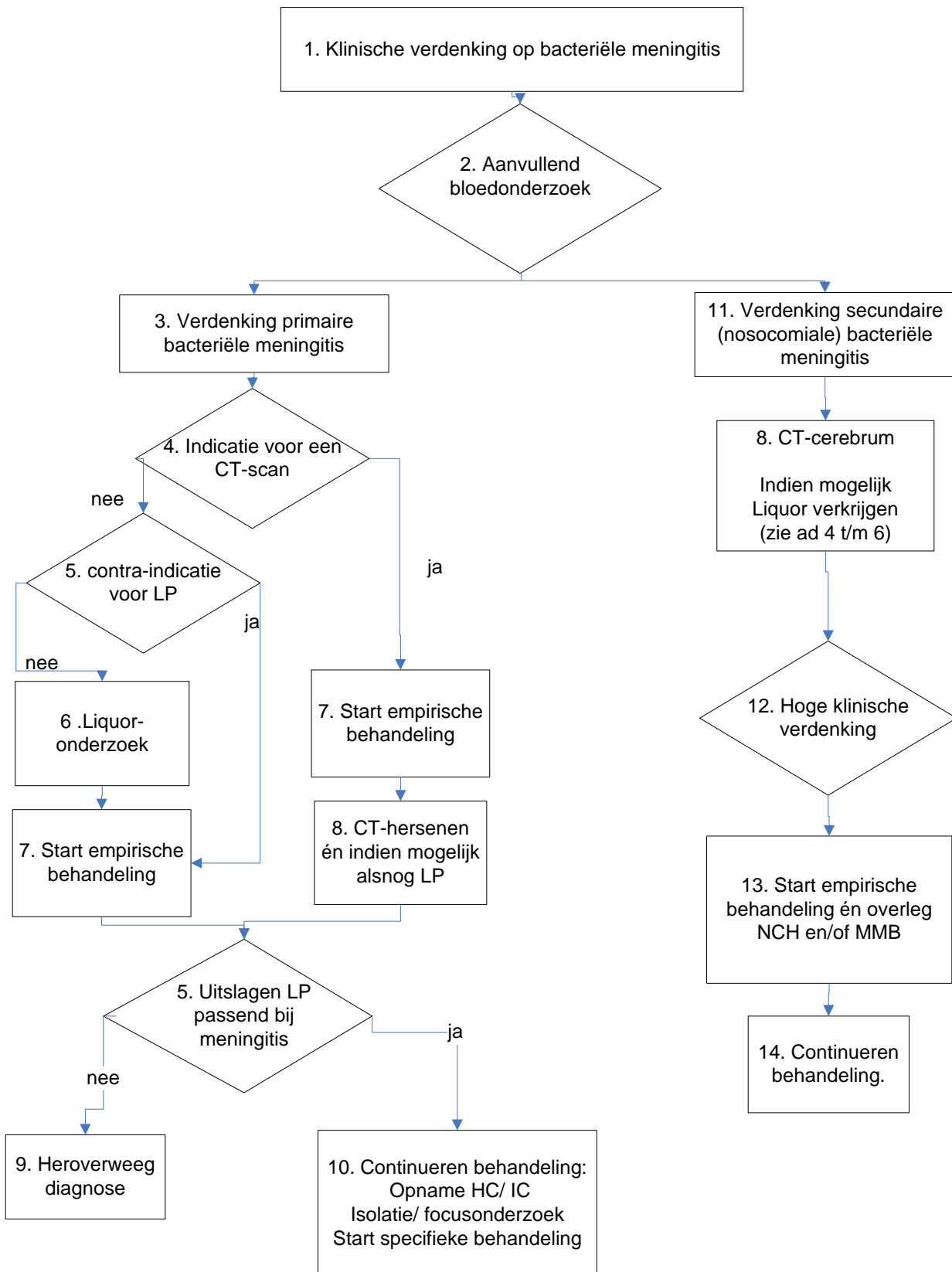


Bacteriële meningitis bij volwassenen



M. van der Meulen, prof. dr. B.C. Jacobs, dr. M.J. Titulaer (Afdeling Neurologie)
 dr. D.C. Melles (Afdeling Microbiologie en Infectieziekten)
 dr. B.J.A. Rijnders (Afdeling Interne Geneeskunde en Infectieziekten)
 dr. R. Dammers (Afdeling Neurochirurgie)
 dr. M. van der Jagt (Afdeling Intensive care)

Datum: december 2017. Revisie : december 2020. Vorige versie december 2012. Ongewijzigd verleng tot 2022

Toelichting flowchart bacteriële meningitis bij volwassenen

Deze richtlijn gaat over de primaire en secundaire bacteriële meningitis bij volwassenen. De richtlijn is niet bedoeld voor bacteriële meningitis bij kinderen (<17 jaar), neuroborreliose, TBC meningitis, hersenabces/empyeem en virale meningo-encefalitis (zie overige richtlijnen). Bacteriële meningitis wordt gedefinieerd als een bacteriële infectie van de meningen die kan worden vermoed door klinische kenmerken en/of infectieparameters in bloed en liquor en kan worden bewezen door een Gram kleuring, positieve kweek of PCR van de liquor. De meest actuele informatie over het antibioticabeleid is online te vinden in het antibioticumboekje via het Erasmus MC intranet.

