met oto-acoustische emissie (OAE) gedaan te worden en deze resultaten dienen bekend te zijn voor ontslag.

Operationalisatie

Teller: alle patiënten met door kweek bewezen bacteriële meningitis opgenomen in een bepaald kalenderjaar bij wie op de datum van ontslag de resultaten van een gehoorevaluatie met oto-acoustische emissie (OAE) bekend zijn (geregistreerd in dossier en/of ontslagbrief).

Noemer: alle patiënten met door kweek bewezen bacteriële meningitis opgenomen in een bepaald kalenderjaar.

Bijlage 2 Zoekstrategieën

De onderbouwing van de richtlijn is mede gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties. Er werd gezocht in de databases PubMed, Embase, Cochrane, alleen Engelstalige literatuur. Daarnaast werden artikelen geëxtraheerd uit referentielijsten van opgevraagde literatuur. Dit leverde bij enkele uitgangsvragen nog aanvullende artikelen op. Voor het identificeren van systematic reviews en randomized controlled trials is gebruik gemaakt van gestandaardiseerde zoekfilters.

Per uitgangsvraag werd bepaald of een afbakening in jaren nodig was, en welke uitkomstmaten gedefinieerd werden.

Hoofdstuk 3.1 Klinische symptomen bij volwassenen

Zoekstrategie Ovid/medline

exp "Physical examination"/

or

"physical examination".ti,ab.

or

"function test".ti,ab.

or

"physical test".ti,ab.

or

(clinical

adj3

(diagnosis or sign or signs or significance or symptom or symptoms or parameter or parameters or assessment or findings or finding or feature* or manifestation* or examination)).ti,ab.

OR

(neurological adj3 examination*).i,ab.

OR

(

(fever.ti,ab. or exp Fever/)

OR

(headache.ti,ab. or exp Headache/)

OR

((head or neck) adj3 (ache or pain)).ti,ab.

OR

exp Nausea/ or nausea.ti,ab.

OR

exp Vomiting/ or vomiting.ti,ab.

OR

photophobia.ti,ab. or exp Photophobia/

OR

(neck adj3 stiffness).ti,ab.

OR

nuchal rigidity.ti,ab.

OR

papilledema.ti,ab. or exp Papilledema/

OR

mental state.ti,ab.

OR

tachycardia.ti,ab. or exp Tachycardia/

Or

rash.ti,ab.

OR
 (seizure*.ti,ab. or exp Seizures/
)
 OR
 exp Blood Pressure Determination/
 OR
 (blood adj2 pressure).ti,ab.
 OR
 (Glasgow Coma Scale.ti,ab. or exp Glasgow Coma Scale/
 OR
 (exp Mental Status Schedule/ OR mental status.ti,ab.)
)
 AND
 (
 (
 meningiti*.ti,ab
 Adj3
 (
 (
 "escheria coli".ti,ab.
 OR
 "e coli".ti,ab.
)
 OR
 haemophilus.ti,ab.
 OR
 listeria.ti,ab.
 OR
 neisseria.ti,ab.
 OR
 pneumococcal.ti,ab.
 OR
 bacteria*.ti,ab.
)
)
 OR
 (
 Friderichsen.ti,ab.
 ADJ3
 waterhouse.ti,ab.
)
 OR
 Friderichsen-waterhouse.ti,ab.
 OR
 (
 meningial.ti,ab.
 ADJ3
 tuberculosis.ti,ab.
)
 OR
 exp Meningitis, Bacterial/
)
)
 not
 (

exp "Review"/
OR
exp Case Reports/
OR
(exp animals/ not (exp animals/ and exp humans/))
)

Zoekstrategie LP bij kind:

- 1 ((spinal or lumbar) adj2 puncture*).tw.
- 2 contraindication*.tw.
- 3 ct.fs.
- 4 indication*.tw.
- 5 exp spinal puncture/
- 6 (1 or 5) and (2 or 3 or 4)
- 7 exp meningitis/ or meningitis.mp.
- 8 6 and 7
- 9 exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/
- 10 (adolescen* or child* or infan* or newborn* or neonat* or baby or babies).tw.
- 11 9 or 10
- 12 8 and 11

Hoofdstuk 4.2 Is het zinvol dat de huisarts al antibiotica toedient bij verdenking op meningokokkenziekte?

Zoekstrategie

- #23 Search #22 Limits: published in the last 5 years
- #22 Search #18 OR #19 OR #21
- #21 Search (#15) AND (Therapy/Broad[filter])
- #19 Search (#15) AND systematic[sb]
- #18 Search #15 AND (#16 OR #17)
- #17 Search antibiotic*[TIAB]
- #16 Search antibacterial agents[mesh]
- #15 Search #3 AND #14
- #14 Search #5 OR #7 OR #11 OR #12 OR #13
- #13 Search meningitis[TIAB]
- #12 Search meningococc*[TIAB]
- #11 Search "Neisseria meningitidis"[Mesh]
- #7 Search "Meningitis, Bacterial"[Mesh]
- #5 Search "Meningococcal Infections"[Mesh]
- #3 Search #1 OR #2
- #2 Search ("Primary Health Care"[mh] OR "Family Practice"[mh] OR "family medicine"[tw] OR "general practice"[tw] OR "primary care"[tw])
- #1 Search preadmission[TIAB] OR pre admission*[TIAB]

Hoofdstuk 6.1 Is het zinvol om patiënten met een schedelbasisfractuur preventief te behandelen met antibiotica?

Zoekstrategie

In Pubmed:

1. exp Anti Bacterial Agents/
2. antibiotic\$.tw
3. antimicrob\$.tw
4. antibacter\$.tw
5. Bacteriocid\$.tw
6. Antimycobacter\$.tw
7. or/1-6
8. exp Central Nervous System Infections/
9. exp Infection/
10. infect\$.tw
11. meningit\$.tw
12. or/8-11
13. exp Brain Injuries/
14. brain and injur\$.tw
15. brain and traum\$.tw
16. brain and contusio\$.tw
17. brain and laceratio\$.tw
18. exp Craniocerebral Trauma/
19. cranial and injur\$.tw
20. cranial and traum\$.tw
21. craniocerebral and injur\$.tw
22. craniocerebral and traum\$.tw
23. exp Head Injuries, Penetrating/
24. head and injur\$.tw
25. head and traum\$.tw
26. exp Skull Fractures/
27. skull and fractur\$.tw
28. brain and fractur\$.tw
29. temporal and fractur\$.tw
30. basilar and fractur\$.tw
31. Battle\$.tw
32. frontobasilar and fractur\$.tw
33. basal and skull and fractur\$.tw
34. base and skull and fractur\$.tw
35. Cerebrospinal fluid/
36. cranio\$ and traum\$.tw
37. Subdural effusion/
38. hygroma.tw
39. cerebrospinal and fluid and fistul\$.tw
40. CSF\$ and fistul\$.tw
41. cerebrospinal and fluid and leakag\$.tw
42. CSF\$ and fistul\$.tw
43. Cerebrospinal Fluid Rhinorrhea/
44. Cerebrospinal Fluid Otorrheas/
45. or/13-44
46. 7 and 12 and 45
47. limit 46 to human