



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Reptes en el tractament de les meningitis pneumocòcciques

Lluïsa Guillem Tió

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Reptes en el tractament de les meningitis pneumocòcciques

Memòria de tesi doctoral presentada per Lluïsa Guillem Tió per optar al grau de doctora per la Universitat de Barcelona.

Dirigida per la doctora Carmen Cabellos Mínguez, Departament de Ciències Mèdiques de la Universitat de Barcelona, Servei de Malalties Infeccioses de l'Hospital Universitari de Bellvitge

Programa de Doctorat en Medicina i Recerca Translacional

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona

Gener 2025

Des de Sants fins a València

(Zoo, 2014)

AGRAÏMENTS

Als meus pares i a l'Edu per fer-me costat durant tots aquests anys.

A tots els professionals que són, o han format part, com a adjunts, becaris o residents del Servei de Malalties Infeccioses i Medicina Interna de l'Hospital Universitari de Bellvitge i que m'han ensenyat, corregit i donat oportunitats per créixer i aprendre a investigar i fer medicina basada en l'evidència, ja sigui en la seva etapa a Bellvitge com en les posteriors. És gràcies a vosaltres que he pogut créixer com a metge i investigadora.

A tots els integrants del servei d'Urgències que també em van fer créixer com a metge, i al Pierre, per tot el seu suport i l'oportunitat laboral que em va permetre continuar amb la tesi que m'havia proposat.

A la Carme, la meva directora de tesi, per ensenyar-me tot el que sap i per donar-me suport en totes les meves decisions d'una manera tan comprensiva.

A la Laura i a l'Eva, incondicionals companyes de despatx, equips covid, penes i alegries durant la realització de la tesi. A l'Òscar per fer-me pensar sempre una mica més enllà.

A l'Ivan, per ser el mirall del que volia arribar a ser i pel seu assessorament continu.

Al Guille de Neurologia, per entusiasmar-se amb l'estudi i no defallir.

A tots els altres companys de Microbiologia, UCI, Neurologia, Neurocirurgia, Farmàcia... que han col·laborat de forma desinteressada per poder dur a terme aquesta investigació.

Al grup de Control d'Infecció i també al Servei d'Hospitalització a Domicili que em van acollir amb els braços oberts i em van permetre continuar una mica més aquest projecte.

I, finalment, als companys de Medicina Interna de l'Hospital Universitari de Joan XXIII per comprendre les meves necessitats i donar-me espai per acabar aquest projecte i, sobretot, suport i futur en la recerca.

FINANÇAMENT

L'inici d'aquesta tesi va ser possible gràcies a una beca en qualitat d'intensificació amb una durada de 2 anys a temps parcial dins del projecte finançat FIS PI18/00814: *"Vasculitis cerebral post meningitis neumocócica: Factores relacionados y etiopatogenia"*; IP Dra. Carmen Cabellos, concedida a la doctoranda Lluïsa Guillem Tió, concedit per *"Instituto de Salud Carlos III"*.

En la resta de temps d'elaboració de la tesi no hi ha hagut cap finançament específic per a la investigació.

INDEX	pàgina
1. Portada	1
2. Autorització de la presentació de la tesi	2
3. Declaració d'originalitat i bones pràctiques	3
4. Declaració d'autoria	4
5. Agraïments	6
6. Finançament	7
7. Índex	8
8. Abreviatures i acrònims	9
9. Glossari	10
10. Enumeració d'articles de la tesi	11
11. Resum de la tesi	12
12. Introducció	18
a. Les meningitis bacterianes	19
b. La meningitis pneumocòccica	37
c. Els reptes en el tractament de les meningitis pneumocòcciques	50
13. Hipòtesis	62
14. Objectius	63
15. Material, mètodes i resultats	64
Estudi 1	65
Estudi 2	80
Estudi 3	93
Estudi 4	108
16. Discussió	135
17. Conclusions	145
18. Bibliografia	147

ABREVIATURES I ACRÒNIMS

CID – Coagulació intravascular disseminada

CMI – Concentració mínima inhibidora

CRO – Ceftriaxona

CTX – Cefotaxima

GOS – Glasgow Outcome Score

GCS – Glasgow Score Scale

IOT – Intubació orotraqueal

LCR – Líquid cefalorraquidi

SNC – Sistema Nerviós Central

UCI – Unitat de Cures Intenses

GLOSSARI

Cefalosporines a dosis meníngies estàndard: ceftriaxona 4 g/dia, cefotaxima 150-200 mg/kg dia (2-3 g/cada 6 hores).

Cefalosporines a dosis molt altes: ceftriaxona 100 mg/kg/dia sense dosi màxima; cefotaxima 300 mg/kg/dia (dosi màxima de 24 g/dia).

Crisis epilèptiques potencialment evitables: Les que ocorren un cop el pacient ha estat admès a l'hospital i diagnosticat, per la qual cosa es podria implementar alguna mesura farmacològica per evitar-les.

Dexametasona, dosi adjuvant recomanada: 10 mg cada 6 hores durant 4 dies.

Dexametasona, dosis adjuvant reduïda: 12 mg puntuals i 4 mg cada 6 hores durant 2 dies.

Glasgow Outcome Score: escala creada per valorar les seqüeles després d'una afectació greu del sistema nerviós. Defineix 5 categories: 1=mort, 2=estat vegetatiu, 3=discapacitat greu, 4=discapacitat moderada, 5=bona recuperació.

Glasgow Score Scale: escala per valorar el nivell de consciència en pacients amb traumatisme cranioencefàlic greu o altres condicions neurològiques. Sobre una puntuació total de 15, s'avaluen 3 components: a) la resposta ocular: espontània - 4p, a ordres verbals - 3p, al dolor - 2p, sense resposta - 1p; b) la resposta verbal: orientat - 5p, confús - 4p; paraules inadequades - 3p, sons incomprensibles - 2p, sense resposta - 1p; c) la resposta motora: obeeix ordres - 6p, localitza el dolor - 5p, retira al dolor - 4p, flexió al dolor - 3p, extensió al dolor - 2p, sense resposta -1p.

PRODUCCIÓ CIENTÍFICA

Tesi en format compendi de publicacions. La tesi consta de 4 objectius i 4 articles:

Carmen Cabellos, **Lluïsa Guillem**, Ivan Pelegrín, Fe Tubau, Carmen Ardanuy, Francesc Gudiol, Javier Ariza, Pedro F Viladrich. "Penicillin-and Cephalosporin-Resistant Pneumococcal Meningitis: Treatment in the Real World and in Guidelines". *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2022 Dec 20;66(12):e0082022.

2022: Factor d'impacte 4.9 i quartil Q1

Carmen Cabellos, **Lluïsa Guillem**, Ivan Pelegrín, Fe Tubau, Carmen Ardanuy, Francesc Gudiol, Javier Ariza, Pedro F Viladrich. "A 30-year perspective of low-dose dexamethasone, a single dose of mannitol and antiseizures prophylaxis on the prognosis of pneumococcal meningitis". *Infectious Diseases*, 2024 Jun 26:1-9. doi: 10.1080/23744235.2024.2370967.

2023: Factor d'impacte 4 i quartil Q1

Lluïsa Guillem, Guillermo Hernández-Pérez, Damaris Berbel, Ivan Pelegrín, Mercè Falip, Carmen Cabellos. "Seizure prophylaxis in pneumococcal meningitis, cohort study". *Epilepsia Open*. 2024 Dec;9(6):2319-2330. doi: 10.1002/epi4.13054.

2023: Factor d'impacte 2.8 i quartil Q2

Lluïsa Guillem, Pedro Alia-Ramos, Aida Gonzalez-Díaz, Carmen Ardanuy, Lucia Boix-Palop, Eva Van den Eynde, Carmen Cabellos. "Exploring markers to predict cerebral vasculitis complication in pneumococcal meningitis. Cerebrospinal fluid metalloprotease levels and microbiological serotypes"

Submitted.

RESUM DE LA TESI

Títol: Reptes en el tractament de les meningitis pneumocòcciques

Introducció:

Les meningitis pneumocòcciques causen més de la meitat dels casos de meningitis bacteriana a Europa (1). Els avenços en el tractament han permès reduir la mortalitat (2), però encara ens enfrontem a diferents reptes en el tractament d'aquesta malaltia.

El tractament antibiòtic

L'aparició de *S pneumoniae* resistent a penicil·lines (CMI >0.06 mg/L) i/o cefalosporines (CMI >0.5 mg/L) va replantejar el tractament antibiòtic de les meningitis. A les darreres guies Europees (1) es recomana administrar ceftriaxona (CRO) 4 g/dia o cefotaxima (CTX) 200 mg/kg/dia per *S pneumoniae* amb a una CMI < 2 mg/L, malgrat l'evidència a la literatura de fracassos amb aquest tractament en soques amb CMI intermèdies (> 0.5 i ≤ 2 mg/L) (3,4). A més, es recomana l'addició de vancomicina en casos de CMI ≥ 2 mg/L, basant-se només en estudis animals (5), si bé dosis altes de CTX podrien ser una alternativa per tractar *S pneumoniae* amb CMI fins a 2 mg/L (4).

El tractament adjuvant amb corticoides

L'administració d'antibiòtics betalactàmics efectius, podia conduir a un empitjorament clínic i a una mortalitat precoç degut a la lisi bacteriana i a la cascada inflamatòria secundària (6). Per controlar aquest efecte col·lateral es va plantejar l'ús precoç d'antiinflamatoris potents. El 2002 es va publicar l'assaig clínic en adults que va testar, únicament, dexametasona a una dosi de 10 mg/6 hores durant 96 hores, demostrant reducció de la mortalitat del 34 al 14% en les meningitis pneumocòcciques (7), confirmada posteriorment en estudis de cohorts (2). En assajos clínics en pacients pediàtrics sí que s'havien testat pautes més curtes de dexametasona amb bons resultats (8).

Les complicacions

En les meningitis pneumocòcciques les complicacions neurològiques són freqüents (64-75%) (2,9). Entre elles destaquen les crisis epilèptiques, que ocorren a un 27% dels pacients (2,9) amb un probable impacte en el pronòstic (9-12). En una cohort recent (2) es descriu que fins a un 9% de les crisis epilèptiques ocorren abans del diagnòstic, però un 18% durant l'ingrés hospitalari sent, aquestes, potencialment evitables. L'administració de dexametasona ja aconsegueix una reducció de l'aparició de crisis epilèptiques d'entre el 7-8% (2,7). Fins al moment no hi ha estudis publicats avaluant la profilaxi antiepilèptica, estratègia ja avaluada en altres patologies com l'hemorràgia subaracnoidal o el traumatisme cranioencefàlic greu (13,14).

Una altra complicació, amb incidència reportada en augment, probablement pels avenços en diagnòstic d'imatge, és la vasculitis cerebral que en les sèries recents s'estima entre un 2-29% (2, 15-17). Es desconeix exactament la seva patogènia i també si té alguna relació amb el tractament amb corticoide. La presència de certes metal·loproteases al líquid cefalorraquidi (com MMP-2, MMP-9 i el seu antagonista TIMP-1) ha estat relacionada amb la inflamació i el trencament de la barrera hematoencefàlica, podent conduir al desenvolupament de la vasculitis cerebral i pitjor pronòstic neurològic (18, 19).

Hipòtesis:

- 1- El tractament amb dosis molt altes de cefotaxima (300 mg/kg/dia), tant empíric com dirigit, per meningitis per *S pneumoniae* resistents a cefalosporines fins a una CMI de 2 mg/L, és eficaç.
- 2- La teràpia adjuvant amb corticoteràpia utilitzant dexametasona a dosis baixes (12 mg inicials, seguit de 4 mg/6 hores durant 48 hores) disminueix les complicacions i mortalitat de les meningitis pneumocòcciques.

- 3- La profilaxi anticomicial adjuvant evita l'aparició de crisis epilèptiques agudes i millora el pronòstic i la morbiditat de les meningitis pneumocòcciques.
- 4- Certs nivells de metal·loproteases al líquid cefalorraquidi o certes característiques microbiològiques podrien ser marcadors del desenvolupament de la vasculitis cerebral com a complicació de les meningitis pneumocòcciques.

Objectius:

Definim 4 objectius que corresponen a cada un dels estudis presentats a la tesi:

- 1- Avaluar l'evolució dels casos per meningitis deguts a *S pneumoniae* resistent a penicil·lina i/o cefalosporines segons diferents pautes antibiòtiques i comparar l'efectivitat pel que fa a curació, recaiguda i mortalitat.
- 2- Avaluar l'impacte en l'evolució de les meningitis pneumocòcciques pel que fa a disminució de morbiditat i mortalitat de la teràpia adjuvant amb dexametasona reduïda de 12 mg en bolus i 4 mg cada 6 hores durant 48 hores.
- 3- Avaluar l'efectivitat de la profilaxi anticomicial en les meningitis pneumocòcciques pel que fa a la prevenció de les crisis epilèptiques agudes i el seu impacte en les seqüeles i mortalitat.
- 4- Avaluar els nivells de diferents metal·loproteases al líquid cefalorraquidi de la punció lumbar diagnòstica de meningitis pneumocòccica i les característiques de les soques de *S pneumoniae* i la seva relació amb l'aparició de complicació en forma de vasculitis cerebral.

Mètodes:

Estudi 1:

Estudi observacional retrospectiu de la cohort de meningitis pneumocòcciques recollida a l'Hospital Universitari de Bellvitge de 1977 a 2018. S'hi han inclòs tots els pacients de qui es disposava de dades de susceptibilitat antibiòtica segons els criteris EUCAST, avaluant el seu tractament i evolució.

Estudi 2:

Estudi observacional i retrospectiu de la cohort de meningitis pneumocòcciques de l'Hospital Universitari de Bellvitge de 1977 a 2018. S'hi han inclòs tots els malalts, comparant 2 grups de pacients, segons si van rebre tractament amb dexametasona de forma protocol·litzada o no.

Estudi 3:

Estudi observacional i retrospectiu de les meningitis pneumocòcciques registrades a l'Hospital Universitari de Bellvitge des de l'any 2010 fins a l'abril del 2021. El protocol intern del centre recomana profilaxi antiepilèptica. Es realitzen dues comparacions: entre els pacients que han presentat o no crisis epilèptiques i entre els pacients candidats a profilaxi, els que l'han rebut o no.

Estudi 4:

Estudi prospectiu multicèntric des del 2019 al 2022, on s'incloïen totes les meningitis pneumocòcciques amb LCR sobrant disponible de la primera punció lumbar. Es van analitzar els nivells de metal·loproteases al LCR i també les característiques dels *S pneumoniae* aïllats, i es va fer un seguiment clínic, buscant la seva relació amb l'aparició de les vasculitis cerebrals.

Principals resultats:

Estudi 1:

De 339 soques analitzades 97 (27%) eren resistents a penicil·lines i entre elles 35 també eren resistents a cefalosporines amb una CMI màxima de 2 mg/L. Dels tractaments avaluats, la cefotaxima a una dosi de 300mg/kg/dia va permetre la curació de fracassos amb ceftriaxona 4 g/dia per resistència de baix nivell (CMI d'1 i 2 mg/L). A més, va ser un bon tractament empíric i dirigit.

Estudi 2:

La dexametasona a dosis baixes (12 mg i després 4 mg cada 6 hores durant 48 hores) va reduir la mortalitat de la nostra cohort del 35 al 11.5%, percentatge similar a l'assolit per la dexametasona a dosis altes, en aquest cas acompanyada de mannitol en el 71% dels casos i de profilaxi antiepilèptica en el 76%.

Estudi 3:

Les crisis epilèptiques allarguen l'estada hospitalària (de 15 a 27 dies), augmenten la necessitat d'ingrés a UCI (57 a 86%) i la necessitat de IOT (41 a 81%). La profilaxi antiepilèptica disminueix l'aparició de crisis epilèptiques del 40 al 9.4% entre els pacients que no han presentat crisis epilèptiques abans del diagnòstic. Rebre profilaxi antiepilèptica no arriba a presentar diferències significatives quant a mortalitat o morbiditat.

Estudi 4:

Un 14.3% dels pacients va presentar vasculitis cerebral. No es van observar diferències en les característiques microbiològiques dels pacients que desenvolupaven vasculitis, però sí una tendència a nivells més alts de MMP-9 i TIMP-1 i més baixos de MMP-2, característiques que compartien els pacients amb seqüeles.

Conclusions:

- 1) La meningitis comunitària per *Streptococcus pneumoniae* al nostre medi, pot ser deguda a *S pneumoniae* resistent a penicil·lines (CMI > 0.06 mg/L) i cefalosporines (CMI > 0.5 mg/L), amb uns nivells de resistència intermedis amb CMI màximes a cefalosporines reportades fins a 2 mg/L.
- 2) El tractament empíric amb ceftriaxona a dosi meníngia estàndard (4 g/dia) pot ser insuficient en casos de resistència a cefalosporines, en canvi, l'ús de cefotaxima a dosis molt altes (300 mg/kg/dia) ha demostrat ser segur i eficaç per tractar meningitis pneumocòcciques en centres amb resistències a cefalosporines fins a CMI de 2 mg/L.
- 3) El tractament adjuvant amb dexametasona a dosi reduïda (12 mg d'entrada i 4 mg cada 6 hores durant 48 hores) acompanyat de dosi única de mannitol i profilaxi anticomicial redueix la mortalitat de la meningitis pneumocòccica del 35 al 11.6%, de forma similar a la dexametasona a dosis més altes.
- 4) Les crisis comicials són una complicació freqüent de les meningitis pneumocòcciques, i impacten en el pronòstic allargant l'estada hospitalària i augmentant la necessitat d'intubació orotraqueal i ingrés a la Unitat de Cures Intensives.
- 5) El 12% dels pacients amb meningitis pneumocòccica presenten crisis epilèptiques com a complicació abans del diagnòstic, per això, aquesta complicació només seria potencialment evitable en la resta de casos.
- 6) La profilaxi antiepilèptica pot ser eficaç prevenint l'aparició de les crisis comicials i reduint estada hospitalària i la necessitat d'intubació, sense importants efectes adversos.
- 7) La vasculitis cerebral és una complicació freqüent de les meningitis pneumocòcciques.
- 8) En els pacients amb meningitis pneumocòccica que desenvolupen vasculitis cerebral hi ha diferències no significatives en els nivells de metal·loproteases al LCR de la punció lumbar de l'ingrés amb tendència a ser més elevats tant de MMP-9 com de TIMP-1 i més baixos de MMP-2.

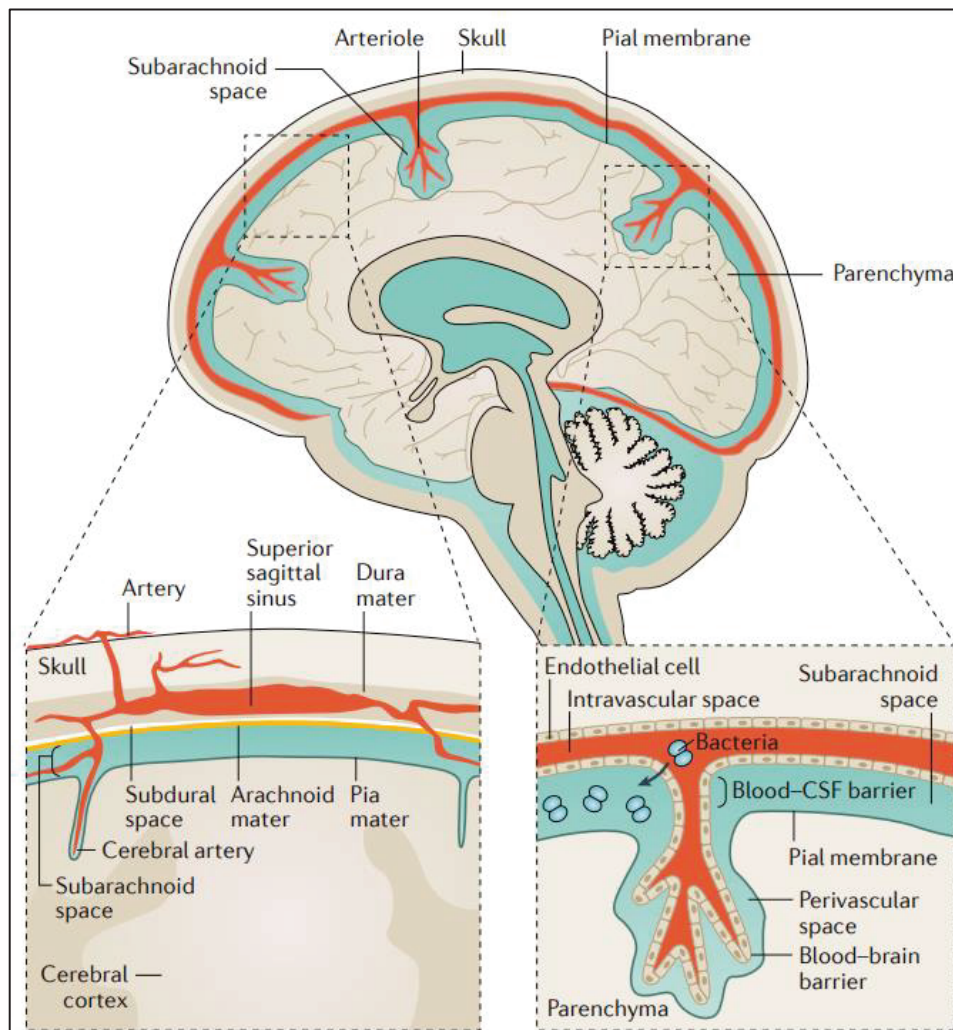
INTRODUCCIÓ

- a. LES MENINGITIS BACTERIANES**
- b. LA MENINGITIS PNEUMOCÒCCICA**
- c. ELS REPTES EN EL TRACTAMENT DE LES MENINGITIS PNEUMOCÒCCIQUES**

a. LES MENINGITIS BACTERIANES

Definició, vies de transmissió i patogènia

Les meningitis bacterianes agudes són infeccions greus del sistema nerviós central on es produeix una inflamació de les meninges i de l'espai subaracnoidal a causa d'una infecció bacteriana. En el cas de les d'adquisició comunitària, la via de contagi sol ser de persona a persona, encara que també es pot adquirir a través d'aliments, com en el cas de la meningitis causada per *Listeria monocytogenes*.



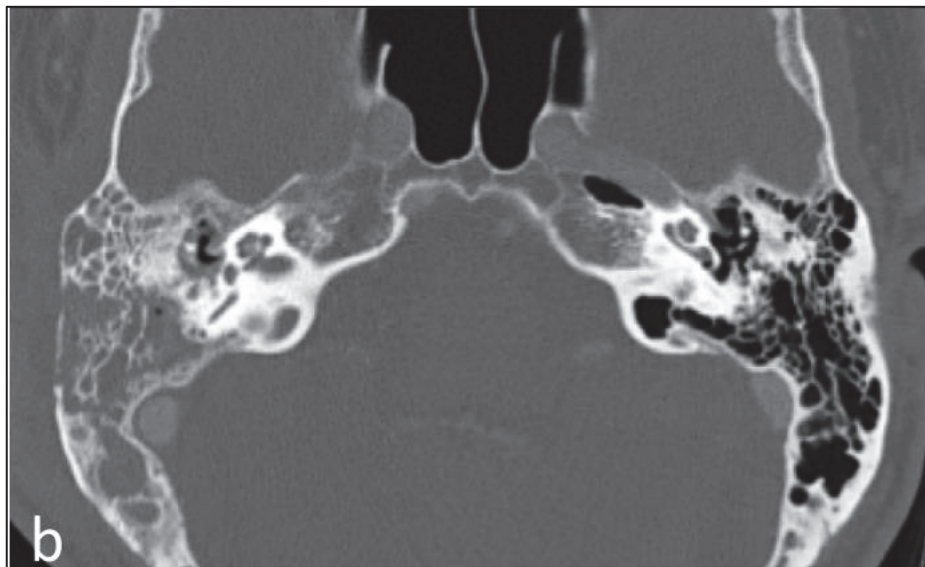
Consideracions anàtiques de la fisiopatologia de les meningitis bacterianes.