Tenslotte: een bacteriële meningitis kan levensbedreigend zijn. Overweeg direct te starten met antibiotica/dexamethason bij een klinische verdenking bij patiënten in slechte conditie.

1. Klinische verdenking op bacteriële meningitis:

- Bij immunocompetente patiënten geldt dat 95% van patiënten met meningitis heeft ≥ 2 van 4 symptomen: hoofdpijn, koorts, nekstijfheid en verlaagd bewustzijn (EMV<14). Deze symptomen kunnen afwezig zijn. Andere symptomen zijn misselijkheid, braken, focale uitval, in het bijzonder hersenzenuwuitval. Bij immungecompromitteerde patiënten is de kliniek vaak meer specifiek. Het advies is om laagdrempelig over te gaan op aanvullend onderzoek.
- Nekstijfheid en de tekenen van Kernig en Brudzinski hebben een lage sensitiviteit (<50%) en positief voorspellende waarde. Afwezigheid sluit meningitis dus niet uit.
- Petechiën bij 60% van meningokokken-infecties, m.n. op rug en onder banden sokken/broek.
- Belang om reisanamnese af te nemen i.v.m. resistentie of exotische infecties.
- Zie de patiënt in contact-druppel isolatie (schort, handschoenen en mond-neusmasker)

2. Aanvullend bloedonderzoek:

- Na, K, CRP, bloedbeeld, bloedkweken, nierfunctie (en op indicatie stollingsstatus).

3. Verdenking primaire bacteriële meningitis:

- Definitie: alle vormen van bacteriële meningitis die niet secundair zijn (zie punt 9)

4. Indicaties voor een CT-cerebrum (level 4)

- Verlaagd bewustzijn (EMV<13)
- Papiloedeem (als fundoscopie niet lukt is dat alleen géén reden om een CT te maken vóór de LP)
- Focale neurologische uitval, incl. hersenzenuwuitval
- Epileptische insulten
- Immunodeficiëntie

Als een CT-hersenen geïndiceerd is vóór uitvoering van de LP moet direct gestart worden met empirische therapie

5. Contra-indicaties voor LP (level 4)

- hersenverplaatsing op de CT-scan
- stollingsstoornissen (INR ≥ 1.4 , trombocyten $< 40 \cdot 10^9/L$, DIC, petechiën of purpura)
- lokale huidinfectie op de rug
- septische shock met diffuse intravasale stolling

Indien LP niet mogelijk is, vraag Gram-kleuring van een gebiopteerde huidlaesie (level 1)

6. Liquoronderzoek: essentieel om diagnose bacteriële meningitis met zekerheid te stellen.

Er worden wisselende afkapwaarden in de literatuur genoemd. Uitgaande van de meest recente ESCMID richtlijn, passen onderstaande bevindingen bij de diagnose bacteriële meningitis:

- Verhoogde openingsdruk ($>18 \text{ cm H}_2\text{O}$)

- Pleiocytose ($> 5.10^6$ cellen/L), met name polymorfonucleaire cellen
- Verhoogd eiwit (>0.5 g/L)
- Verlaagd glucose ($<1,9$ mmol/L) of verlaagde ratio glucose liquor/bloed (< 0.4)
- Verhoogd lactaat (>4.2 mmol/L)
- Bacteriën in Gramkleuring: vraag een cito-Gram bij een hoge kans op zeldzame verwekkers
 - Leef tijd > 60 jaar
 - Immundeficiëntie/ HIV
 - Overmatig alcoholgebruik
 - Liquorlekkage
 - Recent (<3 weken) schedeltrauma of neurochirurgische ingrepen
- Positieve kweek: micro-organisme en resistentiepatroon
- Overweeg PCR op liquor (bacteriële 16S PCR en/of PCR op specifieke verwekkers) in overleg met consultant infectieziekten, vooral als reeds gestart was met antibiotica en kweek negatief. Er volgt op een PCR geen resistentiepatroon

