

DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING MENINGITIS TUBERCULOSA

Onderwerp: Diagnostiek en behandeling meningitis tuberculosa

Omschrijving: Lokaal (UMCU) protocol 'Diagnostiek en behandeling meningitis tuberculosa'

Doelgroep: Patiënten die verdacht worden van meningitis tuberculosa

Bevoegdheid: Longarts (i.o.) en internist-infectioloog (i.o.)

Auteurs	Dr. R.W. Hofland, longarts, Tuberculosecoördinator Dr. T. Mudrikova, internist-infectioloog, Tuberculosecoördinator Drs. D.H. van der Dussen, neuroloog Dr. R.J. Rentenaar, arts-microbioloog E.M. Gieling Msc, ziekenhuisapotheker J.S. Kingma Msc, AIOS ziekenhuisfarmacie
Medebeoordelaars	Werkgroep tuberculose UMCU Dr. R. Aarnoutse, apotheker Radboudumc Nijmegen Prof. Dr. R. van Crevel, internist infectioloog Radboudumc Nijmegen
Eindverantwoordelijke	Dr. R.W. Hofland, longarts, Tuberculosecoördinator
Beheerder (meestal de divisiecoördinator)	
Verantwoordelijke divisie	Divisie Hart en Longen
Datum autorisatie	
Datum eerste revisie	
Revisiedatum (max. na 2 jaar)	
Evidenced based/ best practice/ consensus	Best practice

Inhoud

1. Achtergrond.....	3
2. Diagnostiek bij verdenking meningitis tuberculosa.....	4
3. Behandeling bij verdenking meningitis tuberculosa	6
4. Therapeutic Drug Monitoring.....	8
5. Bronvermelding.....	10

1. ACHTERGROND

Meningitis tuberculosa is een ernstig ziektebeeld en kent wereldwijd een hoge mortaliteit van ongeveer 50%. (1) De mortaliteit in Nederland is gelukkig veel lager (~10%). Het komt voor bij ongeveer 1% van de patiënten met tuberculose. (1,2)

De diagnose is vaak moeilijk te stellen, de reguliere tuberculose-diagnostiek kan vals-negatief zijn.(1) Het zo snel en goed mogelijk inzetten van de diagnostiek en behandeling is nóg belangrijker dan bij andere vormen van tuberculose en vraagt derhalve extra aandacht. De prognose is sterk afhankelijk van het moment van start van de therapie. In de literatuur alsook in de Nederlandse tuberculose-expertisecentra (UMC Groningen, Radboudumc Nijmegen) is toenemend aandacht voor intensievere behandeling van meningitis tuberculosa (1,3-11), maar dit heeft nog niet geleid tot aanpassing van de (inter-)nationale richtlijnen. (12-15)

Dit protocol heeft tot doel artsen in het UMCU te ondersteunen bij het inzetten van diagnostiek en behandeling bij een verdenking op meningitis tuberculosa.

Bij de in paragraaf 3 voorgestelde behandeling hebben de auteurs van dit protocol de beschikbare literatuur doorgenomen. Hoewel er in de literatuur (nog) geen doorslaggevend bewijs is t.a.v. de meerwaarde van hoge dosering Rifampicine en het vervangen van Ethambutol voor Moxifloxacin is die meerwaarde o.g.v. de huidige literatuur wel aannemelijk en, mede gezien de ernst van het ziektebeeld en het belang van landelijk uniforme behandeling, is besloten de expert-opinion vanuit de landelijke tuberculose-expertisecentra (UMC Nijmegen en UMC Groningen) over te nemen.