(20) van de Beek D, Brouwer M, Hasbun R, Koedel U, Whitney CG, Wijdicks E. Community-acquired bacterial meningitis. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16074. doi: 10.1038/nrdp.2016.74

Habitualment, el contagi es produeix per la colonització de la mucosa respiratòria o intestinal per part del bacteri patògen, amb un eventual pas a la via sanguínia i

disseminació hematògena, arribant al sistema nerviós central a través de la barrera hematoencefàlica.

Tot i que la via hematògena és la patogènia més habitual, també és freqüent la infecció per contigüitat, com ara des de focus òtics o sinusals, per exemple degut a una otomastoïditis aguda, que predisposa sobretot a infecció meningia pneumocòccica. També cal destacar que, en el cas d'una solució de continuïtat a la meninge, com pot ser una fístula de líquid cefalorraquidi, ja sigui de causa espontània, iatrogènia, o per antecedent llunyà de traumatisme cranioencefàlic, aquesta pot servir com una porta d'entrada directa per a la infecció.

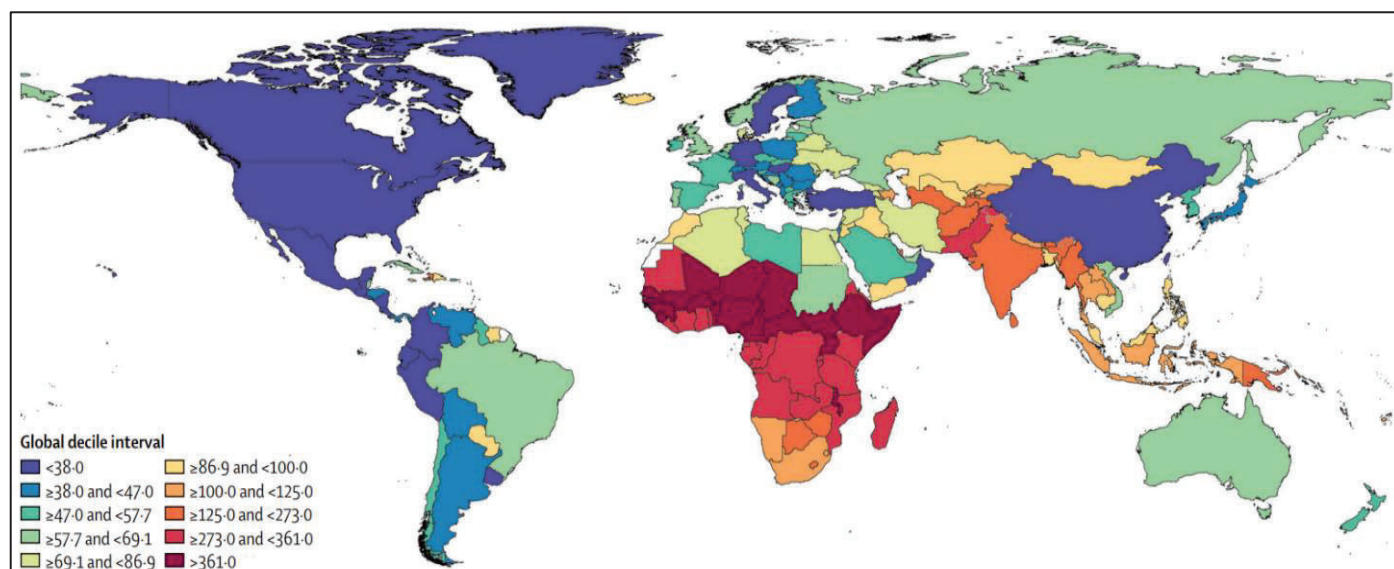


Imatge axial de TAC amb otomastoïditis aguda dreta.

Adaptat de: (21) Patel KM, Almutairi A, Mafee MF. Acute otomastoiditis and its complications: Role of imaging. Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2014 Mar;25(1):21-8

Epidemiologia

Aquestes infeccions tenen una distribució mundial, encara que amb una etiologia variable, segons l'edat del pacient i l'àrea geogràfica. La incidència de les meningitis d'adquisició comunitària difereix segons l'àrea geogràfica: mentre que en països desenvolupats la incidència es baixa, de 0.9 casos per cada 100.000 habitants, en països en vies de desenvolupament o subdesenvolupats, en canvi, la incidència es mou entre 10-80 casos per cada 100.000 habitants. Fins i tot, en alguns països de l'anomenat "cinturó de meningitis" de l'Àfrica subsahariana, com el Sudan del Sud, la incidència el 2016 era de més del doble, amb 200 casos per cada 100.000 habitants. Aquesta alta incidència en aquesta zona s'atribueix a un conjunt de factors no completament identificats, com el clima, les situacions socioeconòmiques i la susceptibilitat de la població (22).



Incidència de meningitis per cada 100.000 habitants en menors de 5 anys, el 2019.

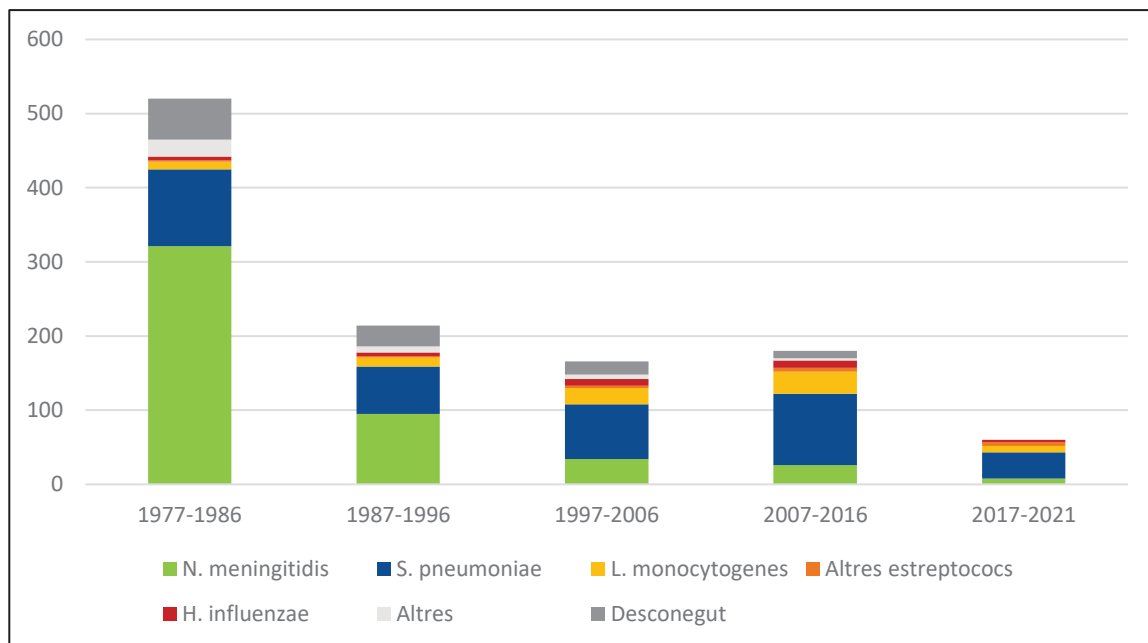
Adaptat de: (23) GBD 2019 Meningitis Antimicrobial Resistance Collaborators. Global, region GBD 2019 Meningitis Antimicrobial Resistance Collaborators. Global, regional, and national burden of meningitis and its aetiologies, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Neurol. 2023; 22(8):685-711. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00195-3.

Entre els patògens més freqüents causants de meningitis bacterianes agudes en adults trobem: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes* i *Haemophilus influenzae*. Tot i que l'etiologia també pot ser deguda a altres microorganismes com ara altres tipus d'estreptococs, *Staphylococcus aureus*, altres bacils gramnegatius... (1)

Tant a Europa com als Estats Units d'Amèrica, l'etiologia predominant en adults és la pneumocòccica (1,24). No sempre ha estat així i l'epidemiologia ha canviat amb els anys gràcies a diferents factors, entre ells la vacunació. Per aquest motiu, cal estar atents a possibles canvis en el futur, com per exemple el repunt els darrers anys de meningitis meningocòccica del serotip Y (25).

Una altra mostra de la variabilitat en la incidència de casos al llarg de les darreres dècades, és la que tenim recollida amb dades pròpies, de les meningitis bacterianes agudes d'adquisició comunitària ateses al llarg dels anys a l'Hospital Universitari de Bellvitge. Des que tenim el registre, dividint en períodes de 10 anys, hem passat de 529 casos de meningitis agudes registrats entre 1977 i 1986, a 223 casos entre el 1987 i el 1996, 178 casos entre 1997 i 2006 i 189 casos entre 2007 i 2016. Al darrer període a partir de 2017, amb la meitat dels anys recollits, només s'acumulen 58 casos de meningitis aguda bacteriana comunitària.

També en les nostres dades es reflecteix el canvi etiològic de les meningitis, amb la gran disminució de l'etiologia meningocòccica i l'augment progressiu del percentatge a causa de *S pneumoniae*.



Etiologia de les meningitis bacterianes d'adquisició comunitària ateses a l'Hospital Universitari de Bellvitge des del 1977 fins al 2021. Dades pròpies.

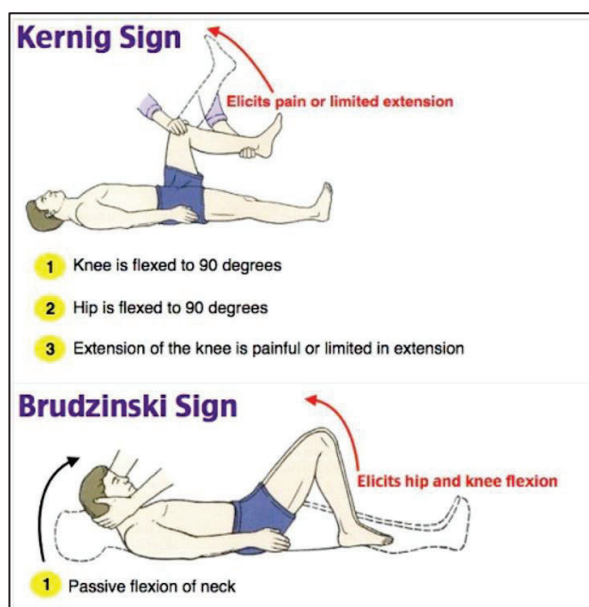
Clínica

Síntomes

Les meningitis bacterianes solen presentar-se de forma aguda, excepte en alguns casos, com en la meningitis per *L. monocytogenes*, que poden tenir una aparició més lenta i gradual. Poden aparèixer símptomes inespecífics com cefalea, febre, nàusees i vòmits; i també símptomes neurològics com disminució del nivell de consciència, alteració del comportament, convulsions, focalitat neurològica (parells cranials, hemiparèsia)...

Signes

La inflamació meníngia és el que provoca el signe clàssic de rigidesa de nuca, tot i que no sempre està present (aproximadament en un 50-80% dels casos, però està descrit fins i tot en menor proporció en adults). Les maniobres específiques per explorar la irritació meníngia, com els signes de Kernig i Brudzinsky, són poc sensibles (22.9% i 27.5% respectivament) però molt específics (91.2% i 88.8% respectivament) (26)



Esquema que reproduïx les maniobres de Kernig i Brudzinsky.

(27) The Royal Children's Hospital Melbourne. Clinical Practice Guidelines : Meningitis and encephalitis. The Royal Children's Hospital Melbourne [Internet]. Melbourne: The Royal Children's Hospital Melbourne. October 2024 [December 2024]. Available from: https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Meningitis_encephalitis/

Com que la clínica sovint és inespecífica, és indispensable recordar aquesta entitat i tenir-la present en el diagnòstic diferencial, sobretot des d'Urgències.

Altres símptomes o signes poden guiar-nos a sospitar l'etiologia concreta; per exemple, la púrpura disseminada apunta a una sèpsia meningocòccica, o el mal d'oïda amb supuració els dies previs poden suggerir una otitis mitjana aguda que pot precedir a la meningitis d'etiologia pneumocòccica.

Diagnòstic

Per al diagnòstic definitiu cal realitzar una punció lumbar amb estudi de la cel·lularitat, la bioquímica i la microbiologia del líquid cefalorraquidi. Certes característiques del líquid poden apuntar a una etiologia bacteriana, com ara, un aspecte macroscòpic purulent o opalescent, la presència de més de 100 leucòcits per camp (especialment més de 1000) amb predomini de neutròfils, la proteinorraquia superior a 1-5 g/L i el consum de la glucosa definit com una ràtio de glucosa al LCR/glucosa al sèrum menor o igual 0.4.

Exemple de mostra de LCR groc-tèrbol

(28) Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, van de Beek D.
Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired
bacterial meningitis. Lancet. 2012;380(9854):1684-92. doi:
10.1016/S0140-6736(12)61185-4.



Altres paràmetres, com el lactat, també es poden analitzar al líquid cefalorraquidi per sostenir la sospita d'etiologia bacteriana en lloc de vírica, i l'ADA elevat podria apuntar a una meningitis per micobacteris en lloc de bacteriana.

El resultat de la mostra urgent per tinció de Gram, l'ús de tècniques ràpides com el panell de biologia molecular, o l'antigen de pneumococ en LCR poden revelar-nos a l'etiologia de la meningitis sense haver d'esperar els resultats del cultiu del LCR o dels hemocultius en cas de bacterièmia.

Rarament la punció lumbar pot estar contraindicada, ja sigui per risc de sagnat, per exemple per coagulació intravascular disseminada amb esdeveniments trombòtics i hemorràgics, o per risc d'herniació cerebral en cas d'hidrocefàlia greu o lesions ocupants d'espai amb efecte massa. En aquests casos, s'assumeix el diagnòstic si la clínica és

compatible i es realitzen proves d'imatge o punció lumbar diferida per confirmar el diagnòstic.

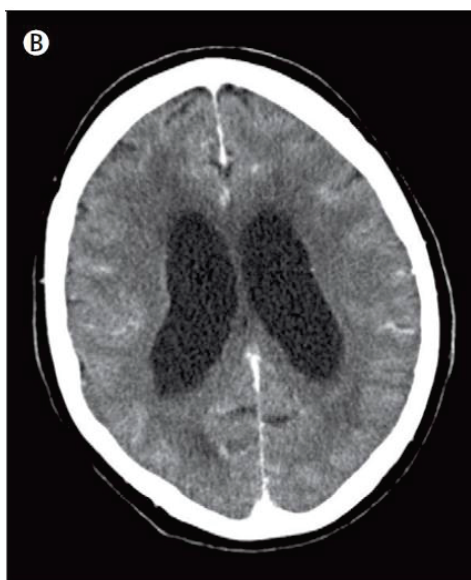
La realització d'una prova d'imatge, bàsicament un TAC cranial, prèviament a la punció lumbar, es fa, precisament, per descartar causes que contraindiquin la punció lumbar pel risc d'herniació cerebral, tot i que també pot servir per diagnòstic diferencial en cas de troballa d'hemorràgia subaracnoidal, etc. S'ha demostrat en múltiples estudis que la prova d'imatge no és necessària en tots els casos, ja que sovint retarda el temps fins al diagnòstic i el tractament de la meningitis bacteriana aguda. Les circumstàncies en què es recomana prova d'imatge prèvia a la punció lumbar són: crisis epilèptiques de nova aparició, immunosupressió greu, antecedents de massa ocupant d'espai o clínica de més de 48h d'evolució o signes que suggereixin una lesió ocupant d'espai: papil·ledema, dèficits neurològics focals, disminució moderada o greu del nivell de consciència (29).

Complicacions

Podem dividir les complicacions de les meningitis bacterianes en dos tipus: sistèmiques o intracranials (9).

Les complicacions sistèmiques o sèptiques inclouen el xoc sèptic, la coagulació intravascular disseminada, la insuficiència renal, la insuficiència respiratòria...

Les complicacions intracranials són degudes a l'efecte local de la inflamació meníngia amb presència de bacteris, com ara la inflamació del parènkima encefàlic contigu (encefalitis), els acúmul de pus en forma d'abscessos intraparenquimatosos, epidurals o subdursals, la trombosi intracerebral, la inflamació en forma de vasculitis, la hidrocefàlia... Aquesta inflamació també pot provocar crisis epilèptiques, sobretot en les d'etiologia pneumocòccica (30, 10). Les complicacions intracranials poden tenir una implicació important en el pronòstic de malaltia contribuint a la morbimortalitat en aquests pacients.



TAC amb hidrocefàlia. Adaptat de: (28) Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, van de Beek D. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. Lancet. 2012;380(9854):1684-92. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61185-4

Tractament

El temps transcorregut des de l'entrada a Urgències fins a l'inici de l'antibiòtic és decisiu en el pronòstic de la malaltia. Com hem mencionat anteriorment, cal seleccionar els casos en què és necessari fer un TAC cranial previ a la punció lumbar, i no demorar la punció lumbar ni l'administració del tractament. Davant una sospita de meningitis bacteriana aguda, un cop obtingudes les mostres, cal administrar un tractament empíric de forma ràpida, que cobreixi els microorganismes causals possibles. Fins i tot, si el LCR té un aspecte macroscòpic que és clarament purulent, cal iniciar el tractament abans de tenir els resultats de l'estudi de cel·lularitat del líquid cefalorraquidi.

El tractament, com que es tracta d'una infecció en un compartiment de difícil accés, i malgrat que la inflamació de les meninges n'augmenta la permeabilitat, requereix l'ús de tractaments antibiòtics, o bé amb bon pas per la barrera hematoencefàlica, o bé a dosis molt altes. Aquest tractament ha de permetre arribar a concentracions d'antibiòtic al LCR per sobre de la CMI la major part del temps possible en antibiòtics temps-dependents, com per exemple els betalactàmics, o a concentracions màximes de 10-12 vegades la CMI en antibiòtics concentració-dependents, com per exemple els aminoglicòsids.

El tractament empíric de les meningitis sol comprendre una combinació de cefalosporines de tercera generació més ampicil·lina en majors de 50 anys o immunodeprimits per cobrir les etiologies més freqüents (1).

A més, cal administrar dexametasona abans de la primera dosi d'antibiòtic, ja que en cas de confirmar-se etiologia pneumocòccica, tindria un benefici en la mortalitat. Sembla que, en cas de confirmar-se una altra etiologia, no empitjora el pronòstic i, fins i tot, el podria millorar. En el cas de la *L. monocytogenes* amb estudis contradictoris, els més recents demostren benefici (31), però inicialment es recomanava suspendre el tractament amb dexametasona si aquesta era l'etiologia (32).

Pel que fa a les teràpies osmòtiques, com el mannitol o el glicerol, s'utilitzen en el cas de certes complicacions en diferents tipus de patologies, com l'edema cerebral difús o hipertensió intracranial, per intentar "deshidratar" el sistema nerviós central i alleujar la pressió intracranial. S'ha avaluat el seu paper en les meningitis bacterianes agudes sense conclusions clares que afavoreixin el seu ús (33).

Seqüeles i mortalitat

Una de les escales més utilitzades per avaluar les seqüeles després d'una afectació greu del sistema nerviós és la Glasgow Outcome Scale, que defineix 5 categories: 1=mort, 2=estat vegetatiu, 3=discapacitat greu, 4=discapacitat moderada, 5=bona recuperació (34). La mortalitat, que sovint és conseqüència de les complicacions mencionades en apartats anteriors, es pot classificar en precoç (les primeres 48h) o tardana i de causa sèptica/sistèmica o neurològica.

De la mateixa manera que en les diferències sobre la incidència, la mortalitat d'aquesta malaltia varia segons el país, des d'aproximadament un 10% en països amb alts recursos econòmics, fins a un 58% en països amb menys recursos. Entre els supervivents, la morbiditat, sobretot en forma de seqüeles neurològiques (com ara pèrdua d'audició, pèrdua de memòria, focalitat neurològica...) és del 24% en països pobres i del 9.4% a països rics (35).

Prevenció

El desenvolupament i la implementació en el calendari vacunal de vacunes conjugades per als tres principals patògens que provoquen meningitis aguda - *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* i *Haemophilus influenzae* - han permès reduir la incidència de la malaltia.

El pneumococ té més de 100 serotips diferents, com detallarem més endavant. Això suposa una gran dificultat per crear una prevenció universal. Durant els darrers anys s'han desenvolupat diferents vacunes que permeten la cobertura dels serotips més freqüents. L'aparició i aplicació de les diferents vacunes conjugades al llarg del temps (PCV-7, PCV-10, PCV-13 i molt recentment PCV-20; a més de la vacuna polisacàrida PPSV-23) que cobreixen només certs serotips, ha conduït a un reemplaçament dels serotips causants de meningitis per un mecanisme no completament aclarit (36).

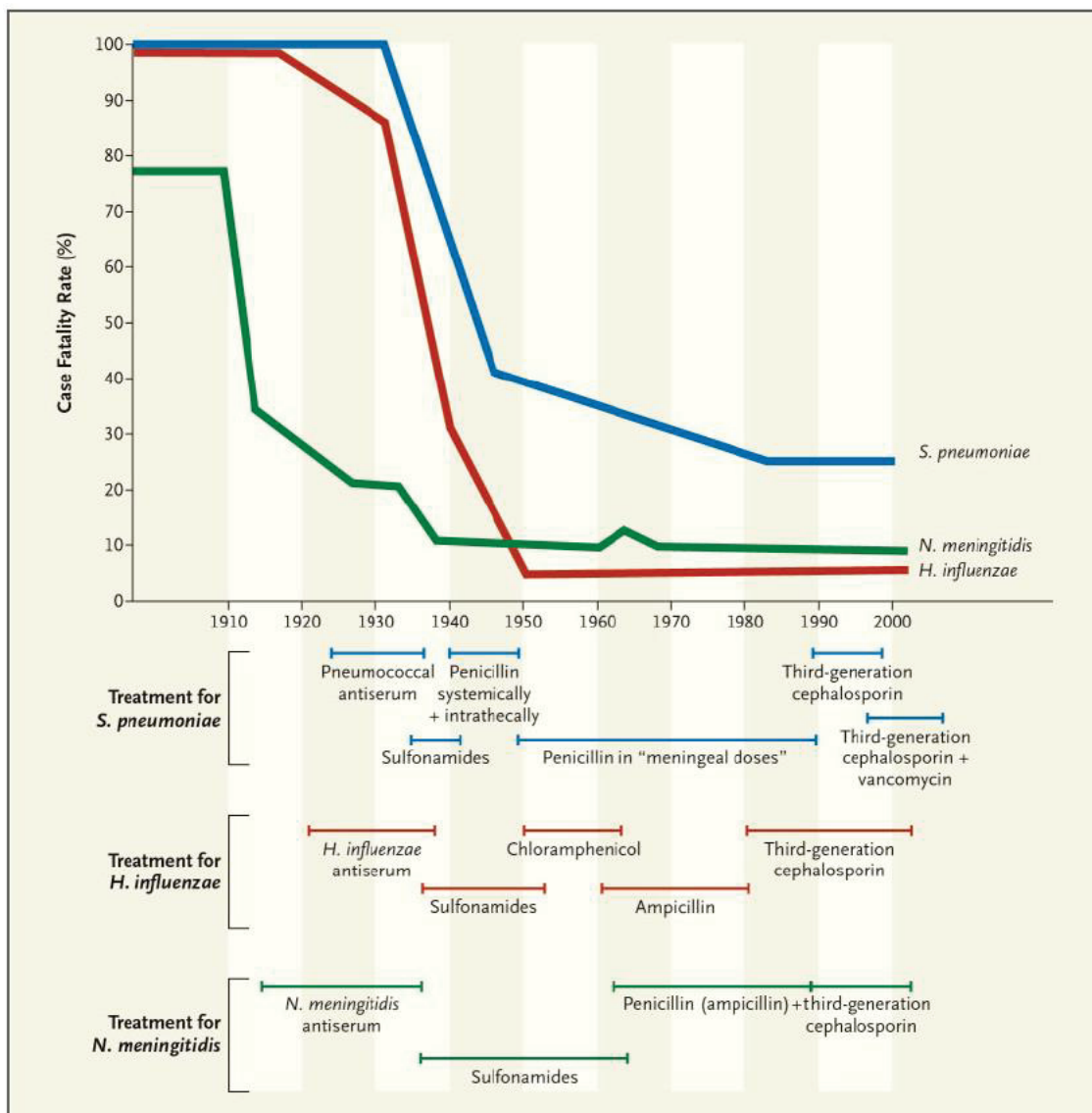
El meningococ, en canvi, té només 12 serotips, i, d'entre ells, només 6 provoquen la majoria de casos de malaltia meningocòccica invasiva (A, B, C, W, X i Y). El desenvolupament progressiu de vacunes que cobrien els principals serotips, inicialment va provocar brots per serotips diferents dels coberts amb la vacunació. Actualment, però, amb l'ús estès de la vacuna combinada contra MenACWY, la incidència global s'ha reduït de forma dràstica a Europa i Estats Units. Recentment, també ha aparegut una vacuna pel MenB que encara no s'utilitza a tot arreu (37).