7. Start empirische behandeling (behandeling zonder bekende verwekker):

Zie ook: <http://erasmusmc.swabid.nl/node/144950>

- Ceftriaxon 2dd 2 gram (i.v.) + amoxicilline 6dd 2 gram (i.v.) voor 14 dagen
- Dexamethason 4dd 10mg (i.v.), gedurende 4 dagen, te starten uiterlijk <4 uur na de eerste gift antibiotica, bij voorkeur vóór of tijdens de eerste gift antibiotica en stoppen indien andere verwekker dan pneumokokken. (Niveau 1/2)
- Bij patiënten die worden opgenomen op de intensive care (en dus selectieve darmdecontaminatie krijgen) wordt ceftriaxon vervangen door cefotaxim 6dd 2g (i.v.)
- Bij (verdenking) resistentie (bijv. op basis van eerdere kweken of reisanamnese): overleg met consultant infectieziekten.
- Start behandeling zo snel mogelijk, zeker bij snelle progressie of slechte neurologische toestand, en in ieder geval binnen 1 uur. Bij lage klinische verdenking overweeg eerst uitslagen liquor-onderzoek af te wachten.
- Doseringen zo nodig aanpassen bij [ernstige] nierfunctiestoornissen.

8. CT-hersenen

- Indien er een CT-cerebrum nodig is, start met empirische therapie
- Beoordeel de CT-cerebrum op de aanwezigheid verplaatsing van structuren, infarcten, bloedingen, (obstructieve) hydrocephalus, oedeem en contra-indicaties voor een LP.

9. Heroverweeg diagnose

10. Continuëren behandeling:

- Opname en monitoring initieel op neuro-HC of IC.
- Bij elke meningitis door onbekende verwekker en bij (verdenking) meningokok en *Haemophilus influenzae* type B tot 24 uur na start adequate therapie contact-druppel isolatie. Isolatiemaatregelen verder aanpassen a.d.h.v. verwekker. Zie ook intranet bij infectiepreventie: <https://intranet.erasmusmc.nl/memicals/3236502/3236629/3236661/3236793/3377097/meningitis>
- Voorkom hypovolemie, behandel hyponatriëmie (≤ 130 mmol/l) en hyperglycemie ($>7,8$ mmol/L)
- Indien er een hydrocephalus is, overweeg een ELD of EVD
- In alle andere gevallen van een gedaald bewustzijn is er geen reden tot het meten en behandelen van de intracranieële druk.
- Onderzoek naar focus (w.o. X-thorax, X-sinus, consult KNO).

- Herhalen liquoronderzoek alleen indien patiënt na 48 uur adequate behandeling met antibiotica en dexamethason niet opknapt.
- Bij (verdenking) infectie met meningokokken en *H. influenza*: chemoprophylaxe aan contactpersonen (zie ook LCI-richtlijn Meningokokkose en LCI-richtlijn Hib-infectie).
- Meningitis met pneumokokken (bij kind geboren na 2006), meningokokken, *H. influenzae* en Listeria zijn meldingsplichtig (groep C). Het laboratorium en arts melden dit aan de GGD.
- Antimicrobiële therapie versmallen bij bekende verwekker (i.o.m. consulent infectieziekten). Zie voor meest actuele therapie-advies: <http://erasmusmc.swabid.nl/therapie/centraal-zenuwstelsel> (doseringen zo nodig aanpassen bij [ernstige] nierfunctiestoornissen)

Verwekker	Behandeling (altijd iv)	Duur
<i>S. pneumoniae</i>	penicilline G 6dd 2 miljoen EH ceftriaxon 2dd 2000mg of cefotaxim 6dd 2000mg (bij verminderd gevoeligheid voor penicilline)	≥ 10dagen
<i>N. meningitidis</i>	penicilline G 6dd 2 miljoen EH ceftriaxon 2dd 2000mg of cefotaxim 6dd 2000mg (bij verminderd gevoeligheid voor penicilline)	7 dagen
<i>H. influenzae</i>	ceftriaxon 2dd 2000mg (in afwachting gevoeligheid) amoxicilline 6dd 2000mg (indien gevoelig)	7 dagen
<i>L. monocytogenes</i>	amoxicilline 6dd 2000mg	≥ 21 dagen
<i>S. agalactiae</i> , groep B	Benzylpenicilline 6dd 2 miljoen EH	≥ 14 dagen
<i>E. coli</i>	ceftriaxon 2 dd 2000mg meropenem 3 dd 2000 mg (indien ceftriaxon resistent)	21 dagen
De eerste keus antibiotica staat als eerste genoemd (echter altijd afhankelijk van het antibiogram)		

11. Verdenking secundaire (nosocomiale) bacteriële meningitis:

- Definitie: bacteriële meningitis na recente (\pm 3 weken) operatie, drain of gecompliceerd schedelletsel
- Preventief gebruik van antibiotica bij patiënten met een schedelbasisfractuur of gesloten traumatisch hersenletsel vermindert de kans op een bacteriële meningitis niet.

