



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Bacterial meningitis in adults: clinical characteristics, risk factors and adjunctive treatment

Brouwer, M.C.

Publication date
2010

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Brouwer, M. C. (2010). *Bacterial meningitis in adults: clinical characteristics, risk factors and adjunctive treatment*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Samenvatting

Bacteriële meningitis, ook bekend als hersenvliesontsteking of nekkramp, is een ernstige ontsteking van de vliezen die om de hersenen en het ruggenmerg zitten. De belangrijkste verwekkers van bacteriële meningitis zijn de *Streptococcus pneumoniae* (pneumokok) en de *Neisseria meningitidis* (meningokok) die in ongeveer 80% van de patiënten gevonden wordt. Veel mensen dragen deze bacteriën bij zich in de keel, maar slechts een klein aantal krijgt bacteriële meningitis. Ondanks snelle behandeling met antibiotica overlijdt nog 20% van de patiënten aan deze aandoening en houdt een groot deel van de patiënten er restverschijnselen aan over. Vooral pneumokokkenmeningitis heeft een slechte prognose, waarbij 30% van de mensen overlijdt en de helft van de mensen die goed hersteld lijkt te zijn nog cognitieve restverschijnselen heeft.

In hoofdstuk 2 van dit proefschrift beschrijven we de epidemiologie (voorkomen en de verspreiding onder de bevolking), de klinische verschijnselen, diagnostische testen en behandeling van bacteriële meningitis. Bacteriële meningitis was in het verleden vooral een ziekte van jonge kinderen. Bij kinderen werd meningitis grotendeels veroorzaakt door de bacterie *Haemophilus influenzae* type B, maar nadat in de jaren negentig vaccinatie tegen deze bacterie werd gestart is het voorkomen van bacteriële meningitis bij kinderen sterk verminderd. Kinderen worden tegenwoordig ook gevaccineerd tegen pneumokokken, waardoor het voorkomen van meningitis bij kinderen nog verder gedaald is. Hierdoor is bacteriële meningitis een ziekte van oudere volwassenen geworden (gemiddelde leeftijd 60 jaar), die in 70% van de gevallen wordt veroorzaakt door de pneumokok. Omdat op oudere leeftijd het immuunsysteem minder goed werkt komen bij patiënten boven de 50 jaar ook minder gebruikelijke bacteriën voor zoals *Listeria monocytogenes*. Deze bacterie verspreidt zich via voedsel en wordt vooral geassocieerd met zachte kaas. In hoofdstuk 3 van dit proefschrift beschrijven we 30 patiënten met *Listeria* meningitis die tussen 1998 en 2002 in een landelijke prospectieve studie naar bacteriële meningitis werden geïncludeerd. Al deze patiënten waren ouder dan 50 jaar of hadden een stoornis van het immuunsysteem. Meningitis door deze bacterie geeft dezelfde klachten en symptomen als meningitis door andere bacteriën maar moet met specifieke antibiotica worden behandeld (amoxicilline). Omdat er vaak met behandeling met andere antibiotica werd gestart, bleek 30% van de patiënten met *Listeria* meningitis de eerste paar dagen van opname geen adequate behandeling te krijgen. In hoofdstuk 4 en 5 worden andere minder vaak voorkomende oorzaken van bacteriële meningitis bij volwassenen besproken, namelijk meningitis door *Haemophilus influenzae* en *Staphylococcus aureus*. Meningitis veroorzaakt door deze bacteriën komt voor bij patiënten met specifieke risicofactoren zoals oude schedelbreuken, hersenvocht lekkage, bijholte- en oortontstekingen (*H. influenzae*), of hartklep- en longontstekingen (*S. aureus*).

Het tweede deel van dit proefschrift beschrijft de rol van dexamethason bij de behandeling van bacteriële meningitis. Dexamethason is een ontstekingsremmer waarvan in dierenexperimenten is gebleken dat het de ernst van de ontstekingsreactie bij bacteriële meningitis vermindert en daarmee de uitkomst verbetert. Naar aanleiding van het gunstige effect in deze experimenten zijn er meerdere studies gedaan bij bacteriële meningitispatiënten. Aanvankelijk waren dit vooral kleine studies bij kinderen met *Haemophilus influenzae* meningitis, waarin werd gevonden dat dexamethason de kans