2. DIAGNOSTIEK BIJ VERDENKING MENINGITIS TUBERCULOSA

Altijd vooraf overleg met (dienstdoende) arts-microbioloog voor de routing van het monster in het laboratorium

1. Lumbaalpunctie:

A. **1^e lumbaalpunctie** bij het stellen van de verdenking op meningitis tuberculosa, insturen voor de volgende onderzoeken:

- *Klinisch chemisch laboratorium*: glucose, totaal eiwit, leukocyten differentiatie. Typische bevindingen bij meningitis tuberculosa: meestal predominantie van mononucleaire cellen, glucoseratio liquor/bloed < 0.5, verhoogd eiwit. Bij ongeveer 1/3^e echter neutrofiele pleiocytose aanwezig.
- *Medische microbiologie*: auramine, PCR en kweek M. tuberculosis (zoveel mogelijk materiaal insturen, een zo groot mogelijk volume omdat dit de sensitiviteit van de test verhoogt).

B. **2^e lumbaalpunctie op dag 2 indien uitslag 1^e lumbaalpunctie nog niet conclusief**. Het doel van de 2^{de} LP is om de sensitiviteit van de PCR en kweek te verhogen door middel van toename liquorvolume. Neem zoveel mogelijk liquor af (indien mogelijk ≥ 5 ml, hoe meer hoe beter) en stuur alles op naar laboratorium Medische microbiologie (vraagstelling: PCR en kweek M. tuberculosis). Opnieuw vooraf overleg met dienstdoende arts-microbioloog voor routing in het laboratorium.

2. **MRI hersenen** (met gadolinium) tenzij contra-indicatie
3. **CT thorax** t.b.v. beoordelen van eventuele pulmonale lokalisatie van tuberculose
4. **Sputumkweek** inzetten met vraagstelling: auramine, PCR en kweek M. tuberculosis
5. **Urinekweek** inzetten met vraagstelling: PCR en kweek M. tuberculosis
6. **Bloedkweek**: hier speciale afnameflesjes voor mycobacteriële kweek gebruiken, met vraagstelling: M. tuberculosis. Deze flesjes zijn op te halen bij het loket van het laboratorium Medische microbiologie, ook in het weekend gedeeltelijk open, of op de afdeling C2west. Buiten openingstijden overleg met dienstdoend microbioloog voor logistiek.
7. **Elispot liquor en bloed op indicatie** na overleg TB coördinator, internist-infectioloog of longarts.

Afname:

- Bloed: lithium heparine 7 ml buizen, bewaren en transport op kamertemperatuur
- Liquor: 3-5 ml, bewaren en transport op kamertemperatuur

Bepaling vindt plaats op maandag en donderdag in het Diakonessenhuis, op indicatie extra.
Vooraf altijd overleg met dienstdoende arts microbioloog Diakonessenhuis.

8. **HIV test**

9. Indien HIV positief en het aantal CD4+-Ly < 100/mm³, én de diagnose onduidelijk blijft:
overweeg **urine LAM**. (17)

3. BEHANDELING BIJ (VERDENKING) MENINGITIS TUBERCULOSA

De prognose bij meningitis tuberculosa is sterk afhankelijk van het moment van starten van de therapie. Daarom mag start van de behandeling niet worden uitgesteld als er een klinische verdenking is op meningitis tuberculosa, mede ook vanwege een beperkte negatief voorspellende waarde van de diagnostiek.

Omdat meningitis tuberculosa zelden voorkomt (max 20-25 per jaar in Nederland) is besloten om altijd rondom start van de behandeling het behandelplan te overleggen met de infectioloog of longarts van het Radboudumc Nijmegen, voor evt. aanvullende adviezen.

Tuberculostatica:

Indien patiënt ernstig ziek is en/of een verlaagd bewustzijn heeft: Medicatie IV toedienen.