L'*Haemophilus influenzae* tipus b havia estat un dels patògens que més freqüentment causava meningitis, sobretot en nens menors de 5 anys. Gràcies al desenvolupament i aplicació global de la vacuna conjugada, la incidència de la malaltia invasiva per *H influenzae* s'ha reduït més d'un 90% de forma sostinguda en països desenvolupats. L'escàs percentatge de casos de malaltia invasiva per *H influenzae* es deu a soques no tipificables (no encapsulades) o a altres serotips com el tipus a, a Nord-Amèrica (38).

Altres mesures preventives consisteixen en la profilaxi antibiòtica a familiars i contactes estrets en cas de diagnòstic de meningitis meningocòccica.

Perspectiva històrica

Els avenços en la prevenció, el diagnòstic i el tractament d'aquesta malaltia han permès reduir-ne la incidència i la mortalitat. Gràcies al descobriment i ús dels antibiòtics es va poder curar una malaltia que podia arribar a tenir el 100% de mortalitat.

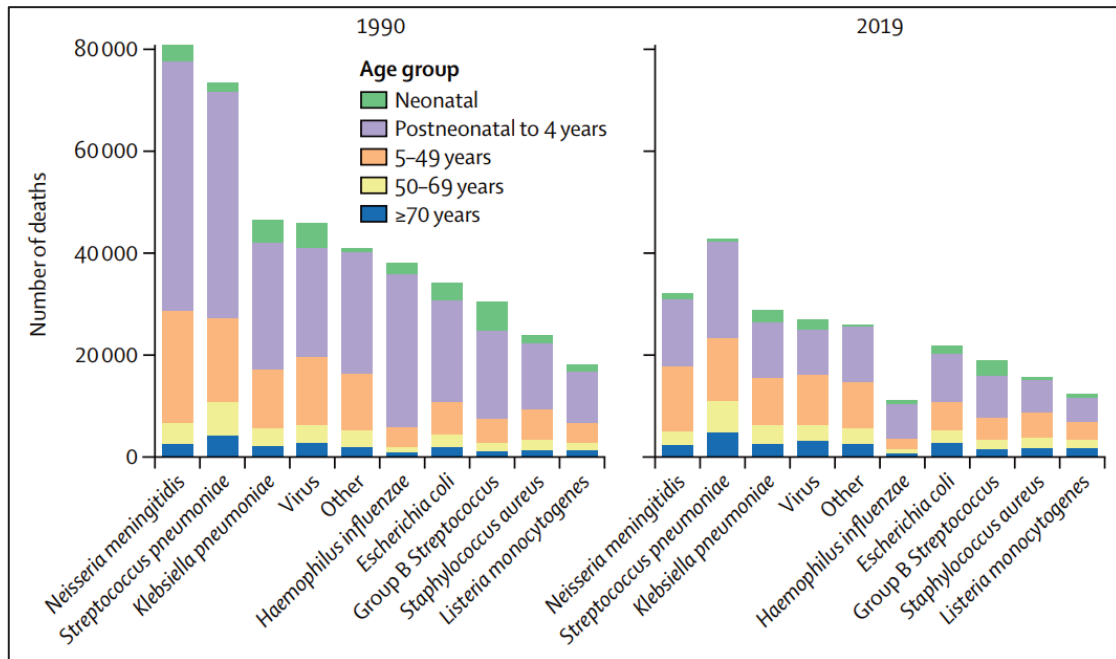


Perspectiva història de la mortalitat de les meningitis bacterianes agudes al llarg del segle XX

(39) Swartz MN. Bacterial meningitis--a view of the past 90 years. N Engl J Med. 2004;351(18):1826-8.

doi: 10.1056/NEJMp048246.

En la següent gràfica es descriu el canvi en la mortalitat en les darreres dècades, on es comparen dos períodes d'un any, separats entre ells quasi 30 anys. Com es pot veure, de forma desglossada per etiologia, en tots els casos hi ha una reducció dels morts anuals, tot i que aquesta mortalitat no deixa de ser elevada.



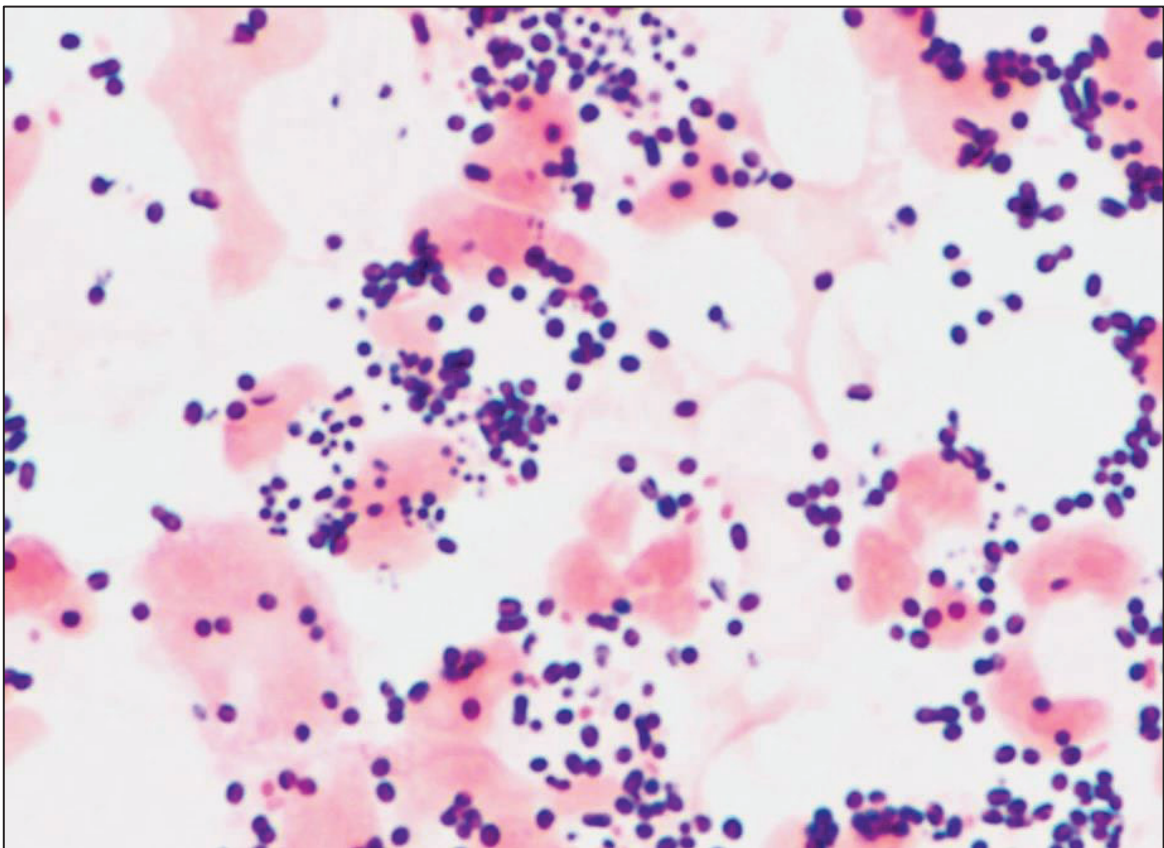
Morts anuals mundials segons etiologia i edat, comparativa de l'any 1990 i de l'any 2019.

(23) GBD 2019 Meningitis Antimicrobial Resistance Collaborators. Global, regional, and national burden of meningitis and its aetiologies, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2023 Aug;22(8):685-711. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00195-3

b. LA MENINGITIS PNEUMOCÒCCICA

El microorganisme

Streptococcus pneumoniae és un microorganisme grampositiu que colonitza la nasofaringe dels humans i pot provocar diferents malalties invasives com la meningitis però també la pneumònia, l'otitis mitjana i la bacterièmia. De fet, des del 1890, es coneix aquest microorganisme també com a pneumococ, pel seu paper com a principal causant de la pneumònia lobar. A la tinció de Gram del LCR es pot visualitzar com a diplococs grampositius o cocs grampositius en cadena (40).



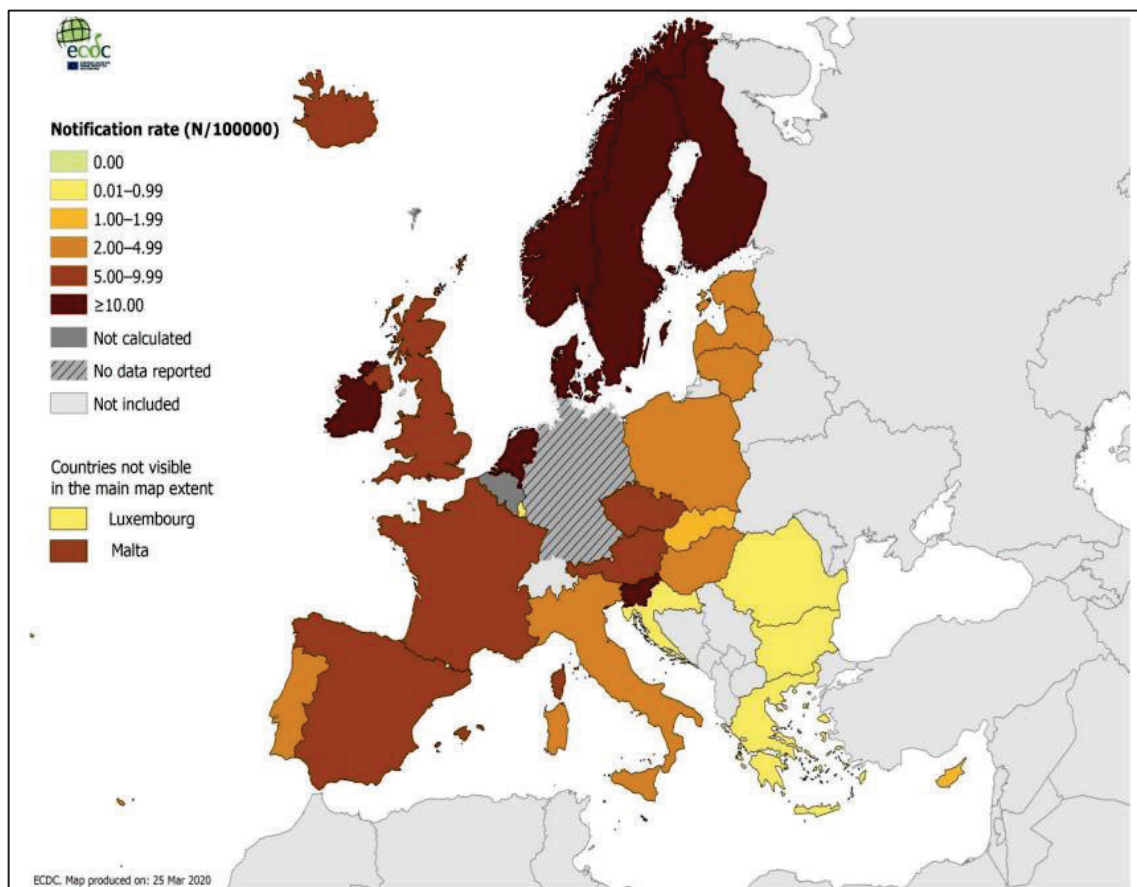
Visualització de *S pneumoniae* en forma de cocs grampositius a la tinció de gram d'una mostra de LCR.

(41) Domachowske J, Suryadevara M. Bacterial Meningitis. Clinical Infectious Diseases Study Guide. 2020;177–85. https://doi.org/10.1007/978-3-030-50873-9_28

Es diferencien múltiples serotips de pneumococ en funció de les diferències antigèniques dels polisacàrids capsulars, que provoquen una immunitat humoral específica. Actualment, estan descrits més de 100 serotips, la majoria encapsulats, i alguns d'ells identificats com els més virulents com ara el serotip 3 (42). Clínicament, conèixer el serotip específic de moment no té una rellevància en el tractament, però sí en l'àmbit de salut pública pel desenvolupament de vacunes específiques. Els pneumococs tenen múltiples factors de virulència, tant capsulars com no capsulars (com la pneumolisina) que els permeten sobreviure i adaptar-se, per continuar sent un dels bacteris més patògens globalment (43).

Epidemiologia

Actualment, com ja s'ha esmentat, tant a Europa com als Estats Units d'Amèrica, és la meningitis per *S pneumoniae* la més freqüent en adults, provocant més del 50% dels casos (1, 24). La malaltia pneumocòccica invasiva té dos pics d'incidència, en nens i en adults majors de 65 anys, amb un predomini al període hivernal coincidint amb major colonització nasofaríngia.

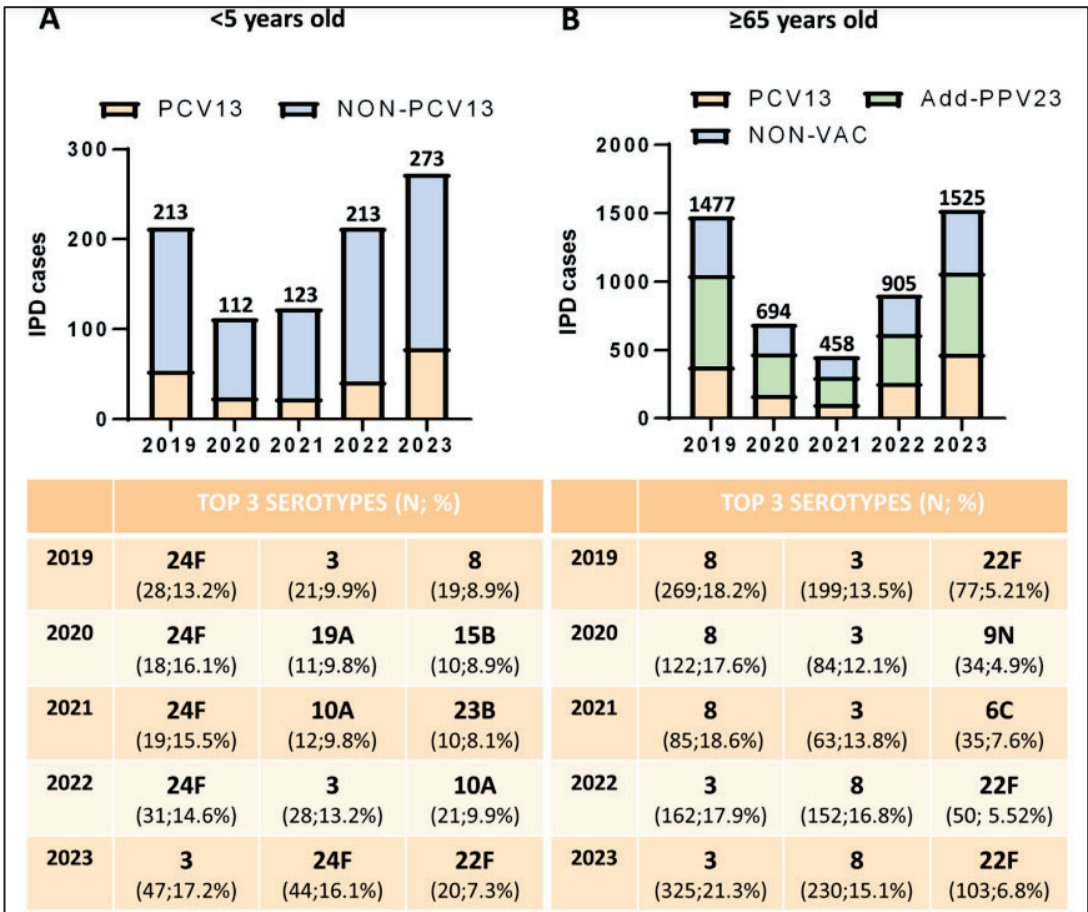
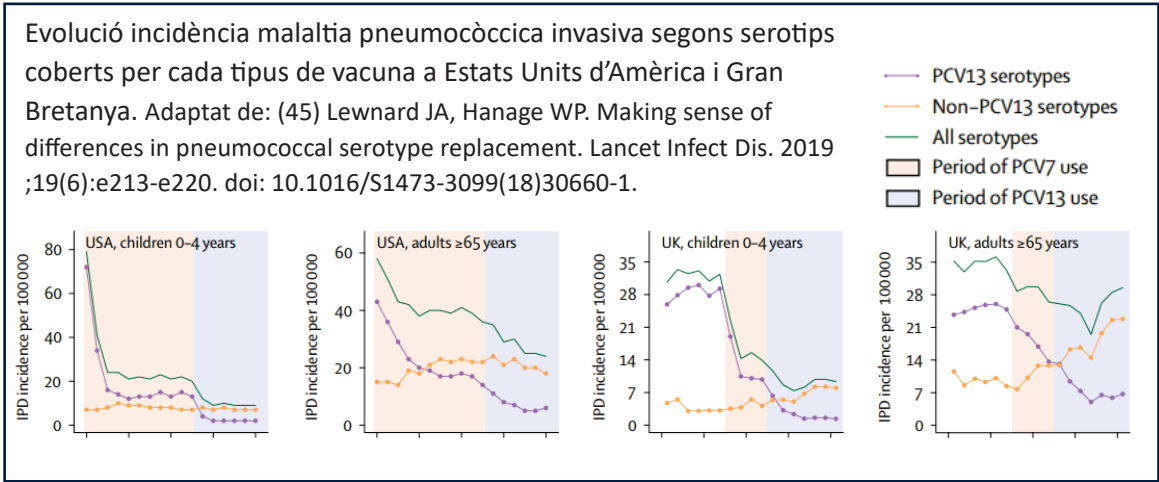


Incidència de malaltia pneumocòccica invasiva per cada 100.000 habitants a Europa en 2019

(44) European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease. Annual epidemiological report for 2018. ECDC [Internet]. Stockholm: ECDC. 2020 [December 2024]. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2018_IPD.pdf

La implementació de diferents vacunes ha conduït a un viratge en els serotips més prevalents en la malaltia pneumocòccica invasiva, en funció de l'efectivitat de protecció contra

certs serotips i del grau de vacunació en l'àmbit poblacional. Destaca, però, que hi ha diferències geogràfiques importants per motius no completament aclarits.

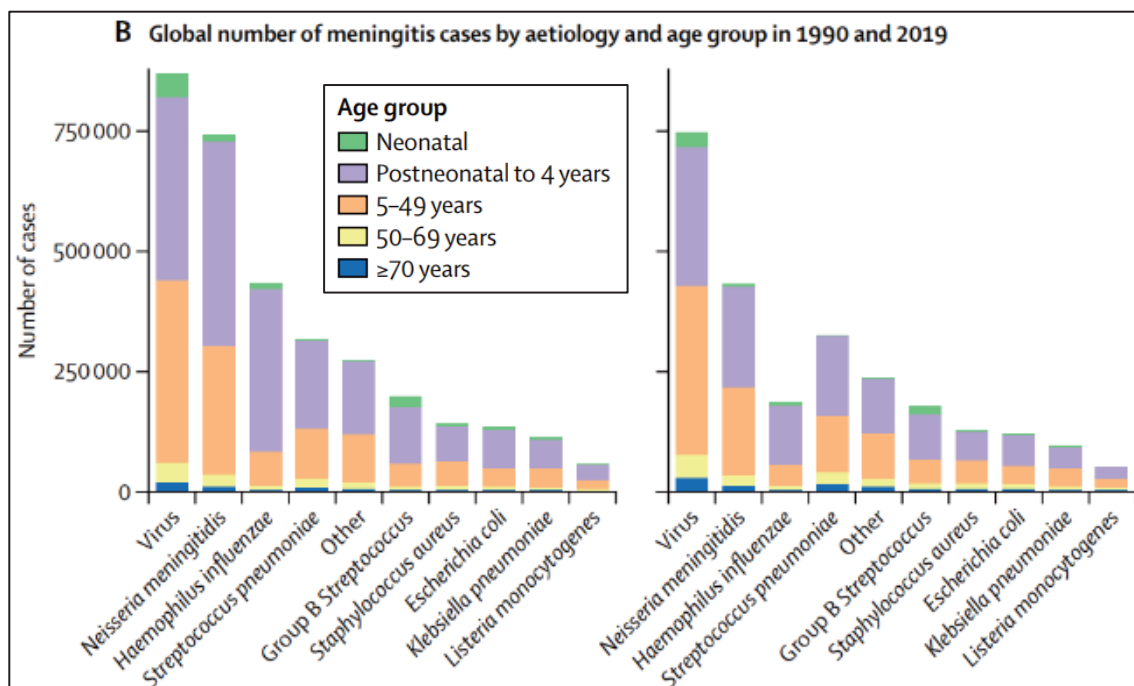


Evolució incidència de malaltia pneumocòccica invasiva segons serotips coberts a la vacuna els anys peri-pandèmia covid-19 (2019-2023)

(46) Pérez-García C, Sempere J, de Miguel S, Hita S, Úbeda A, Vidal EJ et al. Surveillance of invasive pneumococcal disease in Spain exploring the impact of the COVID-19 pandemic (2019-2023). *J Infect.* 2024;89(2):106204. doi: 10.1016/j.jinf.2024.106204.

Les mesures no farmacològiques implantades durant la pandèmia de la covid-19 també han impactat en la incidència de la malaltia pneumocòccica invasiva i la distribució dels serotips com es pot veure a la gràfica anterior.

Si bé és cert que, tots aquests esforços en la vacunació per la prevenció d'aquesta malaltia han disminuït la incidència de la malaltia pneumocòccica invasiva i la meningitis pneumocòccica, sobretot dels serotips inclosos en les vacunes, sembla que el descens global no es manté en el temps ni és igual en tots els països, tot esperant els efectes de la implementació de les darreres vacunes (36). Tal com es mostra en la gràfica següent, que compara la incidència de meningitis per etiologia de l'any 1990 i la de 2019, la meningitis per *S pneumoniae* amb prou feines ha disminuït.

