

# VU Research Portal

## Improving early diagnosis of tuberculous meningitis in children

Solomons, R.S.

2015

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Solomons, R. S. (2015). *Improving early diagnosis of tuberculous meningitis in children*.

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

De kwaliteit van de huidige testen om de diagnose TBM (hersenvliesontsteking als gevolg van tuberculose; tuberculeuze meningitis) met zekerheid te stellen is laag. Het vroeg identificeren van TBM bij jonge patiënten is afhankelijk van een zorgvuldige anamnese, lichamelijk onderzoek en het aanvullend onderzoek. Om zo vroeg mogelijk te kunnen starten met de juiste behandeling is een snelle en betrouwbare diagnostische test nodig. Echter, een microbiologische bevestiging is lastig in de vroege fase van TBM (stadium 1). Dit komt omdat het verkrijgen van hersenvocht door middel van lumbaal punctie pas plaatsvindt als kinderen tekenen van hersenvliesontsteking ontwikkelen (stadium 2 en 3). Met dit proefschrift stellen we ons het doel om vroege en betrouwbare diagnostiek van TBM op de kinderleeftijd te onderzoeken.

### Deel 1

In hoofdstuk 2, geven we een op eigen ervaring gebaseerde actuele samenvatting over diagnostiek en behandeling van kinderen met TBM. Ten eerste, wordt belicht dat een korte (6 maanden) intensieve behandeling bij kinderen met TBM -die een goede gevoeligheid heeft voor het standaard regime van tuberculostatica-, veilig en effectief is en leidt tot een goede uitkomst met weinig sterfte. Ten tweede, tonen we aan dat na de eerste fase in het ziekenhuis waarin het initiële ziekteproces behandeld is, een vervolgfase in de vorm van thuisbehandeling, onder strikte begeleiding, goed uitvoerbaar is in zorgvuldig geselecteerde patiënten. Tevens, laten we zien dat de behandeling van TBM gerelateerde hydrocephalus afhangt van de mate van obstructie van hersenvocht circulatie. Een hydrocephalus waarbij de circulatie van hersenvocht nog gedeeltelijk intact is kan met medicatie behandeld worden, waarbij de intracranieële druk in de meeste gevallen normaliseert binnen enkele dagen. Indien de circulatie van hersenvocht gecompromitteerd is, dient neurochirurgische behandeling plaats te vinden. Tenslotte, menen we dat naast de behandeling met corticosteroiden, thalidomide geïndiceerd is voor kinderen met levensbedreigende zogenaamde *mass lesions* (in het kader van *immune reconstitution inflammatory syndrome*).

### Deel 2

De diagnose TBM wordt meestal gesteld door een combinatie van klinische bevindingen, laboratoriumuitslagen en beeldvorming. Om belangrijke onderzoeksvragen te beantwoorden, heeft een internationaal team van experts een uniforme definitie op basis van deze combinatie gemaakt. Door diagnostische standaardisatie worden patiënten gecategoriseerd in 'definitief', 'waarschijnlijk' en 'mogelijk' om zodoende belangrijke onderzoeksvragen te kunnen beantwoorden. Deel 2 van dit proefschrift

richt zich op diagnostisch nut van deze uniforme definitie criteria voor TBM. In hoofdstuk 3.1 evalueren we retrospectief de diagnostische kracht van 'waarschijnlijke' en 'mogelijke' TBM criteria in kinderen met een kweekpositieve TBM en kweekpositieve andere vorm van bacteriële meningitis. In het geval van 'waarschijnlijke' TBM, liet de voorgestelde uniforme definitie een uitstekende diagnostische betrouwbaarheid in vergelijking met door kweek bevestigde TBM zien. Bij 'mogelijke' TBM, werd geen enkel geval TBM geval gemist op basis van de opgestelde criteria. Echter, de bruikbaarheid voor de klinische praktijk was in het laatste geval minimaal gezien de lage specificiteit. Om deze resultaten kracht bij te zetten is door middel van een prospectief onderzoek eveneens gekeken naar de diagnostische waarde van de uniforme TBM definitie (hoofdstuk 3.2). Een uitstekende diagnostische waarde werd verkregen voor de diagnose TBM wanneer vergeleken werd met bacteriële en virale meningitis. De hoge specificiteit van de groep met 'waarschijnlijk' TBM rechtvaardigt het gebruik van deze definitie als een alternatief voor de referentie standaard in toekomstige studies. In beide studies werd een slechte sensitiviteit verkregen wanneer een 'mogelijke' TBM score werd gebruikt om TBM te diagnosticeren in de vroege fase van de ziekte (stadium 1). Dit benadrukt het belang van een vroege herkenning van TBM bij jonge kinderen na een recente blootstelling aan tuberculose en persisterende aspecifieke klachten.