- Rifampicine 1 dd 30 mg/kg oraal of 1 dd 20 mg/kg IV. In principe na één maand dosering verlagen naar 1 dd 450 mg (< 50 kg) – 600 mg (> 50 kg). (3-6,8-11)
- Moxifloxacin 1 dd 600 mg oraal of IV (controleer ECG voor QTc tijd). (De reden van deze hoge dosering is de interactie met Rifampicine).
- Isoniazide 1 dd 5 mg/kg (max 300 mg), oraal of IV (kan als bolus worden gegeven).
- Pyrazinamide 1 dd 25-30 mg/kg (max 2000 mg) (oraal, bestaat niet IV, kan gemalen via de sonde gegeven worden). Bij renale klaring \leq 30 ml/min de doseerfrequentie aanpassen naar 3x/week.
- Ethambutol kan weggelaten worden i.v.m. slechte penetratie bloed-hersenbarrière en al behandeling met Moxifloxacin. Indien er een contra-indicatie bestaat voor Moxifloxacin wordt wél Ethambutol gegeven. Bij renale klaring \leq 30 ml/min de doseerfrequentie van Ethambutol aanpassen naar 3x/week.
- Indien er een reële voorafkans is op resistentie: overweeg toevoegen 5^e middel (Linezolid 2 dd 600 mg oraal of IV, of Amikacine 1 dd 15 mg/kg IV o.g.v. spiegels).
- De behandelduur is in principe 9 maanden, waarvan het intraveneuze deel afhankelijk is van de ernst van de situatie. De intensieve fase met 4 middelen bij normale gevoeligheid is 2 maanden, gevolgd door de continuatiefase van 7 maanden.
- In geval van HIV en meningitis tuberculosa wordt voor timing t.a.v. start ART en management IRIS verwezen naar de richtlijn HIV en tuberculose. (15)
- Monitor toxiciteit, maar wees uiterst terughoudend met onderbreken van de behandeling vanwege risico op mortaliteit bij meningitis tuberculosa.

Anti-inflammatoire therapie:

- Altijd toevoegen corticosteroiden (Dexamethason) conform Thwaites-schema. (16)

Stadium I (Normaal bewustzijn):

Week 1: 0,3 mg/kg/dag

Week 2: 0,2 mg/kg/dag

Week 3: 0,2 mg/kg/dag

Week 4: 0,1 mg/kg/dag

Week 5: 1 dd 3 mg

Week 6: 1 dd 2 mg, daarna afbouwen tot STOP

Stadium II/III (verlaagd bewustzijn of comateus):

Week 1: 0,4 mg/kg/dag

Week 2: 0,3 mg/kg/dag

Week 3: 0,2 mg/kg/dag

Week 4: 0,1 mg/kg/dag

Week 5: 1 dd 4 mg

Week 6: 1 dd 3 mg

Week 7: 1 dd 2 mg

Week 8: 1 dd 1 mg, daarna afbouwen tot STOP

- Indien tijdens de behandeling met corticosteroiden de verdenking op steroïd-refractaire inflammatie optreedt, overleg met infectioloog uit Radboudumc Nijmegen over evt. andere anti-inflammatoire behandeling.

4. THERAPEUTIC DRUG MONITORING

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) gebeurt bij tuberculose normaliter alleen in speciale situaties waarbij er een risico is op malabsorptie of bij patiënten met bepaalde comorbiditeiten zoals Diabetes Mellitus of HIV.(19) Vanwege de hoge mortaliteit en restmorbiditeit wordt TDM ook geadviseerd bij patiënten met meningitis tuberculosa. Nadat monsters zijn afgenomen vindt spiegelbepaling en interpretatie plaats in het Radboud UMC.

Rifampicine

Streefspiegels (3,9)

- Dag 2 – 7 na start therapie: AUC_{0-24u} 300 h*mg/L
- Twee weken na start therapie: AUC_{0-24u} 200 h*mg/L

Afname van spiegels (20)