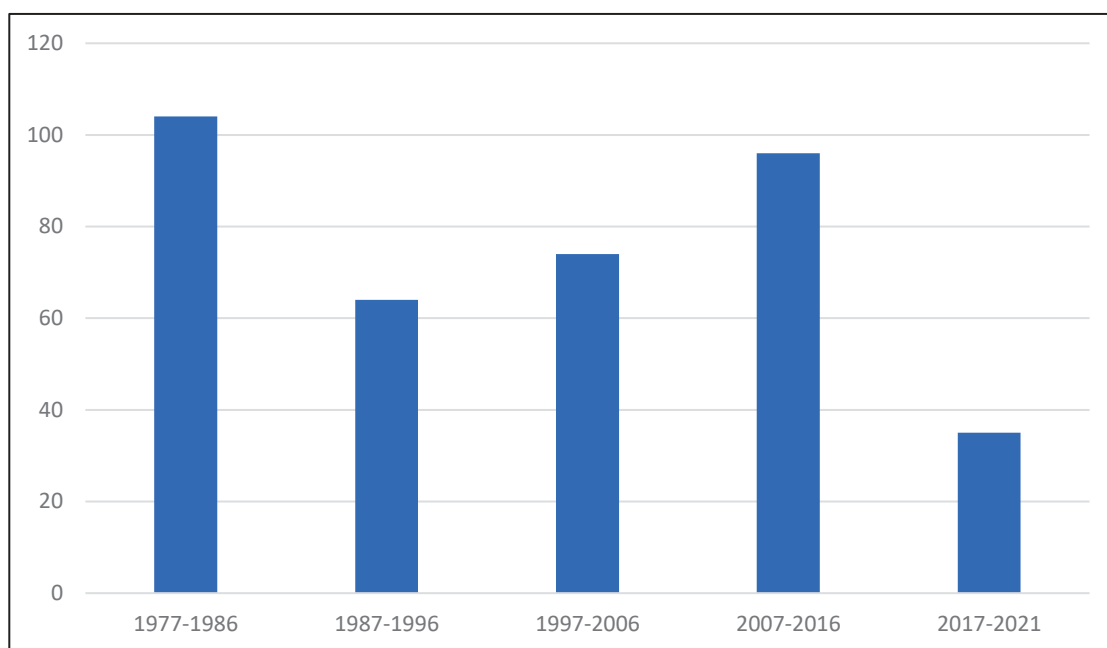


Incidència de casos de meningitis segons etiologia i grup d'edat comparant dos anys, el 1990 i el 2019

(23) GBD 2019 Meningitis Antimicrobial Resistance Collaborators. Global, regional, and national burden of meningitis and its aetiologies, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Neurol. 2023 Aug;22(8):685-711. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00195-3.

Tot i això, la meningitis pneumocòccica es pot considerar una malaltia poc freqüent. A més, la seva incidència presenta una variabilitat estocàstica, la qual cosa

dificulta enormement la realització d'estudis dins d'assajos clínics aleatoritzats de cara a millorar el tractament d'aquesta malaltia.



Nombre de casos de meningitis per *S pneumoniae* atesos a l'Hospital Universitari de Bellvitge des de 1977 a 2021. Dades pròpies.

Factors de risc

La meningitis pneumocòccica pot ocórrer en pacients immunocompetents i sans, però amb menys freqüència que en pacients amb altres factors de risc. Entre els principals factors de risc per malaltia invasiva per pneumococ hi ha l'edat (edats extremes: menys de 5 anys i més de 65 anys), la disfunció esplènica o l'esplenectomia, l'alteració de la immunitat tant humoral (sobretot de cèl·lules B, encara que també per afectació de les cèl·lules T) com innata (alteració del complement), la desnutrició, la diabetis, viure en condicions de sobreocupació d'espais, l'alcoholisme... (47,48).

Diagnòstic

Un cop diagnosticada la meningitis, la identificació de l'etiologia pneumocòccica es pot aconseguir per diferents mètodes amb les següents sensibilitats (en pacients sense haver rebut antibiòtic previ): visualització de microorganismes en forma de diplococs grampositius a la tinció de gram del LCR (90%), creixement al cultiu convencional ja sigui al LCR (87%) o a la sang (75%). També darrerament s'ha incorporat la detecció per antigen (59-100%) o proves moleculars al LCR (79-100%) tot i que no permeten realitzar antibiograma (48).

Tractament

El pilar del tractament de la meningitis bacteriana aguda pneumocòccica són els antibiòtics, que s'han d'iniciar tan aviat com sigui possible, ja que el seu endarreriment augmenta la mortalitat (49). Es recomana que el temps des de l'admissió a l'hospital fins a l'administració de l'antibiòtic sigui inferior a una hora, sempre que sigui possible.

Inicialment, el tractament recomanat era la penicil·lina. Amb l'aparició de soques de *S pneumoniae* amb sensibilitat disminuïda a penicil·lina a partir dels anys 70 i, posteriorment, també a cefalosporines, els antibiòtics que s'iniciïn de forma empírica haurien de tenir en compte l'epidemiologia local i cobrir la possibilitat d'aquestes soques resistents (1). No està clar quin és el millor tractament en aquests casos, tal com es detallarà més endavant.

El tractament dirigit s'ha d'ajustar segons sensibilitats i es recomana mantenir el tractament per a la meningitis d'aquesta etiologia durant 10-14 dies. No hi ha estudis específics per escurçar-ne la duració en adults, en canvi, sí en nens (50). En la nostra experiència 10 dies són suficients si no hi ha complicacions supurades, i és com s'han tractat la majoria de casos recollits en la nostra cohort. De moment no hi ha prou evidència per recomanar si és millor administrar els antibiòtics en perfusió contínua o bolus (1).

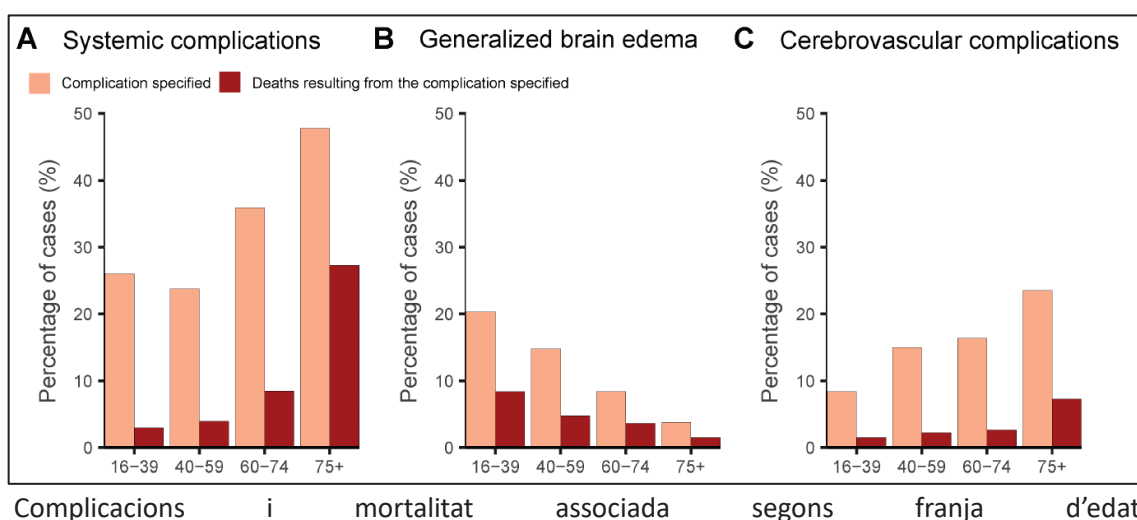
El tractament adjuvant, administrat abans o simultàniament amb l'antibiòtic, amb dexametasona també ha demostrat ser indispensable. L'administració d'antibiòtics betalactàmics efectius condueix a la lisi bacteriana provocant exposició de certs components de la paret cel·lular, que desencadenen una cascada inflamatòria que pot conduir a complicacions intracerebrals, amb un empitjorament clínic i a una mortalitat precoç. Els corticoides administrats precoçment redueixen la mortalitat gràcies a frenar aquesta cascada inflamatòria. La dosi recomanada és la utilitzada en l'assaig clínic de 2002 (10 mg cada 6 hores durant 96 h) (7).

Pel que fa a la resta de tractaments adjuvants, es mencionen a les darreres guies europees però no estan recomanats per falta d'evidència. En són un exemple les teràpies osmòtiques, que havien mostrat resultats contradictoris amb el glicerol, malgrat que una recent revisió conclou que podria protegir de la discapacitat neurològica i de la pèrdua d'audició, sense efecte en la mortalitat (33). Manquen estudis en forma d'assajos clínics amb el mannitol. Tampoc es recomana la profilaxi antiepilèptica per falta d'assajos clínics (1).

Complicacions

Les complicacions en la meningitis pneumocòccica són freqüents, tant les intracranials com les sistèmiques i condueixen a pitjor pronòstic (12). En els estudis més antics (9), previs a la introducció de la dexametasona adjuvant, es descriuen fins a un 74% de complicacions intracranials (crisis epilèptiques, complicacions arterials o venoses cerebrals, sagnats intracranials, edema cerebral difús, hidrocefàlia, pèrdua d'audició, etc.) i un 37% presentaven complicacions sistèmiques (xoc sèptic, insuficiència renal o respiratòria greu, CID). A més, la mortalitat era del 24% i menys de la meitat dels pacients presentaven bona recuperació (GOS=5).

En estudis posteriors, on es comparen dos grups segons l'ús de la dexametasona adjuvant de forma sistemàtica (2), s'observa que els pacients en tractament amb dexametasona presenten menys complicacions: a) sistèmiques: menys insuficiència cardiorespiratòria (28% vs. 41%) i b) neurològiques: menys crisis epilèptiques (15% vs. 23%) i menys alteracions neurològiques (19% vs. 25%). També es reporta una reducció de la mortalitat del 30 al 15%, tant per causa neurològica com sistèmica, i una millora de l'estat funcional assolint bona recuperació (GOS=5) en un 73% dels pacients (2). El tipus de complicacions més freqüent canvia segons l'edat del pacient.



Adaptat de: (2) Koelman DLH, Brouwer MC, Ter Horst L, Bijlsma MW, van der Ende A, van de Beek D. Pneumococcal Meningitis in Adults: A Prospective Nationwide Cohort Study Over a 20-year Period. Clin Infect Dis. 2022;74(4):657-667. doi: 10.1093/cid/ciab477

L'edema cerebral difús com a complicació de la meningitis es descrivia fins en un 28% dels casos a l'era predexametasona (9) i en menys percentatge en sèries posteriors 11-20% (2,12). Com podeu veure en la gràfica prèvia, afecta molt més els pacients més joves. El tractament d'aquesta complicació ha estat àmpliament estudiat sobretot en relació amb altres etiologies. Actualment, en el cas de ser causat per una meningitis bacteriana es recomana la dexametasona, sense que quedi clar si hi ha un benefici amb el tractament amb hipertònic o mannitol (51).

Mereixen també menció les col·leccions supurades intracranials, com poden ser els abscessos cerebrals intraparenquimatosos o encara més rarament en l'espai subdural o epidural. Els abscessos o empiemes estant descrits entre un 1 i un 2%, i si considerem també les àrees de cerebritis, com a pas previ a l'abscessificació, es descriuen en un 5-8% de casos (9, 12) i fins a un 77% dels pacients en un estudi postmortem (52).

De les complicacions cerebrovasculars, una complicació descrita, però poc estudiada abans de l'inici del tractament sistemàtic amb dexametasona, és la vasculitis cerebral, també coneguda com a vasculopatia cerebral. Es defineix com un dany vascular intracerebral que provoca múltiples infarts o hemorràgies a diferents territoris vasculars o amb diferents estadis evolutius. Aquesta complicació presenta una incidència actual molt variable segons les sèries 1.7-24% (2, 9, 15-17) i està associada a un mal pronòstic. Es desconeix si pot tenir relació amb el tractament amb la dexametasona o si aquest canvi en la incidència es deu a la millora de les tècniques d'imatge que permeten el diagnòstic sense necessitat de biòpsia o autòpsia. Malgrat no conèixer completament l'etiopatogènia d'aquesta complicació, el tractament emprat en la seva aparició solen ser corticoides.

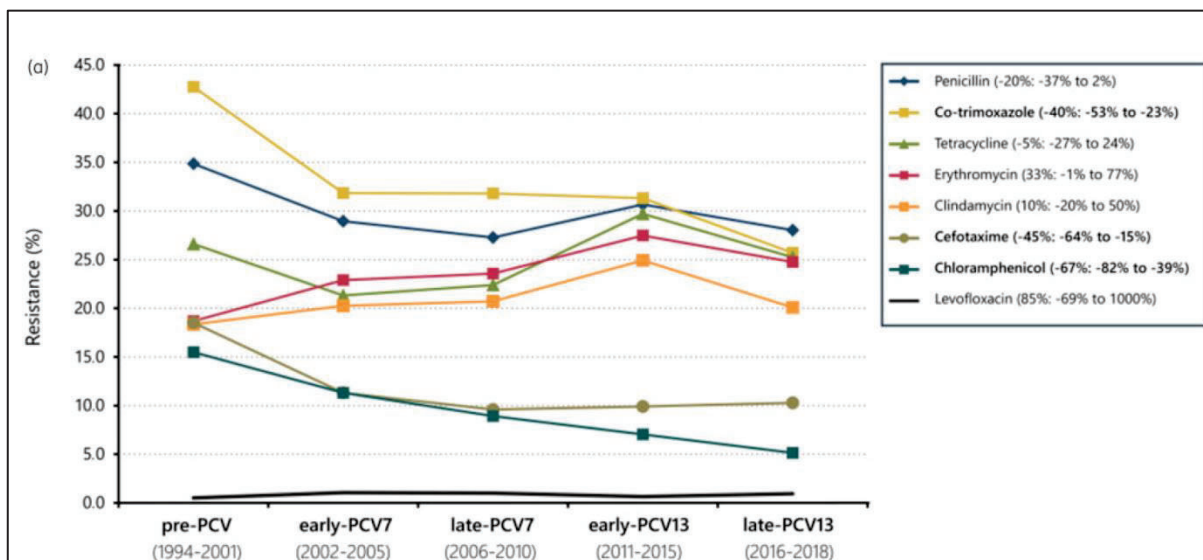
c. ELS REPTES EN EL TRACTAMENT DE LES MENINGITIS PNEUMOCÒCQUES

Després de recopilar l'evidència actual sobre les meningitis, i concretament la meningitis pneumocòccica, ens centrarem en quatre temes que encara són un repte en el tractament de la meningitis pneumocòccica i que intentarem abordar amb els estudis inclosos en aquesta tesi.

La resistència antibiòtica

A partir de la dècada dels 70, es van començar a aïllar soques de *S pneumoniae* resistents a la penicil·lina, amb múltiples fracassos terapèutics documentats (53). Les soques resistents a penicil·lines es van estendre a tot el món, arribant pràcticament a un 40% dels pneumococs aïllats en malaltia pneumocòccica invasiva a Espanya a finals dels anys 90 amb descens posterior fins al 22% el 2008 (54). Aquestes soques tenien també resistència a altres antibiòtics utilitzats en aquell moment (cotrimoxazol, cloramfenicol...) i podien tenir o no resistència a les cefalosporines de tercera generació (com la ceftriaxona o cefotaxima). L'aparició d'aquestes soques es va atribuir en part a l'augment de consum de betalactàmics i a la selecció de soques (54).

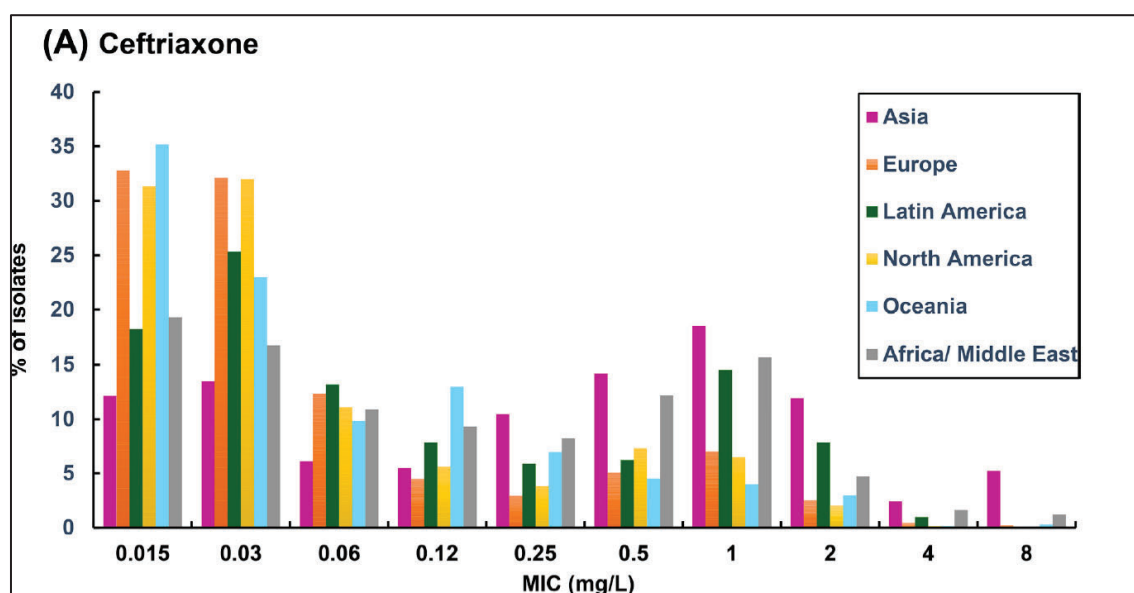
Concretament, les dades publicades de la malaltia pneumocòccica invasiva del nostre centre, l'Hospital Universitari de Bellvitge, mostren un descens de la resistència a penicil·lina del 35 al 28% i a la cefotaxima del 19 al 10% del 1994 al 2018 com es pot veure en la següent gràfica.



Evolució de les resistències a les soques de *S pneumoniae* aïllades en malaltia pneumocòccica invasiva a l'Hospital Universitari de Bellvitge. Adaptat de: (55) Càmara J, Grau I, González-Díaz A, Tubau F, Calatayud L, Cubero M et al. A historical perspective of MDR invasive pneumococcal disease in Spanish adults. J Antimicrob Chemother. 2021;76(2):507-515. doi: 10.1093/jac/dkaa465.

Segons les definicions actuals de l'EUCAST, si es tracta d'un aïllament en una meningitis (56), una soca es considera resistent a la penicil·lina si CMI > 0.06 mg/L i resistent a cefotaxima si CMI > 0.5 mg/L. Tot i així, a escala mundial, l'aparició de soques de *S pneumoniae* altament o verdaderament resistents a cefotaxima, és a dir, amb CMI > 2, és molt escassa. En canvi, sí que hi ha soques amb susceptibilitat reduïda amb CMI de 1 i 2, també presents en el nostre medi (54).

En un dels darrers estudis dels programes de vigilància a escala mundial, es confirma l'escassa presència de pneumococs amb CMI >2, amb només alguns casos a Àsia (57).



Percentatge d'aïllaments d'*Streptococcus pneumoniae* de cada continent segons sensibilitat a ceftriaxona (entre 2016-2021).

Adaptat de: (57) Wang JL, Lai CC, Ko WC, Hsueh PR. Global trends in non-susceptibility rates of *Streptococcus pneumoniae* isolates to ceftriaxone: Data from the antimicrobial testing leadership and surveillance (ATLAS) programme, 2016-21. *Int J Antimicrob Agents*. 2024;63(2):107072. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.107072.

L'aparició de resistències i la constatació de fracassos terapèutics amb la penicil·lina (58) obligava a replantejar el tractament empíric i dirigit de la meningitis pneumocòccica. S'han avaluat diversos tractaments, tot i que amb pocs estudis clínics. Per exemple, el fracàs de la vancomicina en monoteràpia va ser documentat (59) i atribuït als nivells erràtics aconseguits de vancomicina al LCR, en part degut a l'efecte de

la dexametasona (60). La majoria d'estudis s'han fet a en l'àmbit experimental, provant diversos tractaments com la rifampicina amb vancomicina (61), la ceftriaxona combinada amb vancomicina o amb rifampicina (5, 62), la fosfomicina sola o combinada amb vancomicina o ceftriaxona (63), la daptomicina (64)...

A les guies europees (1) es recomana afegir vancomicina o rifampicina al tractament empíric amb ceftriaxona o cefotaxima a dosis meníngies habituals (4 g/dia i 200 mg/kg/dia respectivament), basant-se només en els resultats de sinergia dels estudis amb models animals (5). Les mateixes guies del 2016 recomanen el tractament dirigit amb ceftriaxona o cefotaxima a aquestes dosis si la CMI <2 mg/L i, si la CMI és 2 mg/L o més, afegir vancomicina o rifampicina o la combinació de vancomicina més rifampicina (1). No es tenen en compte els casos descrits de fracàs amb aquest tractament en soques amb CMI intermèdies (3,4) ni l'evidència que altes dosis de cefotaxima (300 mg/kg/dia) podrien ser una alternativa per tractar *S pneumoniae* amb una CMI de fins a 2 mg/L (4).

En canvi, les guies franceses del 2009 (65), basades en la mateixa evidència, sí que recomanen cefalosporines a dosis altes - cefotaxima (300 mg/kg/dia) o ceftriaxona (100 mg/kg/dia) - com a tractament empíric de la meningitis pneumocòccica descartant la necessitat d'afegir vancomicina.

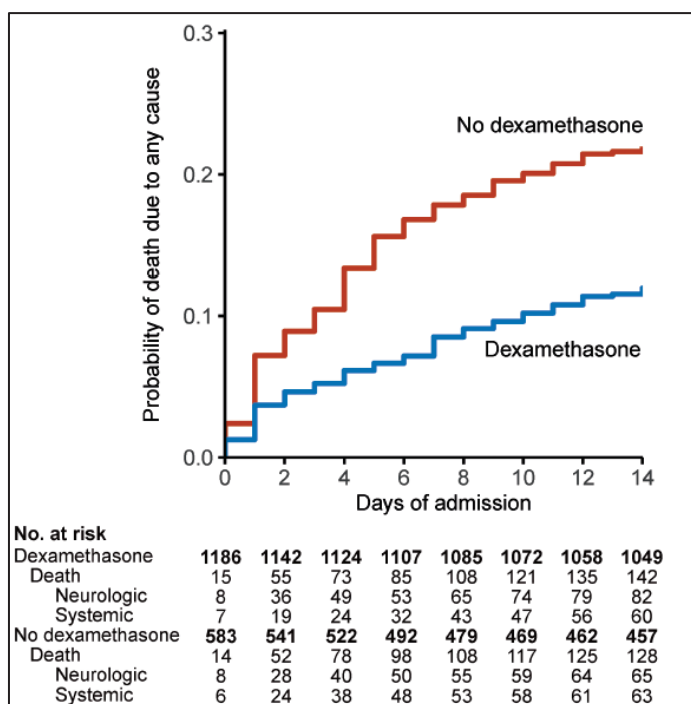
La corticoteràpia adjuvant

Un altre dels reptes actuals és definir la dosi necessària de corticoides adjuvants. Com s'ha descrit anteriorment, gràcies als antibiòtics es va poder curar una malaltia que prèviament tenia pràcticament un 100% de mortalitat. Però, malgrat l'antibiòtic adequat, els pacients seguien presentant alta mortalitat amb un empitjorament precoç després de l'administració de l'antibiòtic. Aquest efecte es devia a l'exposició de certes parts de la paret cel·lular amb la lisi bacteriana provocada pels betalactàmics, la qual conduïa a una cascada inflammatòria que provocava empitjorament clínic i fins i tot la mort (6).

Per controlar aquest efecte col·lateral es va estudiar l'ús d'antiinflamatoris potents, com els corticoides.

L'administració prèvia d'aquests corticoides, abans de l'antibiòtic, va demostrar ser beneficiosa en un assaig clínic aleatoritzat el 2002 (7), reduint la mortalitat del 34 al 14% en les meningitis d'etiologia pneumocòccica. Les diferències no van ser significatives en les meningitis per altres etiologies. En aquest assaig es va testar únicament l'ús de dexametasona a dosis altes amb una pauta de 10 mg cada 6 h durant 96h (4 dies).

Estudis de cohorts posteriors, han abonat aquestes troballes amb disminució de la mortalitat del 30 al 15% (2). Fins ara, no hi ha estudis publicats que comparin diferents dosis de corticoteràpia, tot i que en alguns assajos clínics més antics en pacients pediàtrics (8), s'havien provat pautes més curtes (dexametasona 0.4 mg/kg/12 h durant 2 dies).



Mortalitat per qualsevol causa comparant el grup de la cohort que va rebre tractament sistemàtic amb dexametasona i el grup que no.

Adaptat de: (2) Koelman DLH, Brouwer MC, Ter Horst L, Bijlsma MW, van der Ende A, van de Beek D. Pneumococcal Meningitis in Adults: A Prospective Nationwide Cohort Study Over a 20-year Period. Clin Infect Dis. 2022;74(4):657-667. doi: 10.1093/cid/ciab477

També es creu que l'administració de corticoides ha de ser prèvia o simultània a l'antibiòtic - a l'assaig clínic (7) s'administrava 15-20 minuts abans que l'antibiòtic - sense una certesa de fins quan continua sent beneficiosa la seva administració en la pràctica clínica, en cas de no haver-ho fet de forma inicial. A les guies europees (1) s'ha assumit, com a període raonable per poder administrar els corticoides des de l'administració de l'antibiòtic, un interval de 4 hores post antibiòtic, encara que aquesta recomanació no està basada en estudis específics sinó que es basa en un consens entre experts.