12. Hoge klinisch verdenking: op basis van kliniek en liquoronderzoek

Kliniek: meest voorkomende symptomen zijn koorts en een gedaald bewustzijn (niet specifiek)
Liquor: een verhoogd celgetal differentieert moeilijk tussen een bacteriële meningitis en een post-operatieve celreactie. Bepalingen van lactaat, interleukines en PCR zijn hiervoor niet zinvol.
Liquorkweek: Dit blijft de gouden standaard. Het is niet zinvol om routinematig liquoronderzoek te doen bij patiënten met een craniotomie en externe drain en verhoogt het infectierisico. Een uitzondering hierop kan zijn als de patiënt niet goed te beoordelen is. Anders gezegd: kweek de liquor bij verdenking op secundaire meningitis en behandel alvast empirisch bij hoge verdenking.

13. Start empirische behandeling (i.o.m. neurochirurg en/of consulent infectieziekten; altijd i.v.):

Zie ook: <http://erasmusmc.swabid.nl/node/148548>

- Lumbale of ventriculaire drain:
 - vancomycine 2 of 3dd 1000mg (afhankelijk van gewicht) + meropenem 3dd 2000mg
- Post-operatief (anders dan een drain):
 - meropenem 3dd 2000mg
- Post-traumatisch (schedelletsel):
 - ceftriaxon 2dd 2000mg
 - of cefotaxim 6dd 2000mg
- Geen dexamethason bij secundaire meningitis
- Doseringen zo nodig aanpassen bij nierfunctiestoornissen.

14. Continueren behandeling (i.o.m. neurochirurg en/of consulent infectieziekten):

- Opname en monitoring.
- Switchen naar specifieke antibacteriële therapie bij bekende verwekker.
- Voor stopmomenten zie antibioticaboekje van Erasmus MC.
<http://erasmusmc.swabid.nl/therapie/centraal-zenuwstelsel>
- Als liquorkweken negatief blijven na 72 uur bij patiënten met meningitis na een neurochirurgische ingreep kan over het algemeen antibiotica gestaakt worden; dit iom neurochirurg en consulent infectieziekten.
- Intrathecale behandeling met antibiotica bij geïnfecteerde EVD die niet verwijderd kan worden en/of bij aanhoudende positieve liquorkweken, afhankelijk van micro-organisme en in overleg met consulent infectieziekten en neurochirurg (wordt toegediend door de arts-assistent neurochirurgie).

Nazorg:

- Bij alle patiënten met een primaire bacteriële meningitis dient voor ontslag een gehoorstest te worden gedaan met oto-acoustische Emissie (OAE), afhankelijk van de uitslag dient de KNO-arts te worden geconsulteerd. Bij een secundaire meningitis op indicatie.
- Besteed aandacht aan cognitieve stoornissen in de voorlichting en tijdens de poliklinische follow-up (na 6-8 weken) en overweeg een neuropsychologisch onderzoek.

Prognose van bacteriële meningitis:

- Sterk variabel maar deels voorspelbaar m.b.v. prognostische modellen (zie tabel).
- Prognose voor hele groep: cardiorespiratoire insufficiëntie (29%), hyponatriëmie (26%), encephalitis (15-20%), epilepsie (15-23%), hersenoedeem (6-10%), hydrocephalus (3-8%), vasculitis/infarcten/bloedingen (15-20%), gehoorsverlies (14-20%), cognitieve schade (10%).

Prognostisch model:

	0	1	2	4	5	6	8	9	10	12	13	14	16
Leeftijd	20		30	40		50	60		70	80			
HR>120bpm bij opname	nee								ja				
GCS bij opname	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3
CSF WBC <1000cells/mm ³	nee							ja					
CSF Gram	-	geen	+/-					+					
Totaalscore													

De Kans op een slechte outcome (= Glasgow outcome scale < 5):

score	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65
risico%	3.2	5.1	8.2	13	20	29	40	52	64	75	83	89	93	96

Literatuur gebruikt bij deze richtlijn:

1. SWAB Guidelines Bacterial CNS infections.
2. Van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, et al. Community-Acquired Bacterial Meningitis in adults, NEJM 2006;354:44-53.
3. Weisfelt M, vd Beek D, et al. A risk score for Unfavorable outcome in adults with bacterial meningitis, Annals of Neurology 2008; 63:90-97.
4. Schuy ES, de Gans J, van de Beek D. Community-acquired bacterial meningitis in adults, Practical neurology; 2008; 8:8-23.

5. Chaudhuri A, Martin PM, et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis (older children and adults), *European Journal of Neurology* 2008;15:649-659.
6. Beer R, Lackner P, et al. Noscomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients, *Journal of Neurology*, 2008; 255:1617-1624.
7. Van de Beek D, Drake JM, et al. Nosocomial bacterial meningitis, *NEJM* 2010;362:146-54.
8. Richtlijn bacteriële meningitis, Nederlandse vereniging voor neurologie, april 2013.
9. Van de Beek et al., ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis; *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: S37–S62