Hersenvochtanalyse is essentieel voor de vroege diagnose van TBM. Afkapwaarden voor glucose in het hersenvocht bij kinderen met TBM zijn niet goed wetenschappelijk onderbouwd. Een afkapwaarde van eiwit in het hersenvocht van  $>1$  g/L (100 mg/dl) differentieert tussen patiënten met TBM en patiënten met andere vormen van meningitis. De studie beschreven in hoofdstuk 3.3 waarbij gekeken werd naar de diagnostische waarde van hersenvochtsamenstelling bij kinderen met TBM toonde dat glucoseconcentraties in het hersenvocht gebruikt kunnen worden als diagnostisch hulpmiddel voor de diagnose TBM op de kinderleeftijd. Hierbij is een glucose waarde van 2.2 mmol/L of lager een indicatie voor TBM. De absolute glucosewaarde in het hersenvocht differentieerde tussen kinderen met TBM en kinderen met andere vormen van meningitis met een sensitiviteit van 68% en een specificiteit van 96%. Dit maakt deze bepaling echter wel ongeschikt als test om de ziekte TBM uit te sluiten. Gelijktijdige bepaling van de glucoseconcentratie in het serum en hersenvocht werd zelden uitgevoerd. Een eiwitconcentratie in het hersenvocht (met een afkapwaarde  $>1$  g/L) als ook het macroscopische aspect van het hersenvocht, het celgetal en de aanwezigheid van meer dan 50% lymfocyten helpt bij het differentiëren tussen TBM en andere vormen van bacteriële meningitis.

Eerder onderzoek heeft aangetoond dat bij 70-84% van de kinderen met TBM, er afwijkingen te zien zijn op röntgenfoto's van de longen, die passen bij actieve long-

tuberculose. Echter, bij het onderzoek naar radiologische afwijkingen van de longen bij kinderen met TBM (hoofdstuk 3.4) is de voornaamste opvallende bevinding het lagere percentage radiologische afwijkingen (46%) van de longen verdacht voor actieve pulmonale TB in kinderen met TBM. Een 'need-to-treat' berekening liet zien dat maar 1 op de 4,39 kinderen  $\leq$  3 jaar met TBM afwijkingen heeft op de röntgenfoto van de longen passende bij actieve pulmonale tuberculose.

### Deel 3

Microbiologische bevestiging blijft de gouden standaard voor de diagnose TBM, maar is een uitdaging in jonge kinderen vanwege het lage aantal bacteriën bij deze ziekte, de kleine hoeveelheid beschikbaar hersenvocht voor diagnostische analyse en de suboptimale sensitiviteit van directe microscopie naar zuurvaste staven en aantonen van *M. tuberculosis* door middel van kweek van het hersenvocht. Enkele nieuwe commercieel beschikbare 'nucleic acid amplification tests' (NAATs) zijn ontwikkeld voor de snelle diagnose van tuberculose. In deel drie van dit proefschrift wordt in een meta-analyse beschreven dat de meer recente commerciële NAATs een sensitiviteit van 69% en een specificiteit van 98% hebben. Daarmee blijft de sensitiviteit suboptimaal en is deze methode niet geschikt voor een vroege accurate diagnose. Echter, de uitstekende specificiteit suggereert dat commerciële NAATs gebruikt mogen worden om de definitieve diagnose TBM te stellen in een juiste klinische setting. In 2013, heeft de Wereldgezondheidsorganisatie geadviseerd om de Xpert MTB/RIF® te gebruiken als initiële onderzoeksmethode bij alle volwassenen en kinderen verdacht voor TBM. Een subanalyse van 5 studies over Xpert MTB/RIF® van hersenvocht gepresenteerd in dit proefschrift gaf een sensitiviteit van 70% en een specificiteit van 97%.

In hoofdstuk 4.2 is de toepasbaarheid van MTBDR*plus*® en Xpert MTB/RIF® onderzocht voor de diagnose TBM in een klinische setting. Het belangrijkste resultaat was de toenemende stijging in diagnostische accuratesse die werd verkregen bij het testen van hersenvocht met commerciële NAATs. Hoewel beide NAATs superieur waren in vergelijking met kweek (*liquid culture*), bleef de sensitiviteit laag in vergelijking met een rigoureuze vooraf opgestelde klinische ziekte-definitie. De MTBDR*plus*® test had een bemoedigende sensitiviteit van 33% (98% specificiteit), Xpert MTB/RIF® had een sensitiviteit van 26% (100% specificiteit) en de combinatie van enige positieve NAAT voorzag in een sensitiviteit van 49% (98% specificiteit). Deze resultaten zijn inadequaat om te dienen als 'rule-out'-test en geven onvoldoende klinische richting. Desalniettemin, een positieve test voorziet in een snelle microbiologische bevestiging en voorziet in het voorkomen van onnodige vertraging in het starten van de behandeling met potentiële levensbedreigende consequenties.