Al nostre centre, la dexametasona es va començar a utilitzar de forma sistemàtica molts anys abans del 2002, concretament el 1987. Anteriorment, la dexametasona era utilitzada com a mesura desesperada un cop ja apareixia el deteriorament clínic postadministració de betalactàmic, sense gaire èxit. Arrel de diversos casos tràgics de meningitis pneumocòcciques amb empitjorament clar postadministració d'antibiòtic, que no van poder ser rescatats amb l'administració de corticoides posterior, es va implantar un protocol de cara a intentar evitar aquesta mortalitat precoç. El protocol incloïa l'administració de dexametasona 12 mg en bolus, abans o simultàniament a l'administració d'antibiòtic, seguit de 4 mg cada 6 hores

endovenós durant 48 hores, mannitol dosi única de 0.5-1 mg/kg si el pacient no presentava contraindicació i profilaxis antiepilèptica amb fenitoïna si no hi havia alteracions electrocardiogràfiques. Amb aquestes mesures de forma conjunta es va aconseguir una reducció de la mortalitat molt important, tal com es mostra en el segon estudi de la tesi (66). Davant de resultats molt similars als de l'assaig clínic publicat a posteriori, es va decidir mantenir la pauta utilitzada al centre i no canviar a les recomanacions pel que fa a la dosificació de corticoides.

Les complicacions

A més de tot el que s'ha esmentat anteriorment, entre altres grans reptes en el tractament d'aquesta malaltia hi ha com evitar o prevenir les complicacions, permetent, no només una reducció de la mortalitat, sinó també de la morbiditat entre els supervivents i de l'estada hospitalària.

Les crisis epilèptiques

Concretament, les crisis epilèptiques agudes són una complicació neurològica freqüent en les meningitis pneumocòcciques apareixent en un 26-30% dels pacients (2, 9). La infecció al sistema nerviós central provoca una cascada inflamatòria que incrementa l'excitabilitat neuronal, podent conduir a crisis epilèptiques. L'aparició de lesions corticals com a complicació de la meningitis bacteriana, com ara abscessos o infarts cerebrals, també podria contribuir a l'aparició de les crisis epilèptiques (30,10), tal com succeeix, també, en l'afectació cortical per altres patologies (67).

La majoria d'aquestes crisis són generalitzades o focals secundàriament generalitzades i apareixen sobretot les primeres 24 hores (30). Això fa que una part d'aquestes crisis les pateixin els pacients abans del diagnòstic de meningitis (a domicili, durant el trasllat, o just en arribar a Urgències), i només la resta, les que pateixen un cop conegut el diagnòstic, es podrien considerar crisis potencialment evitables, per exemple, amb tractament profilàctic. En una cohort holandesa recent (2) es descriu un 9% de casos de crisis epilèptiques abans del diagnòstic, però també l'aparició d'un 18% de crisis epilèptiques durant l'estada hospitalària.

L'impacte pronòstic de l'aparició de les crisis epilèptiques, malgrat que solen provocar una afectació generalitzada amb baix nivell de consciència, queda controvertit a la literatura. Certs estudis (9-11) indiquen una associació amb pitjor pronòstic, mentre que altres no han aconseguit demostrar aquesta associació (12).

El tractament adjuvant amb dexametasona ja disminueix per si sol l'aparició de crisis epilèptiques entre un 7-8% (2,7). Malgrat que s'ha plantejat la possibilitat de la profilaxi antiepilèptica i, fins i tot, en alguns centres s'havia incorporat de forma sistemàtica (68) en la meningitis bacteriana aguda pneumocòccica, fins al moment, no hi ha cap assaig clínic ni estudis publicats que avaluïn específicament la profilaxi antiepilèptica. Per aquest motiu, les guies europees (1) no es posicionen a favor de l'ús rutinari de profilaxi antiepilèptica, sinó que recomanen la realització de més estudis al respecte.

En referència als fàrmacs antiepilèptics utilitzats en l'àmbit profilàctic, clàssicament s'havia utilitzat la fenitoïna perquè bloquejava ràpidament els canals de sodi amb un efecte immediat, es podia administrar per via endovenosa i no disminuïa el nivell de consciència. Actualment, però, disposem de nous antiepilèptics més segurs pel que fa a efectes adversos cardíacs i sense necessitat de monitoratge de nivells.

El 2010 des del nostre centre es va liderar un assaig clínic aleatoritzat multicèntric que incloïa 11 centres espanyols, on es pretenia avaluar la profilaxi antiepilèptica amb fenitoïna en pacients majors de 50 anys amb meningitis pneumocòccica. Malauradament l'estudi no es va poder completar a causa d'un baix ritme de reclutament que impedia arribar a la mostra necessària (només es van aleatoritzar 24 pacients en dos anys), tal com es mostra al registre d'assajos clínics (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT01478035>).

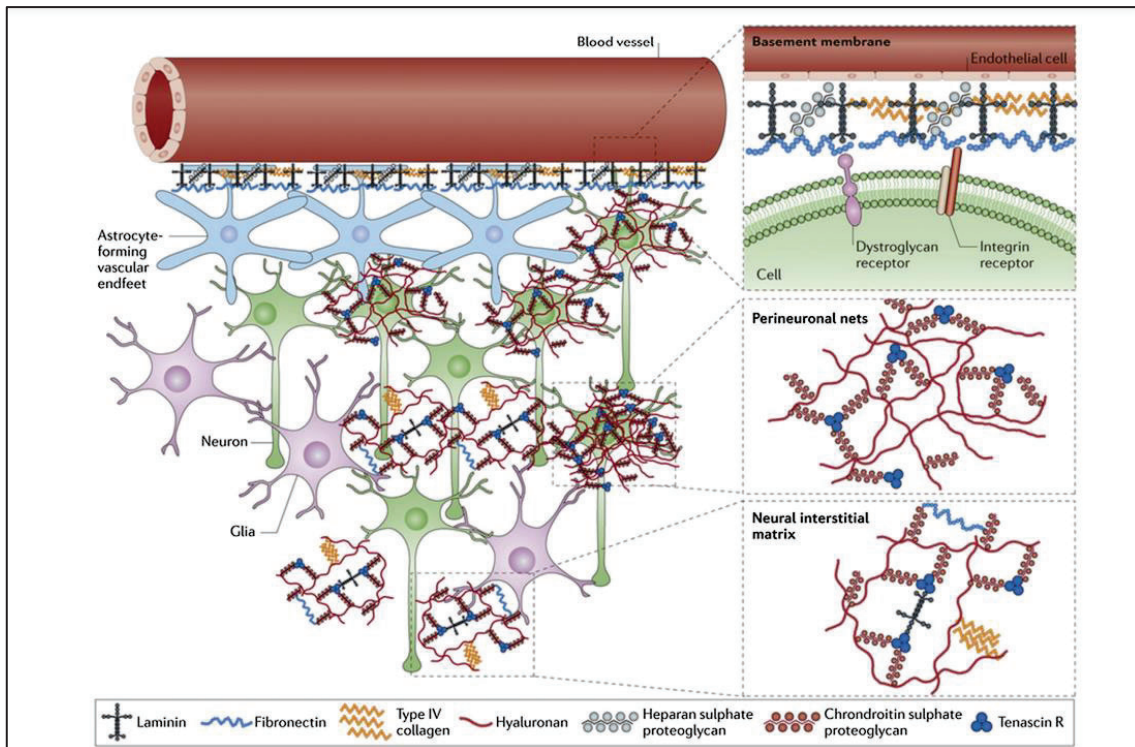
La vasculitis cerebral

Aquesta complicació, com hem descrit anteriorment, cada cop s'identifica en un major nombre de pacients en les sèries més recents. El dany vascular sembla que és un mecanisme clau en la patogènia de la meningitis pneumocòccica i les complicacions cerebrovasculars són més freqüents en les meningitis pneumocòcciques (29.4%) que en les meningitis per altres etiologies (69).

La vasculitis cerebral, ara ja definida amb empitjorament neurològic i proves d'imatge compatibles i sense necessitat de biòpsia, està associada a mal pronòstic: increment de l'estada hospitalària, major necessitat d'ingrés a UCI i pitjor recuperació, amb dos terços dels pacients amb GOS<5 a l'alta (17). Aquesta temuda complicació apareix entre 4 i 27 dies després de l'ingrés (17), i hi ha múltiples publicacions que es refereixen a una vasculitis cerebral retardada i relacionen l'empitjorament a una possible suspensió dels corticoides, com si es tractés d'un possible efecte rebot (70-73). La suma d'aquests casos i la troballa de més incidència de vasculitis cerebrals en alguns estudis de cohorts (74) en pacients tractats amb dexametasona, tot i que no s'ha reproduït en altres estudis (16,17), ha fet que certs autors suggereixin la hipòtesi que un tractament amb un descens més lent i progressiu de la corticoteràpia podria disminuir la incidència d'aquesta complicació (2). En canvi, també hi ha una altra hipòtesi contrària, que és que dosis més baixes i menys prolongades de corticoteràpia puguin evitar aquesta complicació, com en l'estudi on presenten menor incidència de vasculitis cerebral els pacients tractats amb la pauta de corticoides a dosis baixa del nostre centre (17).

Sigui com sigui, comprendre l'etiopatogènia d'aquesta malaltia ens podria guiar en la seva prevenció, així com preveure quin pacient pot presentar aquesta complicació, ens permetria personalitzar el tractament.

La matriu extracel·lular és aquesta xarxa o matriu formada per múltiples components i que rodeja i sosté les cèl·lules, donant forma als teixits.



Representació de la matriu extracel·lular. Adaptat de : (75) Rosenberg GA, Chapter 61 - Matrix Metalloproteinases and Extracellular Matrix in the Central Nervous System, Primer on Cerebrovascular Diseases. 2nd Edition. USA. Academic Press; 2017.

Algunes metal·loproteases de la matriu extracel·lular (MMPs) estan implicades en la patogènia del dany cerebral en la meningitis bacteriana. De fet, els nivells de certes metal·loproteases al LCR, en concret MMP-2, MMP-9 i el seu antagonista TIMP-1, han estat relacionats amb la inflamació i el trencament de la barrera hematoencefàlica conduint al desenvolupament de la vasculitis cerebral i a pitjor pronòstic neurològic (18,19).

Per altra banda, es coneix que la invasivitat i gravetat de la malaltia pneumocòccica està determinada per certes característiques microbiològiques, com ara certs serotips o factors de virulència, sumades a les característiques de l'hoste (76,77). Però fins on nosaltres sabem, no hi ha publicacions que explorin la possible relació entre les característiques microbiològiques del *S pneumoniae* i el desenvolupament de la vasculitis cerebral.

HIPÒTESIS

- 1- El tractament amb dosis molt altes de cefotaxima (300 mg/kg/dia), tant empíric com dirigit, per meningitis per *S pneumoniae* resistents a cefalosporines fins a una CMI de 2 mg/L, és eficaç.
- 2- La teràpia adjuvant amb corticoteràpia utilitzant dexametasona a dosis baixes (12 mg inicials, seguit de 4 mg/6 hores durant 48 hores) disminueix les complicacions i mortalitat de les meningitis pneumocòcciques.
- 3- La profilaxi anticomicial adjuvant evita l'aparició de crisis epilèptiques agudes i millora el pronòstic i la morbiditat de les meningitis pneumocòcciques.
- 4- Certs nivells de metal·loproteases al líquid cefalorraquidi o certes característiques microbiològiques podrien ser marcadors del desenvolupament de la vasculitis cerebral com a complicació de les meningitis pneumocòcciques.

OBJECTIUS

Definim 4 objectius que corresponen a cada un dels estudis presentats a la tesi:

- 1- Avaluar l'evolució dels casos de meningitis deguts a *S pneumoniae* resistent a penicil·lina i/o cefalosporines segons diferents pautes antibiòtiques i comparar l'efectivitat pel que fa a curació, recaiguda i mortalitat.
- 2- Avaluar l'impacte en l'evolució de les meningitis pneumocòcciques pel que fa a disminució de morbiditat i mortalitat de la teràpia adjuvant amb dexametasona reduïda de 12 mg en bolus i 4 mg cada 6 hores durant 48 hores.
- 3- Avaluar l'efectivitat de la profilaxi anticomicial en les meningitis pneumocòcciques pel que fa a la prevenció de les crisis epilèptiques agudes i el seu impacte en seqüeles i mortalitat.
- 4- Avaluar els nivells de diferents metal·loproteases al líquid cefalorraquidi de la punció lumbar diagnòstica de meningitis pneumocòccica i les característiques de les soques de *S pneumoniae* i la seva relació amb l'aparició de complicació en forma de vasculitis cerebral.

MATERIAL, MÈTODES I RESULTATS

**“Penicillin-and Cephalosporin-Resistant Pneumococcal Meningitis:
Treatment in the Real World and in Guidelines”.**

Carmen Cabellos, **Lluïsa Guillem**, Ivan Pelegrín, Fe Tubau, Carmen Ardanuy, Francesc
Gudiol, Javier Ariza, Pedro F Viladrich.

Antimicrobial Agents and Chemotherapy,
2022 Dec 20;66(12):e0082022.

<https://doi.org/10.1128/aac.00820-22>

2022: Factor d'impacte 4.9 i quartil Q1

Meningitis per pneumococ resistant a penicil·lines i cefalosporines: tractament en la vida real i a les guies

Introducció

Els anys 70 van aparèixer els primers casos de meningitis per *S pneumoniae* resistant a penicil·lines (CMI >0.06 mg/L) i a les cefalosporines (CMI >0.5 mg/L). Aquestes soques van arribar a representar entre un 20-50% dels casos de meningitis pneumocòcciques. Això va provocar fracassos del tractament empíric i dirigit, inicialment amb penicil·lines i després amb cefalosporines de tercera generació a dosis menínigies estàndards (CRO 4 g/dia, CTX 150-200 mg/kg/dia). Malgrat això, en les darreres guies europees (1), les cefalosporines de tercera generació a dosis menínigies estàndards continuen sent la recomanació de tractament empíric i dirigit si la CMI <2 mg/L, afegint vancomicina o canviant a vancomicina i rifampicina si CMI ≥ a 2 mg/L.

Resultats

Vam analitzar 339 episodis de meningitis pneumocòccica del període 1977 a 2018, dels quals 93 eren per *S pneumoniae* resistant a penicil·lina i 35 resistant a cefalosporines (CMI màxima de 2 mg/L). La mortalitat global va ser del 12% en el període amb ús de dexametasona adjuvant i similar entre els casos susceptibles i resistents. La cefotaxima a dosis altes (300 mg/kg/dia) no va experimentar fracassos terapèutics i va permetre la curació de fins a 6 casos amb CMI de 2 mg/L. També va permetre rescatar 4 casos amb resistència a les cefalosporines que havien recaigut i van ser tractats inicialment amb ceftriaxona 4 g/dia, però presentaven una CMI d'1 o 2 mg/L, o amb vancomicina que no presentava nivells adequats en sang, amb rifampicina o sense.

Conclusió

La cefotaxima a dosis altes és un bon tractament empíric en zones amb alta prevalença de resistència a penicil·lina i cefalosporines fins a CMI de 2 mg/L. També és un bon tractament dirigit per *S pneumoniae* amb una CMI > 0.5 mg/L i ≤ a 2 mg/L.



Penicillin- and Cephalosporin-Resistant Pneumococcal Meningitis: Treatment in the Real World and in Guidelines

Carmen Cabellos,^{a,b,c} Lluïsa Guillem,^{a,b,c} Ivan Pelegrin,^{a,b,c} Fe Tubau,^{d,e,f} Carmen Ardanuy,^{d,e,f} F. Gudiol,^{a,b,c} J. Ariza,^{a,b,c} Pedro F. Viladrich^{a,b,c}

^aInfectious Diseases Department, Hospital Universitari Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Spain

^bCentro de Investigación Biomédica de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), ISCIII, Madrid, Spain

^cDepartament de Ciències Clíniques, University of Barcelona, Barcelona, Spain

^dMicrobiology Department, Hospital Universitari Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Spain

^eCIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERes), ISCIII, Madrid, Spain

^fDepartment of Pathology and Experimental Therapeutics, University of Barcelona, Barcelona, Spain

ABSTRACT To report on the therapy used for penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis, we conducted an observational cohort study of patients admitted to our hospital with pneumococcal meningitis between 1977 and 2018. According to the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) recommendations, we defined pneumococci as susceptible and resistant to penicillin with MIC values of ≤ 0.06 mg/L and > 0.06 mg/L, respectively; the corresponding values for cefotaxime (CTX) were ≤ 0.5 mg/L and > 0.5 mg/L. We treated 363 episodes of pneumococcal meningitis during the study period. Of these, 24 had no viable strain, leaving 339 episodes with a known MIC for inclusion. Penicillin-susceptible strains accounted for 246 episodes (73%), penicillin-resistant strains for 93 (27%), CTX susceptible for 58, and CTX resistant for 35. Nine patients failed or relapsed and 69 died (20%), of whom 22% were among susceptible cases and 17% were among resistant cases. During the dexamethasone period, mortality was equal (12%) in both susceptible and resistant cases. High-dose CTX (300 mg/Kg/day) helped to treat failed or relapsed cases and protected against failure when used as empirical therapy ($P = 0.02$), even in CTX-resistant cases. High-dose CTX is a good empirical therapy option for pneumococcal meningitis in the presence of a high prevalence of penicillin and cephalosporin resistance, effectively treating pneumococcal strains with MICs up to 2 mg/L for either penicillin or CTX.

KEYWORDS antibiotic resistance, cefotaxime, ceftriaxone, bacterial meningitis

Streptococcus pneumoniae remains one of the most feared causes of bacterial meningitis, historically showing the highest morbidity and mortality among community-acquired cases and still presenting as the most frequent cause in Europe (1, 2). Treating bacterial meningitis has become even more difficult since penicillin-resistant strains arose as causes of meningitis in the late 1970s (3, 4), with many case reports or case series in the 1980s and 1990s reporting treatment failures. Crucially, these strains were also resistant to antibiotics such as cotrimoxazole, tetracycline, and chloramphenicol (5–9) and may be fully susceptible, intermediate, or resistant to third-generation cephalosporins and other beta-lactams (8). The numbers differed by country and geography, and although the causes are not clear-cut, the overuse of beta-lactam antibiotics and the spread of efficient strains have been widely invoked as major contributors (10–16).

Penicillin-resistant pneumococci represent a major threat in terms of both antimicrobial resistance and global public health (17, 18). In Spain, the number of resistant cases had grown to almost 40% of pneumococcal meningitis cases by 1997 (11), with similar growth seen in many other countries (10, 13–15). After confirming penicillin

Copyright © 2022 American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Address correspondence to Carmen Cabellos, ccabellos@bellvitgehospital.cat, or Lluïsa Guillem, lui.gui.ti@gmail.com.

The authors declare a conflict of interest. C.A. has participated as scientific advisor of Pfizer and MSD, and has received research funding from MSD, unrelated to the present study. All other authors declare no conflicts of interest.

Received 15 June 2022

Returned for modification 31 July 2022

Accepted 4 October 2022

Published 3 November 2022

failure (5), we have several therapeutic options based on research, recommendations, and clinical assumptions (19–25). Failure has also been reported with standard meningeal doses of third-generation cephalosporins (9, 21). However, clinical trials are difficult to perform due to the low number of cases and dramatic disease course of pneumococcal meningitis, resulting in limited evidence-based knowledge about how to treat penicillin- and cephalosporin-resistant disease. Animal models have shed some light (26–34), with guidelines for bacterial meningitis often relying on results from these studies or expert opinion (35, 36). Current European guidelines recommend standard meningeal doses of a third-generation cephalosporin to treat cephalosporin-resistant strains.

Given our near 40-year experience treating penicillin-resistant pneumococcal meningitis, we sought to report on the outcomes of therapy for penicillin- and/or cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis in a real-world setting.

RESULTS

Clinical and laboratory characteristics. Between 1977 and 2018, we attended 363 episodes of pneumococcal meningitis, of which 24 were diagnosed by means without viable strain (pneumococcal antigen, Gram stain, or the strain was not available for MIC determination), leaving 339 episodes with known susceptibility data. Among these episodes, 246 (73%) were due to susceptible strains and 93 (27%) were due to resistant strains. Data on vaccination status prior to the episode are available from 2004 to 2018, corresponding to 128 episodes. Forty-one (32%) had a pneumococcal vaccine previous to the meningitis episode, and it was the pneumococcal polysaccharide vaccine (Pneumovax 23) in all cases.

Fig. 1 and 2 summarize the evolution over time. Tables 1 to 3 summarize the demographic characteristics, infection source, clinical and laboratory data, therapy and evolution, and comparison of penicillin-susceptible and penicillin-resistant cases. The groups had no major differences. However, cases due to resistant strains were associated with higher prehospital antibiotic use and lower cerebrospinal fluid (CSF) culture positivity, were more common in cases with solid or hematological neoplasm or with immunodeficiency, and were less often associated with posttherapy seizures and the need for antiseizure therapy. Clinical characteristics were similar on admission, with 9.8% presenting with shock, 34% having a Glasgow coma scale score ≤ 8 , and 13% presenting with seizures before therapy. Patients with cefotaxime (CTX)-resistant strains had fewer seizures after therapy despite groups receiving antiseizure prophylaxis in the same proportions. Blood cultures were positive in 79% of episodes, again without differences between groups.

Since 1987, 220 cases (65%) received corticosteroids and 54% received antiseizure prophylaxis. Sequelae developed in 21% of cases, with hearing loss the most frequent. Overall, 69/339 patients (20%) died, with neurological causes being more frequent than systemic. Resistance to penicillin or a third-generation cephalosporin was unrelated to mortality (P values of 0.344 and 0.742, respectively). Strains with a penicillin MIC > 1 mg/L or resistance to a third-generation cephalosporin were associated with therapeutic failure (P values of 0.001 and 0.009, respectively).

Microbiological characteristics. The penicillin MICs were 0.03 mg/L for 173 strains, 0.06 mg/L for 73 strains, 0.12 mg/L for 12 strains, 0.25 mg/L for 12 strains, 0.5 mg/L for 17 strains, 1 mg/L for 13 strains, 2 mg/L for 29 strains, and 4 mg/L for 10 strains. In total, 35 strains were resistant to a third-generation cephalosporin (MICs of 1 mg/L for 29 strains and 2 mg/L for six strains), but none were both resistant to a third-generation cephalosporin and susceptible to penicillin.