- Na vijf dagen eerste spiegel vanwege instellen steady state. Vervolgspiegels afhankelijk van uitslag en zullen per individuele patiënt geadviseerd worden door apotheker.
- Rifampicine is instabiel, breng het monster na afname dan ook direct naar het klinisch chemisch laboratorium (op de derde etage) zodat het monster afgedraaid kan worden en op - 80°C geplaatst kan worden voor transport op droogijs.
- Bij orale toediening AUC berekening o.b.v. spiegelafname op: t=2, 4 en 6 uur ná inname op nuchtere maag.
- Bij intraveneuze toediening afname op t=0 (dalspiegel) en t= ½, 2, 4 en 8 uur ná inlopen infuus.
- Overleg met de dienstdoende apotheker over de afname tijdstippen i.v.m. het gelijktijdig of na elkaar inlopen van andere geneesmiddelen kan er mogelijk verwarring ontstaan over afname tijdstippen en kan de mogelijkheid van het combineren van afname tijdstippen besproken worden.

Moxifloxacin

Streefspiegels (21,22)

- Topspiegel: 3 – 5 mg/L
- AUC_{0-24u} : 40 h*mg/L

Afname van spiegels (20)

- Na vijf dagen eerste spiegel vanwege instellen steady-state. Vervolgspiegels afhankelijk van uitslag en zullen per individuele patiënt geadviseerd worden door apotheker.
- Bij orale toediening AUC berekening o.b.v. spiegel afname op: t=2, 4 en 6 uur ná inname op nuchtere maag.

- Bij intraveneuze toediening afname op $t=0$ (dalspiegel) en $t= \frac{1}{2}, 2, 4$ en 8 uur ná inlopen infuus.
- Overleg met de dienstdoende apotheker over afname tijdstippen i.v.m. het gelijktijdig of na elkaar inlopen van andere geneesmiddelen kan er mogelijk verwarring ontstaan over afname tijdstippen en kan de mogelijkheid van het combineren van afname tijdstippen besproken worden.

Isoniazide

Streefspiegels (20,23)

- Topspiegel: 3 – 6 mg/L
- AUC_{0-24h} : 15 h*mg/L

Afname van spiegels (20)

- Gezien korte halfwaardetijd kan na eerste gift al een spiegel worden afgenomen. Vervolgspiegels afhankelijk van uitslag en zullen per individuele patiënt geadviseerd worden door apotheker.
- Isoniazide is instabiel, breng het monster na afname dan ook direct naar het klinisch chemisch laboratorium (op de derde etage) zodat het monster afgedraaid kan worden en op $-80^{\circ}C$ geplaatst kan worden voor transport op droogijs.
- Bij orale toediening AUC berekening spiegelafname op: $t=2, 4$ en 6 uur na inname op nuchtere maag.
- Bij intraveneuze toediening afname op $t=0$ (dalspiegel) en $t=\frac{1}{2}, 2, 4$ en 8 uur ná inlopen infuus.
- Overleg met de dienstdoende apotheker over afname tijdstippen i.v.m. het gelijktijdig of na elkaar inlopen van andere geneesmiddelen kan er mogelijk verwarring ontstaan over afname tijdstippen en kan de mogelijkheid van het combineren van afname tijdstippen besproken worden.

Pyrazinamide

Streefspiegels (20,23)

- Topspiegel: 20 – 50 mg/L
- AUC_{0-24h} : 380 h*mg/L

Afname van spiegels

- Na vijf dagen eerste spiegel vanwege instellen steady-state. Vervolgspiegels afhankelijk van uitslag en zullen per individuele patiënt geadviseerd worden door de apotheker.
- Bij orale toediening AUC berekening o.b.v. spiegelafname op: $t= 2, 4$ en 6 uur ná inname op nuchtere maag.

- Overleg met de dienstdoende apotheker over afname tijdstippen i.v.m. het gelijktijdig of na elkaar inlopen van andere geneesmiddelen kan er mogelijk verwarring ontstaan over afname tijdstippen en kan de mogelijkheid van het combineren van afname tijdstippen besproken worden.