op gehoorsverlies verminderde. In 2002 is een grote Europese studie gepubliceerd waarin werd aangetoond dat dexamethason bij volwassenen ook een gunstig effect had. Dit was vooral in pneumokokkenmeningitis te zien: het aantal sterfgevallen halveerde. In 2007 zijn er echter 3 grote studies uit Malawi, Vietnam en Zuid-Amerika gepubliceerd die lieten zien dat dexamethason geen effect heeft. Om een duidelijk beeld te krijgen van het effect van dexamethason hebben we in hoofdstuk 6 de resultaten van alle studies gebundeld in een meta-analyse. Hieruit bleek dat dexamethason bij zowel kinderen als volwassenen de kans op gehoorsverlies verminderde. Uit de meta-analyse bleek ook dat patiënten met een pneumokokkenmeningitis minder vaak dood gaan als zij dexamethason krijgen. Na publicatie van de Europese dexamethason studie in 2002 werd in de Nederlandse richtlijnen voor behandeling van bacteriële meningitis van volwassenen dexamethason geadviseerd gedurende de eerste 4 dagen van opname. In hoofdstuk 7 bekeken we wat de invoering van dexamethason in Nederland voor gevolgen had op de prognose van patiënten met pneumokokkenmeningitis. Van 2006 tot 2009 verzamelden we gegevens van alle patiënten met pneumokokkenmeningitis en vergeleken deze met patiënten uit het cohort onderzoek dat tussen 1998 en 2002 is uitgevoerd, toen dexamethason nog niet standaard werd gegeven. We vonden dat 92% van de patiënten met pneumokokkenmeningitis tussen 2006 en 2009 dexamethason kregen. Verder vonden we dat sterfte gedaald is van 30% in 1998-2002 naar 20% in 2006-2009, terwijl in beide studies de patiënten even ziek binnenkwamen op de eerste hulp. Ondanks de sterke verbeterde overleving van patiënten met pneumokokkenmeningitis kwamen we wel een nieuwe ernstige complicatie tegen. Deze complicatie beschrijven we in hoofdstuk 8: 6 patiënten die aanvankelijk goed herstelden van pneumokokkenmeningitis verslechterden 7 tot 19 dagen na opname plotseling. Deze verslechtering werd veroorzaakt door meerdere herseninfecties. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat dexamethason de ontstekingsreactie van het lichaam onderdrukt en dat enkele dagen na het stoppen van dexamethason deze ontsteking opnieuw opvlamt. De ontstekingsreactie leidt dan tot het vormen van stolsels in de bloedvaten van de hersenen. Slechts twee van de zes patiënten met deze complicatie overleefden het. Deze patiënten hadden allebei opnieuw een hoge dosis dexamethason gehad. Daarom lijkt het opnieuw starten van dexamethason de aangewezen behandeling voor deze ernstige complicatie.

Waarom sommige mensen bacteriële meningitis krijgen en andere niet is nog niet opgehelderd. Uit onderzoek bij geadopteerde kinderen en tweelingen is gebleken dat erfelijkheid een belangrijke risicofactor is voor het krijgen van ernstige infecties. Om erachter te komen wat de rol van erfelijke factoren bij het ontwikkelen van bacteriële meningitis en het overlijden hieraan is hebben we in hoofdstuk 9 en 10 alle studies die genetisch onderzoek hebben gedaan bij patiënten met pneumokokken- of meningokokkeninfecties op een rij gezet. Hieruit bleek dat kleine verschillen in genen (genetische polymorfismen) de kans op het oplopen van een infectie door deze bacteriën sterk beïnvloeden. Dit betreft vooral polymorfismen in genen die betrokken zijn bij zowel het herkennen van bacteriën en de ontstekingsreactie om de bacteriën op te ruimen. Bij meningokokken vonden we dat genetische polymorfismen die de stolling beïnvloeden een belangrijke invloed hadden op het overlijden aan meningokokkenziekte. Om de invloed van genetische verschillen tussen

mensen op het ontwikkelen van bacteriële meningitis te onderzoeken hebben we het DNA van alle patiënten in Nederland die tussen 2006-2009 waren opgenomen met bacteriële meningitis vergeleken met het DNA van gezonde controles (partners). De resultaten van deze studie worden beschreven in hoofdstuk 11. We vonden dat genetische polymorfismen in het complementsysteem, een onderdeel van het immuunsysteem, de kans op het krijgen van bacteriële meningitis en het overlijden hieraan sterk beïnvloeden. Tevens vonden we dat variatie in het DNA de kans op herseninfarcten en shock bij meningitis vergroot.

De mogelijkheid mensen te herkennen die een groter risico hebben op het krijgen van meningitis op basis van hun DNA zou in de toekomst het vaccinatiebeleid kunnen bepalen. Bij patiënten die met bacteriële meningitis worden opgenomen zou op basis van hun genetisch profiel kunnen worden gekeken wat hun kans is op het krijgen van een herseninfarct, het ontwikkelen van shock of op overlijden. Als een patiënt een grote kans heeft een van de complicaties te krijgen zou de behandeling specifiek op deze complicaties gericht kunnen worden.