The capsular type could be determined in 241 cases. Nevertheless, for some isolates collected before 1990, only serogroup data were available. Overall, serotype 3 was most frequent with 25 isolates, followed by serotype 8 ($n = 16$), 9V ($n = 14$), 19A ($n = 11$), 10A ($n = 9$), 23F ($n = 9$), 14, 18C, and 24F and 6B ($n = 8$, each). Among penicillin resistant strains (MIC > 0.06 mg/L) serotypes 9V ($n = 14$), 14, 19A, 23F, and 6B ($n = 7$, each) were the most frequent. Furthermore, these five serotypes were also associated

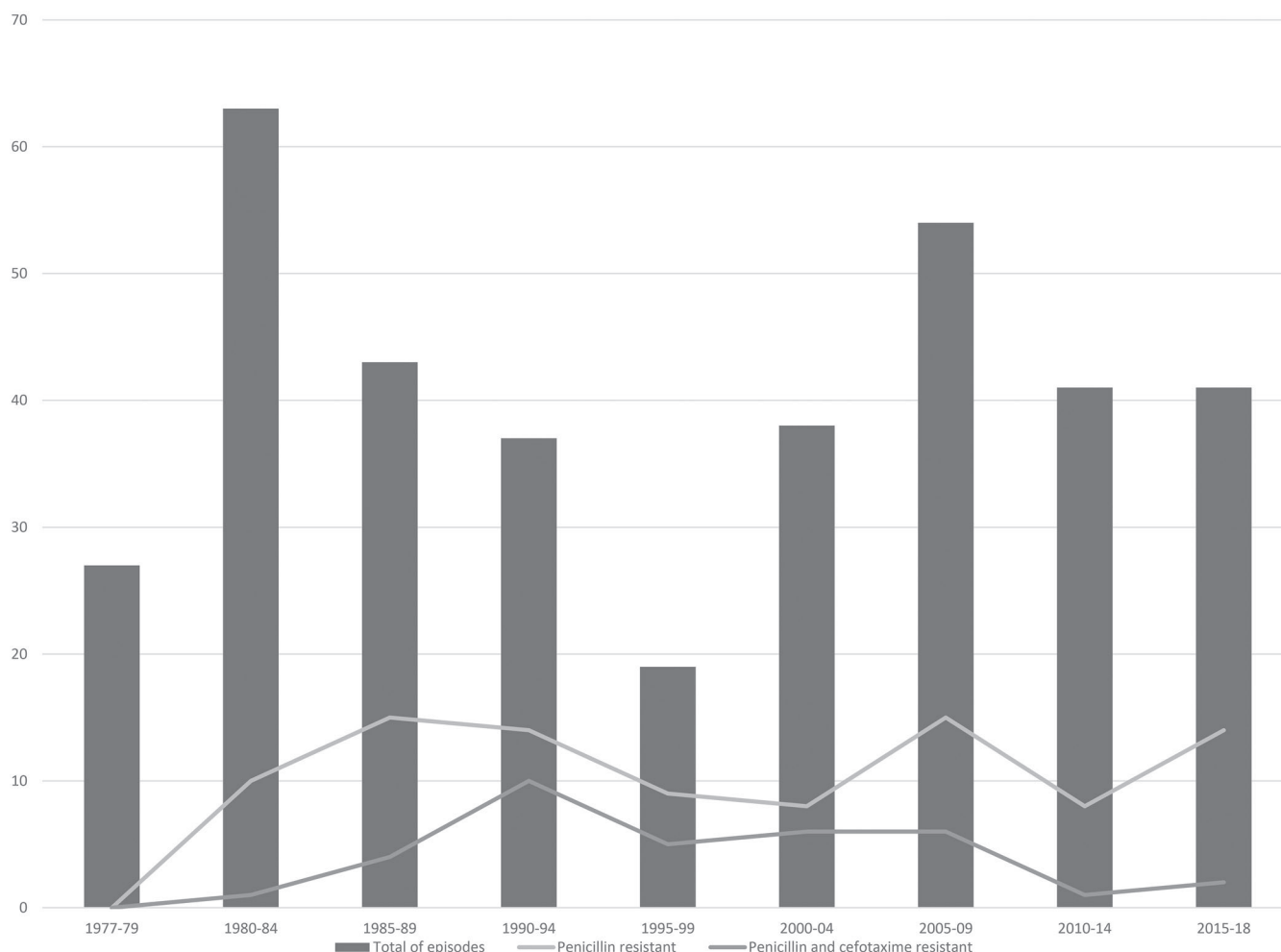


FIG 1 Evolution of penicillin and cefotaxime resistance and total number of episodes of *S. pneumoniae* meningitis.

with cefotaxime resistance (MIC > 0.5 mg/L) serotypes 9V ($n = 7$), 14 ($n = 5$), 19A ($n = 5$), 23F ($n = 4$), 0 and 6B ($n = 4$). Including oldest strains of serogroups 19, 23, and 9, these five serotypes accounted for 67% and 100% of penicillin- and cefotaxime-resistant strains. Molecular typing (either PFGE or MLST) could be determined for 175 strains, the most frequent clonal complexes (CC) were: CC156 ($n = 20$, serotypes 9V, 14, 11A), ST97 ($n = 9$, serotype 10A), CC81 ($n = 8$, serotypes 23F and 19A), CC260 (serotype 3, $n = 8$), and CC180 (serotype 3, $n = 7$). All strains belonging to CC156 and CCT81 were resistant to penicillin. Mortality was present among patients with strains belonging to at least 18 serogroups. The most frequent among patients who died was serotype 8 with seven patients followed by serotypes 12, 14, and 19A with three each.

Therapy outcomes. Table 2 shows the role of different antibiotics as initial or final therapy in penicillin and/or cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. Beta-lactams were used as empirical therapy alone in 75% of episodes and as final therapy in 82%.

Since introducing dexamethasone (1987 to 2018), we used the following therapeutic regimens as empirical therapy in 220 episodes: penicillin ($n = 3$), third-generation cephalosporin ($n = 163$; of these, 135 with high-dose CTX and 28 with meningeal doses of ceftriaxone (CRO) to a 4 g maximum dose), vancomycin ($n = 12$), a third-generation cephalosporin plus vancomycin ($n = 12$), vancomycin plus rifampin ($n = 10$), CRO plus ampicillin ($n = 14$), and the rest with other antibiotics. Among the cases treated during the dexamethasone period, 200 patients (90%) received beta-lactam monotherapy as their final treatment: 36 received high-dose CTX and the rest received meningeal doses of CRO (usually 4 g). Another eight patients received vancomycin and another nine

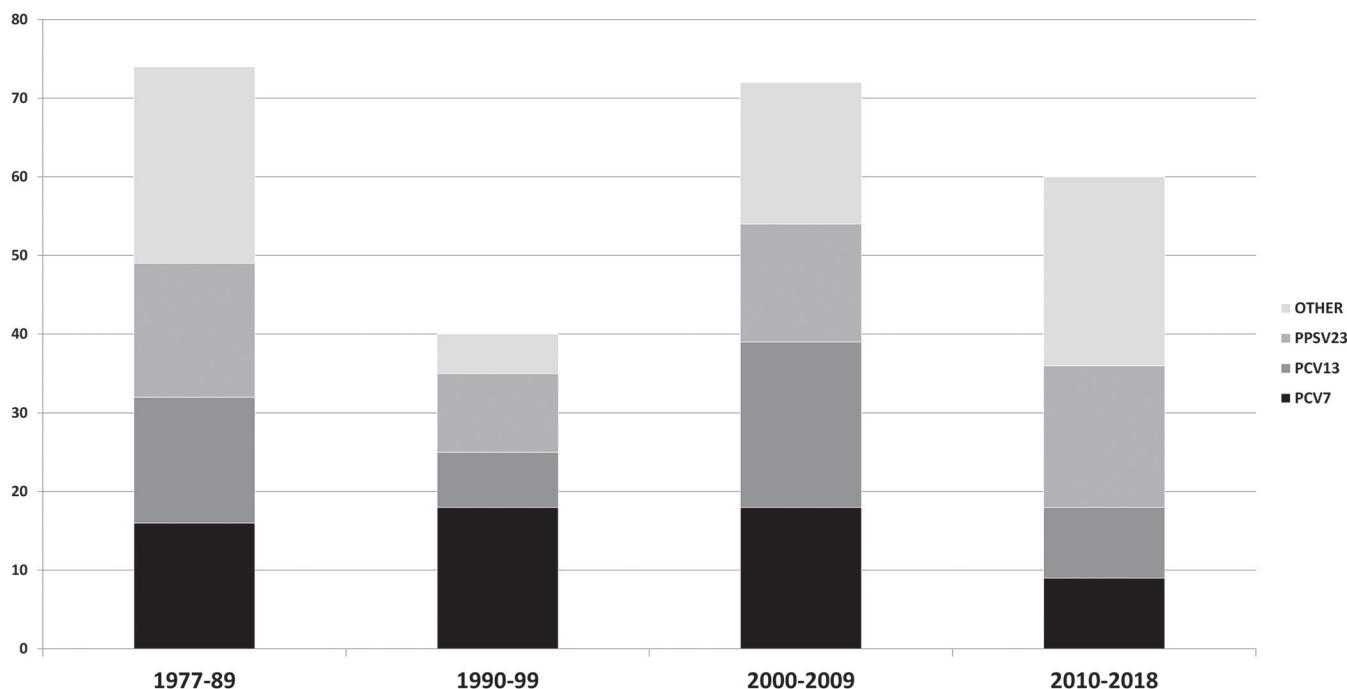


FIG 2 Number of meningitis episodes caused by PCV7 serotypes, additional PCV13 serotypes, additional PPSV23 serotypes, and nonvaccine types (other).

received vancomycin plus rifampin as part of different studies (19), while three received vancomycin plus CRO.

Table 3 shows the evolution of the different episodes by penicillin and cephalosporin susceptibility. Global mortality was similar between penicillin-susceptible (53/246; 22%) and penicillin-resistant (16/93; 17%) cases and between cephalosporin-susceptible (9/58; 16%) and cephalosporin-resistant (7/35; 20%) cases. Among the cephalosporin-resistant cases, mortality was 24% (7/29) in cases with an MIC of 1 mg/L (six received high-dose CTX and one received CRO). Six cases with an MIC of 2 mg/L survived after receiving high-dose CTX ($n = 4$), high-dose CTX plus vancomycin ($n = 1$), or vancomycin plus rifampicin ($n = 1$). Concerning early mortality, penicillin-resistant cases (7/93; 8%) tended to have lower mortality than penicillin-susceptible cases (36/246; 15%) ($P = 0.081$), including mortality due to early sepsis (1 [$<1\%$] versus 9 [4%] cases, respectively).

Overall mortality was also lower in the dexamethasone period (27/220; 12%), and we found no differences among penicillin-susceptible (18/147; 12%), penicillin-resistant cephalosporin-susceptible (4/42; 10%), and cephalosporin-resistant (5/31, 16%) cases. No major differences in mortality existed among the different empirical therapy groups.

Therapeutic failures and case analysis. Among the nine therapeutic failures (2.6%), four had penicillin-susceptible disease (4/246; 2%), two relapsed after penicillin therapy due to unresolved otic pathology (cases 1 and 2; Table 4), and two received vancomycin (cases 5 and 6; Table 4). In the penicillin-resistant cephalosporin-susceptible group, one patient (1/58 2.2%) with a penicillin MIC of 4 mg/L experienced penicillin treatment failure (case 3, Table 4). In the cephalosporin-resistant group, four cases failed (4/35, 14% $P = 0.001$): two receiving vancomycin (alone or with rifampicin) with low vancomycin levels (cases 4 and 9) and two receiving CRO with MICs of 1 and 2 mg/L. Ultimately, all four cases had good outcomes with high doses of CTX.

Due to the relapses in these cases, we use high-dose CTX (300 mg/Kg/d) routinely as both empirical therapy and for highly resistant cases. No patients treated with high doses of CTX failed or relapsed and its use appeared to protect against treatment failure ($P = 0.02$). Vancomycin alone as initial therapy was statistically significantly related to treatment failure ($P = 0.002$). Among patients in the dexamethasone era, six out of 220 (2.7%) experienced therapeutic failure, with a higher frequency among cephalosporin-

TABLE 1 Clinical and laboratory characteristics and outcomes of patients with meningitis due to penicillin-susceptible and -resistant *S. pneumoniae*

Characteristics	Susceptible ^b N = 246 (73%)	Resistant ^c N = 93 (27%)	P value ^a	Total N = 339
Age median (IQR)	58 (42 68)	56 (40 66)		58 (42 67)
Gender (female)	104 (43%)	47 (51%)	0.184	151 (45%)
Hospital acquired	11 (4%)	8 (9%)	0.138	19 (6%)
Recurrent episode	31 (13%)	13 (14%)	0.710	44 (13%)
Any underlying disease	99 (40%)	40 (43%)	0.624	139 (41%)
Solid or hematologic neoplasm	10 (4%)	9 (10%)	0.044	19 (6%)
Immunodeficiency	1 (0.4%)	4 (4%)	0.021	5 (1.5%)
Previous antibiotic	49 (20%)	31 (33%)	0.010	80 (24%)
Source of infection				
Unknown	41 (17%)	14 (15%)	0.719	55 (16%)
Pericranial fistula	73 (30%)	30 (32%)	0.644	103 (30%)
Sinusitis	8 (3%)	5 (5%)	0.103	13 (4%)
Otitis	96 (39%)	32 (34%)	0.446	128 (38%)
Pneumonia	24 (10%)	8 (9%)	0.746	32 (9%)
Endocarditis	2 (1%)	2 (2%)	0.308	4 (1%)
Other	2 (1%)	2 (2%)	0.308	4 (1%)
Other clinical characteristics				
Fever	209 (87%)	81 (88%)	0.814	290 (87%)
Shock	24 (10%)	9 (10%)	0.988	33 (10%)
Headache	168 (72%)	66 (74%)	0.632	234 (72%)
Nuchal stiffness	209 (85)	77 (84%)	0.530	286 (85%)
Nausea/vomiting	135 (63%)	53 (64%)	0.939	188 (64%)
Coma admission (Glasgow ≤ 8)	88 (36%)	25 (27%)	0.130	113 (34%)
Cranial nerve palsy	25 (10%)	6 (6%)		31 (9%)
Hemiparesis	40 (16.5%)	9 (9.8%)	0.123	49 (14.6%)
Seizures	75 (30.7%)	23 (25.3%)	0.328	98 (29.3%)
Before therapy	30 (12%)	15 (17%)	0.340	45 (13%)
Seizures after therapy	44 (18.4%)	8 (8.8%)	0.031	52 (15.8%)
Laboratory test				
CSF cloudy/purulent	205 (88%)	39 (91%)		284 (89%)
Median CSF WBC (IQR)	2435 (504 5798)	2168 (509 6900)		2400 (530 5800)
CSF hypoglycorrhachia	189 (83%)	82 (91%)	0.076	271 (86%)
CSF proteinorrhachia >5 g	86 (39%)	39 (44%)	0.452	125 (41%)
Positive CSF Gram's stain	187 (82%)	73 (81%)	0.837	260 (82%)
Positive CSF culture	216 (92%)	73 (81%)	0.008	289 (89%)
Positive blood culture	177 (79%)	66 (79%)	0.918	243 (79%)
Thrombocytopenia	23 (10%)	5 (6%)	0.208	28 (9%)
CT scan on admission	149 (61%)	61 (66%)		210 (62%)
Abnormal CT scan on admission	66 (44%)	26 (43%)		92 (44%)
Median total hospital days (IQR)	17 (11 25)	18 (12 29)		17 (11 26)
Relapse or failure	4 (1.6%)	5 (6.6%)	0.041	9 (2.6%)
Sequelae	46 (24%)	11 (14%)	0.231	57 (21%)
Epilepsy	5 (3%)	2 (3%)		7 (3%)
Cranial nerve palsy	7 (4%)	3 (4%)		10 (4%)
Hearing impairment	13 (7%)	1 (1%)	0.082	14 (5%)
Hemiparesis	3 (2%)	2 (3%)		5 (2%)
Hydrocephalus shunt	4 (2%)	0		4 (1%)
Combination/other	14 (7%)	3 (4%)		13 (5%)
Total mortality	53 (22%)	16 (17%)	0.344	69 (20%)

^aP < 0.05 was considered significant.^bSusceptible MIC ≥ 0.06 mg/L, range <0.03 to 0.06 mg/L.^cResistant MIC > 0.06 mg/L, range 0.12 to 4 mg/L.

TABLE 2 Therapy for *S. pneumoniae* meningitis both susceptible and resistant to penicillin

Initial antibiotic therapy	Susceptible ^d N = 246	Resistant ^e N = 93	P value ^c	Total N = 339
Penicillin	79	7		86
Ampicillin	2	2		4
Total penicillins	81	9		90
Failure or relapse	2	1		3
Cured	52	5 ^a		55
Dead	27	3		30
Cefotaxime/HDCTX	105/99	50/47		155/146
Failure or relapse	0	0		0
Cured	89/86	41/39		130/125
Dead	16/13	9/8		25/21
Ceftriaxone	26	9		35
Failure or relapse	0	2 ^b		2
Cured	22	5		27
Dead	4	2		6
Total 3rdG cephalosporins	132	59		191
Ceftriaxone + ampicillin	12	2		14
Total beta-lactams	225 (91%)	70 (75%)	0.00	295 (87%)
Chloramphenicol	1	1		2
Vancomycin	7	8		15
Failure or relapse	3	1 ^b		4
Cured	3	7		10
Dead	1	0		1
Vancomycin + rifampicin	5	5		10
Failure or relapse	0	1 ^b		1
Cured	4	4		8
Dead	1	0		1
CRO/CTX + vancomycin	5	7		12
Failure or relapse	0	0		0
Cured	5	7		12
Dead	0	0		0
Other	4	2		6
Final antibiotic therapy				
Penicillin	86	3		89
Ampicillin	3	2		5
Total penicillins	89	5		94
Cefotaxime	18	39		57
Ceftriaxone	130	32		162
Total 3rdG cephalosporins	148	71		219
Total Beta-lactams	238 (97%)	76 (82%)	0.00	313 (92%)
Chloramphenicol	0	2		2
Vancomycin	4	8		12
Vancomycin + rifampicin	5	4		9
CRO/CTX + vancomycin	0	3		3
Median antibiotic days (IQR)	10 (10 14)	10 (10 14)		10 (10 14)
Other therapies				
Dexamethasone ± mannitol	147 (125) (60%)	74 (50) (80%)	0.00	221 (175) (65%)
Antiseizures therapy	73 (30.8%)	18 (20%)	0.051	91 (27.9 %)
Antiseizures prophylaxis	118 (49.2%)	59 (66.3%)	0.006	177 (53.8%)
Mechanical ventilation	84 (35.3%)	30 (33.7%)	NS	114 (34.8%)

^aThree increasing doses of penicillin and two switching to third-generation (3rdG) cephalosporin when MIC was known.^bAll cured switching to high dose of cefotaxime (300 mg/Kg/d).^cP < 0.05 was considered significant.^dSusceptible MIC ≥ 0.06mg/L, range <0.03 to 0.06 mg/L.^eResistant MIC >0.06 mg/L, range 0.12 to 4 mg/L.

TABLE 3 Outcome by causative *S. pneumoniae* susceptibility to penicillin and third-generation cephalosporin, total episodes, and dexamethasone period

Outcome	Total <i>n</i> = 339		Dexamethasone period <i>n</i> = 220			
	Penicillin susceptible ^b <i>n</i> = 246	Penicillin resistant ^c cefotaxime susceptible ^d <i>n</i> = 58	Cefotaxime resistant ^e <i>n</i> = 35	Penicillin susceptible <i>n</i> = 147	Penicillin resistant cefotaxime susceptible <i>n</i> = 42	Cefotaxime resistant <i>n</i> = 31
Mortality	53 (22%)	9 (16%)	7 (20%)	18 (12%)	4 (10%)	5 (16%)
Early mortality	36 (14.6%)	3 (5.3%)	4 (11.4%)	11 (7.5%)	1 (2.4%)	2 (6.5%)
Therapeutic failure	4 (2%)	1 (2.2%)	4 (13.8%)* ^a	2 (1.5%)	0	4 (14.8%)**
Sequelae	46 (24%)	5 (10.9%)	6 (22.2%)	28 (22%)	3 (8.1%)* ^{***}	6 (24%)
Hearing loss	13 (7%)	1 (2.2%)	0	8 (6.3%)	1 (2.7%)	0 (0%)
Seizures before therapy	30 (12%)	10 (17%)	4 (12%)	21 (14%)	6 (14%)	4 (13%)
Seizures after therapy	44 (18%)	6 (11%)	2 (6%)	18 (12%)	6 (14%)	2 (7%)
Seizures (total)	74 (31%)	16 (28%)	6 (18%)	39 (26%)	12 (28%)	6 (20%)

*^a, *P* = 0.001; **^b, *P* = 0.005; ***^c, *P* = 0.044.^bPenicillin susceptible MIC ≥ 0.06 mg/L, range <0.03 to 0.06 mg/L.^cPenicillin resistant MIC >0.06 mg/L, range 0.12 to 4 mg/L.^dCefotaxime susceptible MIC ≤ 0.5 mg/L, range <0.03 to 0.5 mg/L.^eCefotaxime resistant >0.5 mg/L range 1 to 2 mg/L.

TABLE 4 Analysis of treatment failures^a

No. (yr)	Age/sex	Source	MIC PEN ^b (mg/L)	MIC CTX (mg/L)	Serotype	Initial therapy	Observations	Second therapy	Outcome
1 (1977)	50/F	AOM	0.03	0.03	NA	PEN	Relapse due to unsolved otological problem	PEN	Cured, after ENT surgery
2 (1984)	52/F	AOM	0.03	0.03	3	PEN	Relapse due to unsolved otological problem	PEN	Cured, after ENT surgery
3 (1984)	11/F	Unknown	4	0.5	23	PEN	No improvement with PEN, fever persisted, and relapsed	High dose CTX/VAN	Cured
4 (1988)	66/F	Unknown	4	2	9V	VAN	Clinical failure with VAN	High dose CTX	Cured
5 (1989)	27/M	Fistula	0.03	0.03	3	VAN	Clinical failure with VAN	PEN	Cured
6 (1989)	17/M	Fistula	0.03	0.03	18C	VAN	Clinical failure with VAN	PEN	Cured
7 (1991)	37/M	Fistula	2	1	6	CRO	Clear initial improvement, 48 h of therapy, reappearance of fever, reduced consciousness, and greater meningeal signs. CSF Gram stain at 72 h indicated diplococci. CRO dose represented 65 mg/kg.	High dose CTX	Cured
8 (1992)	62/F	Fistula	4	2	23F	CRO	After clear initial improvement, the fever, coma, and meningeal signs reappeared and worsened. CRO dose represented 55 mg/kg.	High dose CTX	Cured
9 (1994)	56/F	AOM	2	1	6B	VAN+RIF	Failure due to low VAN serum levels	High dose CTX	Cured

^aNo cases of failures after the implementation of high dose CTX as empirical therapy.^bPEN, penicillin; CTX, cefotaxime; VAN, vancomycin; CRO, ceftriaxone; RIF, rifampin.

TABLE 5 Recommendations for definitive therapy by the MIC of cefotaxime

Cefotaxime MIC	Therapy ^a
<1 mg/L	Ceftriaxone 100 mg/Kg with 4 g as maximum dose
1 to 2 mg/L	Cefotaxime 300 mg/Kg/d in 4 divided doses
>2 mg/L	Cefotaxime 300 mg/Kg/d in 4 divided doses + vancomycin 30 mg/Kg/12 h
Allergy	Vancomycin 30 mg/Kg/12 h + rifampicin 15 mg/Kg/24 h 900 mg/24 h maximum dose

^aAlways check serum vancomycin levels when using vancomycin. Avoid penicillin, ampicillin, and vancomycin as monotherapy.

resistant cases (4/31; 15%) ($P = 0.005$). In fact, cephalosporin resistance was significantly associated with therapeutic failure ($P = 0.002$).

Analysis of sequelae. The number of sequelae varied between groups, occurring in 46 of 193 (24%) survivors with susceptible strains and six of 28 (22.2%) survivors with CTX resistance, and both being higher than the five of 49 (11%) with penicillin-resistant strains susceptible to CTX. The numbers were similar in the dexamethasone period, with 28 of 129 (22%) susceptible cases, six of 26 (24%) cephalosporin-resistant cases, and three of 38 (8%) penicillin-resistant but cephalosporin-susceptible cases experiencing sequelae ($P = 0.04$). Hearing loss was 13/246 (5%) in susceptible cases and 1/93 (2.2%) in resistant cases ($P = 0.082$). Globally, we observed a pattern of less mortality, less early mortality, fewer sequelae, and less hearing loss among patients with penicillin-resistant CTX-susceptible strains.

DISCUSSION

This study included a large series of patients with beta-lactam-resistant pneumococcal meningitis and covered the evolution of resistance and therapy in a real-world setting over 3 decades. This revealed that patients with penicillin resistance and susceptibility are similar except for the former having more comorbidities and/or contact with the health system. However, patients with strains resistant to penicillin but susceptible to cephalosporins seemed to have better outcomes, with a clear tendency to have less mortality, less early mortality, and fewer sequelae, including hearing loss.