Ethambutol

Streefspiegels (20,23)

- Topspiegel: 2 – 6 mg/L
- AUC_{0-24h}: 23,5 h*mg/L (Indien patiënten verminderde nierfunctie hebben of dialyse krijgen wordt er een week AUC als streef aangehouden = deze streefwaarde *7)

Afname van spiegels

- Na vijf dagen eerste spiegel vanwege instellen steady-state. Vervolgspiegels afhankelijk van uitslag en zullen per individuele patiënt geadviseerd worden door de apotheker.
- Bij orale toediening AUC berekening o.b.v. spiegelafname op: t= 2, 4 en 6 uur ná inname op nuchtere maag.
- Overleg met de dienstdoende apotheker over afname tijdstippen i.v.m. het gelijktijdig of na elkaar inlopen van andere geneesmiddelen kan er mogelijk verwarring ontstaan over afname tijdstippen en kan de mogelijkheid van het combineren van afname tijdstippen besproken worden.

5. BRONVERMELDING

1. Wilkinson et al. Tuberculous Meningitis. Nature Reviews. Nat Rev Neurol. 2017 Oct;13(10):581-598
2. RIVM, Tuberculose in Nederland, Surveillance-rapport 2018
3. Dian et al. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase II Dose-Finding Study To Evaluate High-Dose Rifampin for Tuberculous Meningitis. Antimicrob Agents Chemother. 2018 Nov 26;62(12)
4. Cresswell et al. Intensified antibiotic treatment of tuberculosis meningitis. Expert Rev Clin Pharmacol. 2019 Mar;12(3):267-288
5. Seijger et al. High-dose rifampicin in tuberculosis: Experiences from a Dutch tuberculosis centre. PLoS One. 2019 Mar 14;14(3):e0213718
6. Ruslami et al. Intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis: an open-label, randomised controlled phase 2 trial. Lancet Infect Dis. 2013 Jan;13(1):27-35
7. Rizvi et al. Fluoroquinolones in the management of tuberculous meningitis: Systematic review and meta-analysis. J Infect. 2018 Oct;77(4):261-275
8. Boeree et al. High-dose rifampicin, moxifloxacin, and SQ109 for treating tuberculosis: a multi-arm, multi-stage randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2017 Jan;17(1):39-49.
9. Svensson et al. Model-Based Meta-analysis of Rifampicine Exposure and Mortality in Indonesian Tuberculous Meningitis Trials. Clinical Infectious Diseases, ciz1071, <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1071>
10. Boeree et al. A Dose-Ranging Trial to Optimize the Dose of Rifampin in the Treatment of Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2015 May 1;191(9):1058-65.
11. Heemskerk et al. Clinical Outcomes of Patients With Drug-Resistant Tuberculous Meningitis Treated With an Intensified Antituberculosis Regimen. Clin Infect Dis 2017 Jul 1;65(1):20-28.
12. NVALT. Richtlijn medicamenteuze behandeling van tuberculose. 2014
13. KNCV, Handboek tuberculose, 2019
14. WHO, Treatment of tuberculosis guidelines, 2010
15. Nahid et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Clinical Infectious Diseases; 2016;63(7):e147-95
16. Thwaites et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. N Engl J Med. 2004;351:1741-51
17. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV. WHO 2019

18. Richtlijn Tuberculose – HIV. Update 2020.
https://www.kncvtbc.org/uploaded/2020/06/3.14_tuberculose.pdf
19. Abulfathi et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Rifampicin in Human Tuberculosis. *Clinical Pharmacokinetics*; 2019; 58(9): 1103–1129
20. Magis-Escurra et al. Population pharmacokinetics and limited sampling strategy for first-line tuberculosis drugs and moxifloxacin. *International Journal of Antimicrobial Agents*; 2014 44(3), 229–234
21. Pranger et al. Evaluation of moxifloxacin for the treatment of tuberculosis: 3 years of experience. *European Respiratory Journal* 2011, 38(4), 888–894
22. Te Brake et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of an intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2015, 45(5), 496–503
23. Alsultan et al. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis: an update. *Drugs* 2014 Jun;74(8):839-54