Our experience also revealed that penicillin and ampicillin should be avoided due to the high prevalence of therapeutic failure from the beginning of the resistance era (5). In addition, vancomycin monotherapy appeared unsafe and produced multiple therapeutic failures, usually due to erratic CSF vancomycin levels (19). Using dexamethasone may contribute to erratic CSF levels (27, 28, 37), but given that this treatment is mandatory in pneumococcal meningitis, vancomycin monotherapy should be avoided. An alternative is to use vancomycin plus rifampin, which has superior efficacy to vancomycin monotherapy despite concomitant dexamethasone use. Only one therapeutic failure occurred due to low serum vancomycin levels when using this approach, but this was readily cured with high doses of CTX. The short experience with the other nine patients, all cured without major problems, may suggest that vancomycin plus rifampin might be a good alternative in cases with true allergy or toxicity associated with beta-lactam use. Experience in an animal model corroborates our experience (28).

Standard meningeal doses of CRO (50 mg/Kg/d) or CTX (200 mg/Kg/d) were useful for treating pneumococcal meningitis due to penicillin-resistant strains fully susceptible to third-generation cephalosporins ($\text{MIC} \leq 0.5 \text{ mg/L}$); however, our experience revealed that they could fail in cases with higher MICs. This experience prompted us to use high-dose CTX (300 mg/Kg/d) as empirical therapy in all cases until the MIC was known and to maintain this therapy in cases due to strains with MICs of 1 or 2 mg/L. Our experience with this practice has been very good, with no cases of therapeutic failure when used for empirical therapy and evidence that it was a good final therapy option. Consistent with this, doses of 300 mg/Kg/d are recommended in French guidelines (38) for empirical therapy. The equivalent dose of CRO (100 mg/Kg/d) has not been used by us because the manufacturer advised against using doses exceeding 4g/24 h, which makes the 100 mg/Kg/d option available only to people weighing $\leq 40 \text{ kg}$. Recent experience in France, where high doses of CRO are recommended for empirical therapy (39), has revealed excellent evolution and

a very low number of adverse events. The high doses of CTX we use have also proven to be safe with the concomitant use of dexamethasone, and in cases resistant to CTX/CRO, without adding vancomycin. Current European guidelines (36) recommend standard meningeal doses in cases with MICs $<2\text{ mg/L}$ to third-generation cephalosporins, which may be not enough according to our experience, and also recommend adding vancomycin in cases with an MIC of 2 mg/L , which may not be necessary.

Based on our experience, we have proposed some updates to treatment recommendations, as shown in Table 5. Using high-dose CTX, and possibly CRO given the experience in both this study and in French settings, and especially if confirmed by wider experience, might require considering *S. pneumoniae* with MICs of 1 and 2 mg/L to CTX/CRO as “susceptible at increased doses” rather than “resistant.” Vancomycin plus a third-generation cephalosporin might be another good option for empirical and definitive therapy, consistent with recommendations in several guidelines (36). We use vancomycin with a third-generation cephalosporin (high-dose CTX) because standard meningeal doses of third-generation cephalosporin represent a more dangerous option in this context. Using high-dose CTX then makes concomitant vancomycin unnecessary, at least up to an MIC of 2 mg/L for CTX. In cases with higher MICs, it would be safe to add the second antibiotic later. Despite these informative results, our study is limited by the cohort design and a long study period that has seen many important changes in medical practice; however, this is also a major strength of the study, showing how penicillin and cephalosporin resistance can be handled effectively.

In conclusion, high-dose CTX (300 mg/Kg/d) is a good empirical therapy option for pneumococcal meningitis in settings with high levels of penicillin and cephalosporin resistance. It is also a good option for treating cases where the MIC is $\leq 2\text{ mg/L}$ for penicillin or CTX/CRO. Care should be taken to avoid penicillin, ampicillin, or vancomycin monotherapy.

MATERIALS AND METHODS

This is an observational cohort study of patients admitted with pneumococcal meningitis to a large university hospital in Barcelona between 1977 and 2018, where all cases of bacterial meningitis have been routinely recorded using a 120-variable protocol. Our hospital admitted patients as young as 7 years old between 1977 and 1994, but since then, it has only admitted patients aged ≥ 14 years. For analysis, we included all episodes of meningitis due to *S. pneumoniae*, defined as follows: (i) clinical findings of meningitis with *S. pneumoniae* isolated in the blood or CSF; (ii) in the absence of positive cultures, detecting Gram-positive diplococci in the CSF Gram stain; or (iii) the detection of pneumococcal antigen in the CSF or PCR determination in the CSF.

Meningitis was diagnosed by inflammatory parameters in the CSF, as the presence of at least 5 white blood cells (WBC/mm^3) or positive CSF culture. Pneumococcal isolates were identified and serotyped at the Spanish Pneumococcal Reference Laboratory. Antibiotic susceptibility was determined systematically. MICs for penicillin, CTX, and other antibiotics were determined by microdilution, using commercial panels from the Sensititre system (TREK Diagnostic Systems Ltd.) according to the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) recommendations and criteria (40). We therefore considered *S. pneumoniae* strains penicillin-susceptible with MICs $\leq 0.06\text{ mg/L}$, penicillin-resistant with MICs $>0.06\text{ mg/L}$, CTX-susceptible with MICs $\leq 0.5\text{ mg/L}$, and CTX-resistant with MICs $>0.5\text{ mg/L}$.

Since 1987, all patients with either suspected pneumococcal meningitis or a CSF pressure $\geq 30\text{ cmH}_2\text{O}$ received dexamethasone (4 mg every 6 h for 48 h , started before or with the first antibiotic dose) and seizures prophylaxis with phenytoin.

Patients admitted between March 1988 and January 1989 have been included in a clinical trial of intravenous (IV) vancomycin (19), while patients admitted between March 1993 and March 1996 were included in a trial of vancomycin plus rifampin versus high-dose CTX. Otherwise, empirical and final therapy consisted of beta-lactams in all remaining periods: IV penicillin (150 to 180 mg/Kg/day), high-dose IV penicillin (300 mg/Kg/day), or a third-generation cephalosporin, which usually involved 4 g CRO or a standard meningeal dose (200 mg/Kg/day) or a high dose of CTX (300 mg/Kg/day). Between 1977 and 1986, patients received 14 days of therapy, but between 1987 and 2018, they received 10 days of therapy.

All patients were evaluated daily and underwent complete hematological and biochemical tests. All patients surviving pneumococcal meningitis were monitored as outpatients and followed to resolution of all symptoms or consideration of sequelae 3 months after the initial infection. Neurological sequelae included epilepsy, hearing loss, cranial nerve palsy, hydrocephalus needing a shunt, and/or hemiparesis.

Mortality during hospitalization was recorded and the mechanism of death was classified as early sepsis or neurological (first 48 h), late neurological, or not neurological. Therapeutic failure was considered if the illness recurred, which we defined as a rise in fever and meningeal signs and symptoms after a clear initial improvement or after symptom resolution and therapy completion.

Statistical analysis. Continuous variables are expressed as means $\pm$ standard deviations or as median with interquartile ranges (Q1 to Q3). For descriptive analysis, categorical data were compared using the chi-square test or Fisher exact test, and continuous data with the *t* test or Mann–Whitney *U* test.

Ethics. The Ethics Committee of our center approved this study (EOM016/21) and waived the necessity of informed consent due to the observational nature of the study with the guarantee of anonymous data collection.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC; CB/13/00009), Instituto de Salud Carlos III. We thank all the past and present staff of the Infectious Diseases and Microbiology Departments of Hospital Universitari de Bellvitge who contributed to this project on a daily basis.

L.G. had personal funding from grant PI18/00814 Instituto de Salud Carlos III. This study was supported by grants from Instituto de Salud Carlos III (PI18/00814; PI18/00339) and from Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC; CB/13/00009) and de Enfermedades Respiratorias (CIBERES; CB06/06/0037) an initiative of the Instituto de Salud Carlos III. Cofunded by the European Regional Development Fund/European Social Fund (ERDF/ESF, “Investing in your future”). We thank CERCA Program/Generalitat de Catalunya for institutional support.

C.A. has participated as scientific advisor of Pfizer and MSD, and has received research funding from MSD, unrelated to the present study. All other authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

- Domingo P, Pomar V, Benito N, Coll P. 2013. The changing pattern of bacterial meningitis in adult patients at a large tertiary university hospital in Barcelona, Spain (1982–2010). *J Infect* 66:147–154. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.10.030>.
- Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. 2010. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 23:467–492. <https://doi.org/10.1128/CMR.00070-09>.
- Hansman D, Bullen MM. 1967. A resistant pneumococcus. *Lancet* 290: 264–265. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(67\)92346-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(67)92346-X).
- Appelbaum PC, Bhamjee A, Scragg JN, Hallett AF, Bowen AJ, Cooper RC. 1977. *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin and chloramphenicol. *Lancet* 2:995–997. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(77\)92892-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(77)92892-6).
- Viladrich PF, Gudíol F, Liñares J, Ruff G, Ariza J, Pallarés R. 1988. Characteristic and antibiotic therapy of adult meningitis due to penicillin-resistant pneumococci. *Am J Med* 84:839–846. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(88\)90061-7](https://doi.org/10.1016/0002-9343(88)90061-7).
- Sloas MM, Barrett FF, Chesney PJ, English BK, Hill BC, Tenover FC, Leggiadro RJ. 1992. Cephalosporin treatment failure in penicillin- and cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 11: 662–666.
- Liñares J, Garau J, Domínguez C, Pérez JL. 1983. Antibiotic resistance and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* from patients with community-acquired pneumococcal disease. *Antimicrob Agents Chemother* 23:545–547. <https://doi.org/10.1128/AAC.23.4.545>.
- Liñares J, Pallares R, Alonso T, Perez JL, Ayats J, Gudíol F, Viladrich PF, Martin R. 1992. Trends in antimicrobial resistance of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Bellvitge Hospital, Barcelona, Spain (1979–1990). *Clin Infect Dis* 15:99–105. <https://doi.org/10.1093/clinids/15.1.99>.
- Lonks JR, Durkin MR, Meyerhoff AN, Medeiros AA. 1995. Meningitis due to CRO-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 332:893–894. <https://doi.org/10.1056/NEJM199503303321317>.
- McCormick AW, Whitney CG, Farley MM, Lynfield R, Harrison LH, Bennett NM, Schaffner W, Reingold A, Hadler J, Cieslak P, Samore MH, Lipsitch M. 2003. Geographic diversity and temporal trends of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *Nat Med* 9:424–430. <https://doi.org/10.1038/nm839>.
- Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez MJ, Aragonese-Fenoll L, Hanquet G, Casal J, Tarragó D. 2009. Temporal trends of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol* 47:1012–1020. <https://doi.org/10.1128/JCM.01454-08>.
- Liñares J, Ardanuy C, Pallares R, Fenoll A. 2010. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect* 16:402–410. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03182.x>.
- Pinto TCA, Neves FPG, Souza ARV, Oliveira LMA, Costa NS, Castro LFS, Mendonça-Souza CRdV, Peralta JM, Teixeira LM. 2019. Evolution of penicillin not-susceptibility among *Streptococcus pneumoniae* isolates recovered from asymptomatic carriage and invasive disease over 25 years in Brazil, 1990–2014. *Front Microbiol* 10:486. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00486>.
- Sallam M, Abbadi J, Natsheh A, Ababneh NA, Mahafzah A, Sahin GO. 2019. Trends in antimicrobial drug resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates at Jordan University Hospital (2000–2018). *Antibiotics* 8:41. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8020041>.
- Jayaraman R, Varghese R, Kumar JL, Neeravi A, Shanmugasundaram D, Ralph R, Thomas K, Veeraraghavan B. 2019. Invasive pneumococcal disease in Indian adults: 11 years' experience. *J Microbiol Immunol Infect* 52: 736–742. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2018.03.004>.
- Càmarà J, Grau I, González-Díaz A, Tubau F, Calatayud L, Cubero M, Domínguez MÁ, Liñares J, Yuste J, Pallarés R, Ardanuy C. 2021. A historical perspective of MDR invasive pneumococcal disease in Spanish adults. *J Antimicrob Chemother* 76:507–515. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa465>.
- CDC. 2019. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA.
- WHO. 2017. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics.
- Viladrich PF, Gudíol F, Liñares J, Pallarés R, Sabaté I, Ruff G, Ariza J. 1991. Evaluation of vancomycin for therapy of adult pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 35:2467–2472. <https://doi.org/10.1128/AAC.35.12.2467>.
- Klugman KP, Friedland IR, Bradley JS. 1995. Bactericidal activity against cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid of children with acute bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 39:1988–1992. <https://doi.org/10.1128/AAC.39.9.1988>.
- Viladrich PF, Cabellos C, Pallares R, Tubau F, Martínez-Lacasa J, Liñares J, Gudíol F. 1996. High doses of cefotaxime in the treatment of adult meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* with decreased susceptibility to third generation cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 40:218–220. <https://doi.org/10.1128/AAC.40.1.218>.
- Ahmed A. 1997. A critical evaluation of vancomycin for treatment of bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 16:895–903. <https://doi.org/10.1097/00006454-199709000-00014>.
- Appelbaum PC. 2002. Resistance among *Streptococcus pneumoniae*: implications for drug selection. *Clin Infect Dis* 34:1613–1620. <https://doi.org/10.1086/340400>.
- Ricard J-D, Wolff M, Lacherade J-C, Mourvillier B, Hidri N, Barnaud G, Chevreil G, Bouadma I, Dreyfuss D. 2007. Levels of vancomycin in cerebrospinal fluid

- of adult patients receiving adjunctive corticosteroids to treat pneumococcal meningitis: a prospective multicenter observational study. *Clin Infect Dis* 44: 250–255. <https://doi.org/10.1086/510390>.
25. Erdem H, Elaldi N, Öztoprak N, Sengoz G, Ak O, Kaya S, Inan A, Nayman-Alpat S, Ulu-Kilic A, Pekok AU, Gunduz A, Gozel MG, Pehlivanoglu F, Yasar K, Yilmaz H, Hatipoglu M, Cicek-Senturk G, Akcam FZ, Inkaya AC, Kazak E, Sagmak-Tartar A, Tekin R, Ozturk-Engin D, Ersoy Y, Sipahi OR, Guven T, Tuncer-Ertem G, Alabay S, Akbulut A, Balkan II, Oncul O, Cetin B, Dayan S, Ersoz G, Karakas A, Ozgunes N, Sener A, Yesilkaya A, Erturk A, Gundes S, Karabay O, Sirmatel F, Tosun S, Turhan V, Yalci A, Akkoyunlu Y, Aydin E, Diktas H, Kose S, Ulcay A, et al. 2014. Mortality indicators in pneumococcal meningitis: therapeutic implications. *Int J Infect Dis* 19:13–19. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.09.012>.
 26. Friedland IR, Paris M, Ehrett S, Hickey S, Olsen K, McCracken GH. 1993. Evaluation of antimicrobial regimens for treatment of penicillin and cephalosporin resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 37:1630–1636. <https://doi.org/10.1128/AAC.37.8.1630>.
 27. Paris M, Hickey SM, Uscher MI, Shelton S, Olsen KD, McCracken GH. Jr. 1994. Effect of dexamethasone on therapy of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 38:1320–1324. <https://doi.org/10.1128/AAC.38.6.1320>.
 28. Martínez-Lacasa J, Cabellos C, Martos A, Fernández A, Tubau F, Viladrich PF, Liñares J, Gudiol F. 2002. Experimental study of the efficacy of vancomycin, rifampin and dexamethasone in the therapy of pneumococcal meningitis. *J Antimicrob Chemother* 49:507–513. <https://doi.org/10.1093/jac/49.3.507>.
 29. Schmidt H, Dalhoff A, Stuert K, Trostdorf F, Chen V, Schneider O, Kohlsdorfer C, Brück W, Nau R. 1998. Moxifloxacin in the therapy of experimental pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 1397–1407. <https://doi.org/10.1128/AAC.42.6.1397>.
 30. Friedland IR, Paris M, Ehrett S. 1999. Evaluation of antimicrobial regimens for treatment of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 43:2372–2375.
 31. Gerber J, Smirnov A, Wellmer A, Ragheb J, Prange J, Schütz E, Wettich K, Kalich S, Nau R. 2001. Activity of LY333328 in experimental meningitis caused by a *Streptococcus pneumoniae* strain susceptible to penicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 45:2169–2172. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.7.2169-2172.2001>.
 32. Kühn F, Cottagnoud M, Acosta F, Flatz L, Entenza J, Cottagnoud P. 2003. CTX acts synergistically with levofloxacin in experimental meningitis due to penicillin-resistant pneumococci and prevents selection of levofloxacin-resistant mutants in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 47:2487–2491. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.8.2487-2491.2003>.
 33. Cottagnoud P, Pfister M, Acosta F, Cottagnoud M, Flatz L, Kühn F, Müller H-P, Stucki A. 2004. Daptomycin is highly efficacious against penicillin-resistant and penicillin- and quinolone-resistant pneumococci in experimental meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 48:3928–3933. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.10.3928-3933.2004>.
 34. Ribes S, Taberner F, Domenech A, Cabellos C, Tubau F, Liñares J, Viladrich PF, Gudiol F. 2006. Evaluation of fosfomycin alone and in combination with CRO or vancomycin in an experimental model of meningitis caused by two strains of cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. 57: 931–936. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl047>.
 35. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Whitley RJ. 2004. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 39:1267–1284. <https://doi.org/10.1086/425368>.
 36. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, Leib SL, Mourvillier B, Ostergaard C, Pagliano P, Pfister HW, Read RC, Sipahi OR, Brouwer MC, ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). 2016. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect* 22 Suppl 3:S37–62. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.007>.
 37. Cabellos C, Martínez-Lacasa J, Tubau F, Fernández A, Viladrich PF, Liñares J, Gudiol F. 2000. Evaluation of combined CRO and dexamethasone therapy in experimental cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *J Antimicrob Chemother* 45:315–320. <https://doi.org/10.1093/jac/45.3.315>.
 38. Société de pathologie infectieuse de langue française (SPLIF), organisateur de la 17e Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. 2008. Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né). http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2008-Meningites-court.pdf.
 39. Le Turnier P, Navas D, Garot D, Guimard T, Bernard L, Tattevin P, Vandamme YM, Hoff J, Chiffolleau A, Dary M, Leclair-Visonneau L, Grégoire M, Pere M, Boutoille D, Sébille V, Dailly E, Asseray N, High-Dose Ceftriaxone CNS Infections Study Group. 2019. Tolerability of high-dose CRO in CNS infections: a prospective multicentre cohort study. *J Antimicrob Chemother* 74:1078–1085. <https://doi.org/10.1093/jac/dky553>.
 40. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. 2021. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0. <http://www.eucast.org>.

“A 30-year perspective of low-dose dexamethasone, a single dose of mannitol and antiseizures prophylaxis on the prognosis of pneumococcal meningitis”

Carmen Cabellos, **Lluïsa Guillem**, Ivan Pelegrín, Fe Tubau, Carmen Ardanuy, Francesc Gudiol, Javier Ariza, Pedro F Viladrich.

Infectious Diseases

2024 Jun 26:1-9.

<https://doi.org/10.1080/23744235.2024.2370967>

2023: Factor d'impacte 4 i quartil Q1

Impacte de dosi baixa de dexametasona, dosi única de mannitol i profilaxi antiepilèptica en el pronòstic de la meningitis pneumocòccica: perspectiva de 30 anys

Introducció

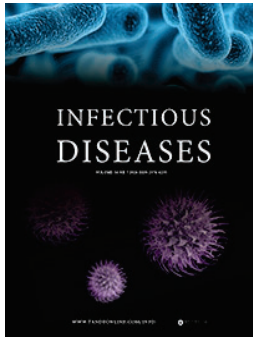
En els pacients amb meningitis pneumocòccica s'observava un deteriorament clínic i mortalitat precoç després de l'administració d'antibiòtic betalactàmic efectiu pel pneumococ. Els estudis experimentals van demostrar que la lisi del bacteri exposava parts de la paret cel·lular que provocaven una gran cascada inflamatòria amb efectes deleteris. La mortalitat en aquell moment era del 35%. Per evitar aquest efecte, des del 1987 al nostre centre es va implementar un protocol que incloïa l'administració de forma prèvia o simultània a l'antibiòtic de dexametasona 12 mg inicials seguits de 4 mg cada 6 hores durant 48 h, així com una dosi única de mannitol i profilaxi antiepilèptica. Un assaig clínic el 2002 (7) va demostrar beneficis de la dexametasona en pauta de 10 mg cada 6 hores durant 96 h en la mortalitat, reduint la mortalitat al 12%.

Resultats

S'analitzen un total de 363 episodis de meningitis pneumocòccica des de 1977 a 2018 amb 242 casos tractats amb dexametasona de forma sistemàtica i 121 sense. Hi ha una disminució de la mortalitat de 35% al 11.5% clarament significativa, sobretot per disminució de la mortalitat precoç (abans de 48 h) i també de la mortalitat de causa neurològica. No s'observen diferències significatives en pacients que a més van rebre mannitol (n=173), però sí en els pacients que van rebre profilaxi antiepilèptica (n=184) amb menys mortalitat i millor recuperació.

Conclusió

La dexametasona a dosis reduïda, acompanyada de mannitol i profilaxi antiepilèptica, és almenys igual d'efectiva per reduir la mortalitat que la dosi de dexametasona actualment recomanada. No s'ha observat un efecte independent del mannitol, però sí que caldria avaluar específicament l'impacte de la profilaxi antiepilèptica per separat.



A 30-year perspective of low-dose dexamethasone, a single dose of mannitol and antiseizures prophylaxis on the prognosis of pneumococcal meningitis

Carmen Cabellos, Lluïsa Guillem, Ivan Pelegrin, Fe Tubau, Carmen Ardanuy, F. Gudiol, J. Ariza & Pedro F. Viladrich

To cite this article: Carmen Cabellos, Lluïsa Guillem, Ivan Pelegrin, Fe Tubau, Carmen Ardanuy, F. Gudiol, J. Ariza & Pedro F. Viladrich (26 Jun 2024): A 30-year perspective of low-dose dexamethasone, a single dose of mannitol and antiseizures prophylaxis on the prognosis of pneumococcal meningitis, Infectious Diseases, DOI: [10.1080/23744235.2024.2370967](https://doi.org/10.1080/23744235.2024.2370967)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/23744235.2024.2370967>



View supplementary material [↗](#)



Published online: 26 Jun 2024.



Submit your article to this journal [↗](#)



View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)

RESEARCH ARTICLE



A 30-year perspective of low-dose dexamethasone, a single dose of mannitol and antiseizures prophylaxis on the prognosis of pneumococcal meningitis

Carmen Cabellos^{a,b,c}, Lluïsa Guillem^{a,b,c}, Ivan Pelegrin^{a,b,c}, Fe Tubau^{d,e,f}, Carmen Ardanuy^{d,e,f},
F. Gudiol^{a,b,c}, J. Ariza^{a,b,c} and Pedro F. Viladrich^{a,b,c}

^aInfectious Diseases Department, Hospital Universitari Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Spain; ^bCentro de Investigación Biomédica de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), ISCIII, Madrid, Spain; ^cDepartament de Ciències Clíniques, University of Barcelona, Barcelona, Spain; ^dMicrobiology Department, Hospital Universitari Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Spain; ^eCIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERes), ISCIII, Madrid, Spain; ^fDepartament of Pathology and Experimental Therapeutics, University of Barcelona, Barcelona, Spain

ABSTRACT

Objectives: This study details the accumulated experience of more than 31 years using a low-dose systematic dexamethasone protocol with mannitol and antiseizure prophylaxis for the treatment of suspected pneumococcal meningitis.

Methods: Data have been prospectively collected for the period 1977–2018. From 1987, patients with suspected pneumococcal meningitis received 12 mg dexamethasone followed by 4 mg/6 h for 48 h, started before or with the first antibiotic dose. They also received (1) a single intravenous dose of 0.5–1 g/Kg mannitol, and (2) antiseizure prophylaxis with phenytoin.

Results: In total, 363 episodes of pneumococcal meningitis were recorded. Of these, 242 were treated with the dexamethasone protocol after 1987 and 121 were treated without the protocol. Overall mortality was 11.6% (28/242) among patients treated with dexamethasone and 35% (43/121) among those treated without dexamethasone ($p = 0.000$). Early mortality was significantly lower at 5.8% (14/242) with dexamethasone and 24% (29/121) without dexamethasone ($p = 0.000$). Finally, neurological mortality was significantly lower at 7.4% (18/242) with dexamethasone and 23% (28/121) without dexamethasone ($p = 0.000$).

Conclusions: A low dose of dexamethasone along with a single dose of mannitol and antiseizures prophylaxis might be useful for reducing both overall and early mortality in pneumococcal meningitis in adult patients.

KEYWORDS

Dexamethasone
antiseizure prophylaxis
pneumococcal meningitis
mortality
Glasgow outcome scale

ARTICLE HISTORY

Received 18 March 2024
Revised 4 June 2024
Accepted 10 June 2024

CONTACT

Carmen Cabellos
 ccabellos@bellvitgehospital.cat
 Infectious Disease Department, Hospital
Universitari de Bellvitge, 08907 L'Hospitalet de
Llobregat, Spain

Introduction

Pneumococcal meningitis is the most common cause of bacterial meningitis among adults in Europe and is traditionally associated with higher morbidity and mortality [1,2]. In-hospital mortality in the 1980s was around 30% in most hospitals and it was frequently observed that patients deteriorated after starting antibiotic therapy [3,4]. Sometimes patients needed intubation due to reduced consciousness, and starting corticosteroid therapy was of no benefit at this point. This led to controversy around the utility of dexamethasone in the setting of pneumococcal meningitis [5–7]. However, several studies in animal models reported an inflammatory cascade that started with antibiotic treatment, usually beta lactam antibiotics. They demonstrated that a lytic mechanism exposed parts of the cell wall, triggered the inflammatory response, and multiplied its deleterious effects [8,9]. The idea of preventing these effects with prophylactic dexamethasone began to gain traction.

In late eighties, clinical deterioration and high mortality after starting antibiotic therapy for pneumococcal meningitis led our hospital to introduce a dexamethasone protocol, starting with a loading dose of 12 mg (either before or with the antibiotic), followed by 4 mg doses every 6 h for 48 h. The protocol included a single dose of mannitol and seizure prophylaxis with phenytoin [10,11] since acute symptomatic seizures may occur shortly after an insult to the brain because infection cause inflammatory responses increasing neuronal excitability that could lead to seizures.

After its implementation in 1987, mortality dropped from 35% to 12% and the protocol became standard care. In 2002, a Dutch randomised clinical trial confirmed the utility of dexamethasone in a similar protocol (10 mg every 6 h for 4 days), achieving a drop in mortality to 12% [12]. The use of dexamethasone for bacterial meningitis has since been implemented worldwide, with its place in the armamentarium for pneumococcal meningitis firmly established. Nevertheless, because we achieved a similar drop in mortality, we decided to continue with the lower 4 mg dose every 6 hours for just 2 days.

This study details our accumulated experience for over 31 years with the routine use of low-dose dexamethasone, mannitol, and antiseizure prophylaxis for pneumococcal meningitis.

Material and methods

Study design and participants

We conducted an observational cohort study of patients admitted with pneumococcal meningitis to a large

university hospital in south metropolitan Barcelona between 1977 and 2018. Since 1977 all cases of bacterial meningitis have been routinely recorded using a 120-variable protocol. The hospital admitted patients as young as 7 years old between 1977 and 1994, but since then, has only admitted patients aged ≥ 14 years.

Treatment protocol

Diagnosis of meningitis

For analysis, we included all episodes of meningitis due to *S. pneumoniae*, defined as follows: (1) clinical findings of meningitis, with *S. pneumoniae* isolated in the blood or cerebrospinal fluid (CSF); (2) in the absence of positive cultures, detecting gram-positive diplococci in the CSF Gram stain; or (3) pneumococcal detection in CSF by antigen (Binax) or PCR.

Meningitis was diagnosed by inflammatory parameters in the CSF, as the presence of at least 5 white blood cells (WBC)/mm³ or positive CSF culture. Pneumococcal isolates were identified by standard procedure and serotyped at the Spanish Pneumococcal Reference Laboratory. Antibiotic susceptibility was determined systematically. Minimum inhibitory concentrations (MIC) for penicillin, cefotaxime/ceftriaxone, and other antibiotics were determined by microdilution, using commercial panels from the Sensititre system (TREK Diagnostic Systems Ltd), according to the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) criteria [13]. We considered *S. pneumoniae* strains penicillin-susceptible for MICs ≤ 0.06 mg/L, penicillin-resistant for MICs > 0.06 mg/L, cefotaxime-susceptible for MICs ≤ 0.5 mg/L, and cefotaxime-resistant for MICs > 0.5 mg/L.

Management of meningitis

From 1987, all patients with either suspected pneumococcal meningitis or a CSF pressure ≥ 30 cmH₂O received dexamethasone as follows: a first dose of 12 mg followed by 4 mg every 6 h for 48 h, started before or with the first antibiotic dose. Patients also received a single 0.5–1 g/Kg intravenous (IV) dose of mannitol over 10 min and antiseizure prophylaxis with phenytoin at an initial dose of 18 mg/Kg/day, followed for the duration of antibiotic therapy by 2 mg/Kg every 8 hours after the first 24 h. Patients with renal or heart failure did not receive mannitol, and patients with electrocardiographic abnormalities did not receive phenytoin.

Patients admitted between March 1988 and January 1989 were included in a trial of IV vancomycin [14], and patients admitted between March 1993 and March 1996

were included in a trial of vancomycin plus rifampin versus high-dose cefotaxime. Otherwise, patients received beta-lactams: IV penicillin (250–300,000 U/Kg/day), high-dose IV penicillin (500,000 U/Kg/day), or a third-generation cephalosporin, which usually involved 4 g of ceftriaxone or a standard meningeal dose (200 mg/kg/day) or a high dose of 300 mg/Kg/day of cefotaxime [11]. Between 1977 and 1986, patients received 14 days of antibiotic therapy, but between 1987 and 2018, they received 10 days of therapy.

Outcomes

All patients were evaluated daily and underwent comprehensive hematological and biochemical testing. An electroencephalogram was also performed, regardless of the presence or absence of seizures. Clinical outcomes were assessed at the time of hospital discharge using the Glasgow Outcome Score (GOS): 1 = death, 2 = persistent vegetative state, 3 = severe disability, 4 = moderate disability, and 5 = good recovery. A GOS of 5 was considered a good clinical outcome and a GOS of 1–4 was considered an unfavourable outcome. All patients surviving pneumococcal meningitis were monitored as outpatients and followed to resolution of all symptoms or consideration of sequelae 3 months after the initial infection. Relevant neurological sequelae included epilepsy, hearing loss, cranial nerve palsy, hydrocephalus needing a shunt, and hemiparesis.

Mortality during hospitalisation was recorded and the mechanism of death was classified as early sepsis or neurological (first 48 h), late neurological, or not neurological. Therapeutic failure was considered if the illness recurred, which we defined as increased fever and meningeal signs and symptoms after a clear initial improvement or symptom resolution and therapy completion.

Statistical analysis

Continuous variables are expressed as means and standard deviations or as median and interquartile ranges (Q1–Q3). For descriptive analysis, categorical data are compared using the chi-square test or Fisher exact test. Continuous data are assessed with the *t*-test or Mann–Whitney *U* test. Logistic regression was performed to assess factors associated with mortality and good clinical outcomes.

Ethics

The Ethics Committee of our centre approved this study (EOM016/21) and waived the necessity of informed

consent due to the observational nature of the study with the guarantee of anonymous data collection.

Results

Descriptive statistics

In total, 363 episodes of pneumococcal meningitis were recorded at our hospital between 1977 and 2018. Of these, 106 were reported from 1977 to 1986, before the routine use of dexamethasone, and 257 were reported from 1987 to 2018, when the triple therapy was in use. However, dexamethasone was only used in 242 patients (94%) and a single dose of mannitol was given to 173 patients (71%). Another 33 patients presented seizures before hospital arrival and needed seizure treatment rather than prophylaxis; thus, 209 were eligible for prophylaxis, which was administered in 184 (88%) and dismissed in 25 (12%).

The study comprised 121 patients (mostly before 1987) who did not receive dexamethasone per protocol, and 242 who did. Among the 121 who did not receive dexamethasone per protocol 55 (45%) received it as standard practice if clinical deterioration occurred (18 and 37 with and without mannitol, respectively).

Among the 242 patients receiving dexamethasone per protocol, the exact time of dexamethasone administration was recorded in the last 10 years for 69 patients: 19 patients received it before the antibiotic and 33 received it with the antibiotic, meaning that 52 patients (75%) received dexamethasone at the correct time. Another 17 patients received dexamethasone 29 min to 19 h later (7 patients within 1 hour, 6 patients between 1 and 4 h, and 2 patients between 4 and 6 h, and 2 patients after 6 h). Overall, dexamethasone was administered late, but within 4 hours after the antibiotic, in 76% of these patients.

Clinical and laboratory parameters in patients with and without dexamethasone

Table 1 shows the clinical and laboratory characteristics of patients with and without dexamethasone given per protocol. There were no differences in length of disease on arrival at the emergency room for early arrival (<12 h of disease onset), but late arrival was 14% in the group without the protocol and 7% in the group with the protocol ($p = 0.031$). In general, both groups were similar on admission: the protocol group were significantly older ($p = 0.034$) and had more cancer ($p = 0.074$), while the group without the protocol had significantly more

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of episodes of meningitis due to strains of *S. pneumoniae* according to dexamethasone use.

	No dexamethasone N = 121 (33 %)	Dexamethasone N = 242 (67 %)	P value	Total N = 363
Age Median (IQR)	51(35 65)	59 (45 69)	0.034	58 (4267)
Mean	49 ± 20	57 ± 17	0.000	55 ± 18
Gender (Female)	53 (44 %)	110 (46 %)	0.765	163 (45 %)
Hospital -acquired	9 (7 %)	9 (4 %)		18 (5 %)
Recurrent episode	12 (10 %)	33 (14 %)		45 (13 %)
Any underlying disease	41 (39 %)	101 (42 %)	0.597	148 (41%)
Solid or haematologic neoplasm	3 (3%)	17 (7 %)	0.074	20 (6%)
Diabetes	25 (21 %)	47 (19 %)	0.780	72 (20 %)
Hepatopathy	4 (3 %)	13 (5%)	0.380	17 (5%)
alcoholism	15 (12 %)	28 (12 %)	0.829	43 (12 %)
Immunodeficiency	0 (0 %)	5 (1 %)	0.130	5 (1.4 %)
Splenectomy	7 (6 %)	8 (3%)	0.263	15 (4%)
Myeloma	1 (1%)	7 (3%)	0.192	8 (2%)
Previous antibiotic	34 (28 %)	63 (26 %)	0.658	97 (27 %)
Source of infection				
Unknown	25 (21 %)	33 (14 %)		58 (16 %)
Pericranial fistula	37 (31 %)	68 (28%)		105 (29 %)
Sinusitis	1 (1 %)	13(5%)		14 (4%)
Otitis	41 (34 %)	105 (43 %)		146 (40 %)
Pneumonia	17(24%)	15 (6%)		32 (9 %)
Endocarditis	0 (0 %)	4 (2 %)		4 (1 %)
Other	0 (0 %)	4(2%)		4 (1 %)
Other clinical characteristics				
Fever	104 (90 %)	203 (85 %)	0.131	307 (87 %)
shock	18 (15 %)	17(7 %)	0.017	35 (10 %)
Headache	78 (68 %)	172 (74 %)	0.293	250 (72 %)
Nuchal stiffness	100 (88)	202 (86%)	0.718	302 (87 %)
Nausea/vomiting	64 (65 %)	136 (62 %)	0.629	200 (63 %)
Coma admission (Glasgow ≤ 8)	58 (48 %)	60(25 %)	0.000	118(32 %)
Arreactive coma	7 (6 %)	7 (3 %)	0.161	14 (4%)
Altered mental status	113 (96 %)	214 (88 %)	0.024	327 (91 %)
Cranial nerve palsy	12 (10 %)	20 (8 %)	0.600	32 (9%)
Hemiparesis	27 (23 %)	25 (10 %)	0.001	52 (15 %)
Seizures	40 (34 %)	59 (25%)	0.064	99 (28 %)
Before therapy	14 (12 %)	33 (14 %)	0.340	57 (13 %)
Seizures after therapy	26 (22 %)	26(11 %)	0.005	42 (15 %)
Laboratory test				
CSF cloudy/purulent	98 (88 %)	206 (89 %)		304 (89 %)
Median CSF WBC (IQR)	1800(4004788)	2633(587 6030)	0.045	2400(530 5800)
Mean	4694	5260	0.574	5084
CSF hypoglycorrhachia	85 (81 %)	205 (87 %)	0.158	290 (85 %)
CSF proteinorrhachia > 5 g	86 (39%)	39 (44%)	0.452	125 (41%)
Positive CSF Gram's stain	88 (79 %)	181 (77%)		269 (78 %)
Positive CSF culture	110 (94 %)	181 (78%)	0.000	291 (83 %)
Positive Blood culture	73 (69 %)	172 (78 %)	0.093	245 (75 %)
Thrombocytopenia	10 (11 %)	19 (8 %)	0.464	29 (9 %)
Penicillin resistance	19 (16 %)	74 (34 %)	0.001	93 (27 %)
Cefotaxime resistance	4 (5 %)	29 (14 %)	0.036	33 (12%)
CT scan on admission	41(34 %)	189 (78 %)		230 (63 %)
Abnormal CT scan on admission	20 (17 %)	80 (33 %)		100(27 %)
Brain edoema	2(2%)	8(3%)		10(3%)
Cerebritis/abscess	1 (2%)	3 (1%)		4 (1%)
Hydrocephaly	2 (2%)	7 (3%)		9(2%)
Infarct	2(2 %)	0 (0%)		2(1 %)
Haemorrhage	1 (1 %)	3 (1 %)		4 (1 %)
Old findings	12(10%)	57 (24%)		69 (19%)
Antibiotic therapy				
Penicillin	87 (72 %)	8 (3%)		95 (26%)
CTX/CRO	28 (23 %)	212 (88 %)		240 (66%)
Vancomycincontainingregimens	4 (3 %)	22 (9 %)		26 (7%)
Chloramfenicol	2 (2 %)	0		1 (0.5%)

CTX/CRO: cefotaxime/ceftriaxone.

shock ($p = 0.017$) and coma ($p = 0.024$) on admission. No differences were apparent in the presence of seizures or focal deficits before therapy. Other differences included the dexamethasone group showing more penicillin and cefotaxime resistance, fewer positive CSF cultures,

and more diagnosis using antigen detection or PCR. Serotypes and multilocus sequence typing of the strains in this cohort have been published elsewhere [11].

Final antibiotic therapy in the dexamethasone protocol group included penicillin (8 patients), a third-generation

Table 2. Outcome of episodes of meningitis due to strains of *S. pneumoniae* treated with or without dexamethasone.

	No dexamethasone N = 121 (33 %)	Dexamethasone N = 242 (67 %)	P value	Total N = 363
Median Improvement in consciousness days (range)	2 (1 4)	2(1 3)		2 (1 3)
Mean	3.6	2.6	0.028	2.9
Median Fever bellow 38 ° days (range)	2 (1 4)	1 (1 3)		2 (1 3)
	3.6	2.5	0.034	2.8
Heart failure	8 (7 %)	11 (5 %)	0.298	19 (5 %)
Renal failure	12 (11 %)	23 (10 %)	0.690	35 (10 %)
Liver function impairment	8 (8 %)	37 (16 %)	0.037	45 (13 %)
Herpes	29 (28 %)	79 (39 %)	0.072	108 (35 %)
Catheter phlebitis	21 (19 %)	39 (17 %)	0.567	60 (18 %)
Gastrointestinal	11 (10 %)	12 (5 %)	0.080	23 (7%)
Hemiparesis after antibiotic therapy	15 (13 %)	10 (4 %)	0.003	25 (7 %)
Median total therapy days (IQR)			0.000	10 (10 14)
Median total hospital days (IQR)	18 (6 26)	16 (11 26)		17 (11 26)
Relapse or failure	3 (4 %)	6 (3%)	0.652	9 (3 %)
Sequelae	22 (29 %)	41 (19 %)	0.076	63 (22 %)
Epilepsy	2 (3%)	6 (3%)		8 (3%)
Cranial nerve palsy	4 (5%)	7 (3%)		11 (4%)
Hearing impairment	5 (7%)	9 (4%)	0.847	14 (5%)
Hemiparesis	2 (3%)	3 (1%)		5 (2%)
Hydrocephaly-shunt	2 (3%)	2 (1 %)		4 (1%)
Combination	3 (4%)	11 (5%)		14 (5%)
Median total control days (IQR)	120 (45 365)	90 (35 120)		
Total mortality	43 (36 %)	28 (12 %)	0.000	71 (20 %)
Early neurological	21 (17%)	12 (5%)		33 (9%)
Late neurological	7 (6%)	6 (2.5%)		13 (4%)
Early sepsis	8 (7%)	2 (1%)		10 (3%)
Late non neurological	7 (6%)	8 (3%)		15 (4%)
Early mortality	29 (24 %)	14(6 %)	0.000	43 (12 %)
Neurological mortality	28 (23 %)	18 (7 %)	0.000	46 (13 %)
Intractable seizures	9(7 %)	4 (2%)		13 (4%)
Stroke	3 (2 %)	5 (2 %)		8 (2%)
Brain herniation/arreactive coma	20 (17%)	9 (4%)		29 (8%)

cephalosporin (212 patients; standard meningeal dose in 168 and high dose in 44 patients), and vancomycin-containing regimens (22 patients; alone, with rifampin, or with a third-generation cephalosporin).

Outcome of patients with and without dexamethasone

Table 2 shows the outcomes for patients treated with or without dexamethasone. There were statistically significant differences favouring the dexamethasone protocol group, which showed a shorter time to lower the fever and improve consciousness, a lower presence of in-hospital hemiparesis after starting antibiotic therapy, and fewer patients with seizures after therapy (11% vs 22%; $p < 0.005$). By contrast, impaired liver function was significantly more common in the dexamethasone group. The presence of global sequelae approached significance favouring the dexamethasone group (29% vs 19%; $p = 0.076$).

Mortality

Overall mortality in the dexamethasone protocol group was 11.6% (28/242) compared with 35.5% (43/121) in the other group ($p = 0.000$), with significant difference also apparent in early mortality (5.8% [14/242] vs 24% [29/121]; $p = 0.000$) and neurological mortality

(7.4% [18/242] vs 23.1% [28/121]; $p = 0.0000$) (Figures 1 and 2). Among the 15 patients treated in the period with the dexamethasone protocol (after 1986), but in whom it was not implemented, mortality was comparable to that in the group that did not receive the dexamethasone protocol (33%; 5 patients) despite the global improvements in other therapies over time.

The evolution of mortality related to the different serotype groups is shown in [Supplementary material \(Table S5\)](#). The changes in mortality are present in all the serotype groups.

Univariate analysis of the 363 patients with pneumococcal meningitis indicated that mortality was related to age, diabetes mellitus, underlying disease, late or very late consultation, shock, GCS < 8 on admission, seizures at any time, positive blood cultures, positive CSF cultures, thrombocytopenia, respiratory, heart, or renal failure; gastrointestinal complications; and the presence of disseminated intravascular coagulation. Dexamethasone and use of antiseizures prophylaxis were protective in the univariate analysis.

Multivariate analysis confirmed that age, presence of shock, presence of a GCS < 8 on admission, and very late consultation (>4 days of disease) were related to mortality, whereas dexamethasone protocol use was

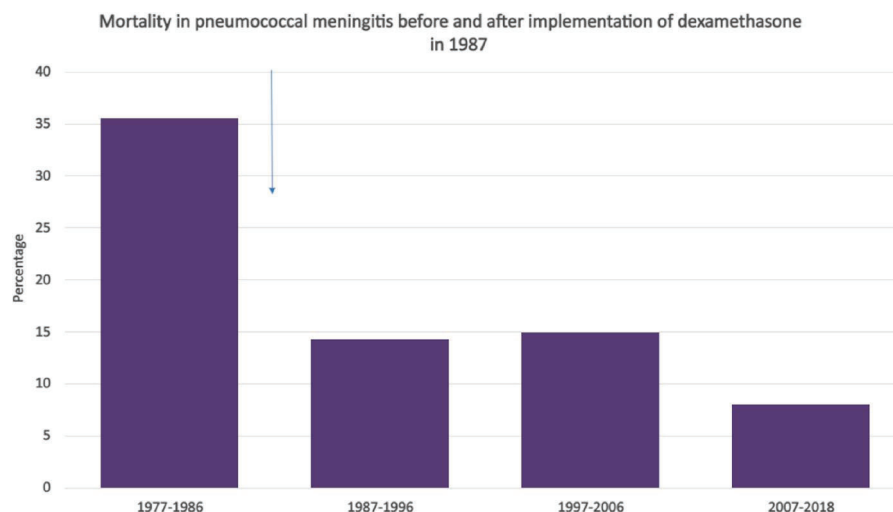


Figure 1. Mortality in pneumococcal meningitis before and after the implementation of dexamethasone.

protective (multivariate OR, 0.195; 95% confidence interval, 0.102–0.373). Factors related to mortality differed between the two periods: before 1987, these were age, shock, Glasgow coma score (GCS) < 8 on admission, and seizures after therapy; from 1987 onward, these were age, shock, and underlying disease.

Sequelae

The percentage of patients with good clinical outcome (GOS = 5) was statistically different between the two periods (Table 3). Better outcomes were seen after 1987 with the introduction of the dexamethasone protocol, with the percentage with GOS 5 improving from 57% (68/121) to 79% (191/242) ($p=0.000$). Using the dexamethasone protocol was an independent factor associated with good outcomes (multivariate OR, 2.679; 95% confidence interval, 1.302–5.514). Considering the whole group (363 patients), antiseizure prophylaxis was statistically significantly associated with a good clinical evolution ($p=0.000$) and fewer sequelae ($p=0.021$).

Outcome of patients treated with the dexamethasone protocol

The roles of mannitol and antiseizure prophylaxis could have an important impact on outcomes in the group treated with the dexamethasone protocol.

Role of mannitol

Among patients receiving the dexamethasone protocol, 173 (71%) simultaneously received a single dose of mannitol and 69 (28.5%) received dexamethasone alone. Mortality was 11% (19/173) among patients receiving dexamethasone plus mannitol and 13% (9/69) among

patients receiving dexamethasone alone (no statistical significance). Good evolution (GOS = 5) was observed in 80% receiving both agents and in 78% receiving dexamethasone alone (Supplementary material Figure S1 and Table 4).

Role of antiseizure prophylaxis

Supplementary material Figure 2 shows the mortality distribution by antiseizure prophylaxis use in both groups. Among the 184 patients receiving antiseizure prophylaxis, 10% (19 patients) developed seizures; among the 25 patients who did not receive prophylaxis, 28% (7 patients) developed seizures ($p=0.0011$). Mortality was 11% (20/184) among patients receiving antiseizure prophylaxis: 26% (5/19) among those with seizures and 9% (15/165) among those without seizures. Mortality was 20% (5/25) among patients without antiseizure prophylaxis: 28% (2/7) among those with seizures and 17% (3/18) among those without seizures. Overall mortality among patients with seizures after therapy was 27% (7/26), compared with 9.8% (18/183) ($p=0.0019$).

The GOS was 5 in 83% of patients without seizures and 50% of patients with seizures ($p=0.000$) and antiseizure prophylaxis was also statistically significant ($p=0.047$) with respect to good clinical outcome. Supplementary Figures 1 and 2 show the evolution with the different situations.

Discussion

This report describes 31 years' experience with the routine use of dexamethasone, before or with antibiotic therapy, mannitol and antiseizures prophylaxis and confirms the

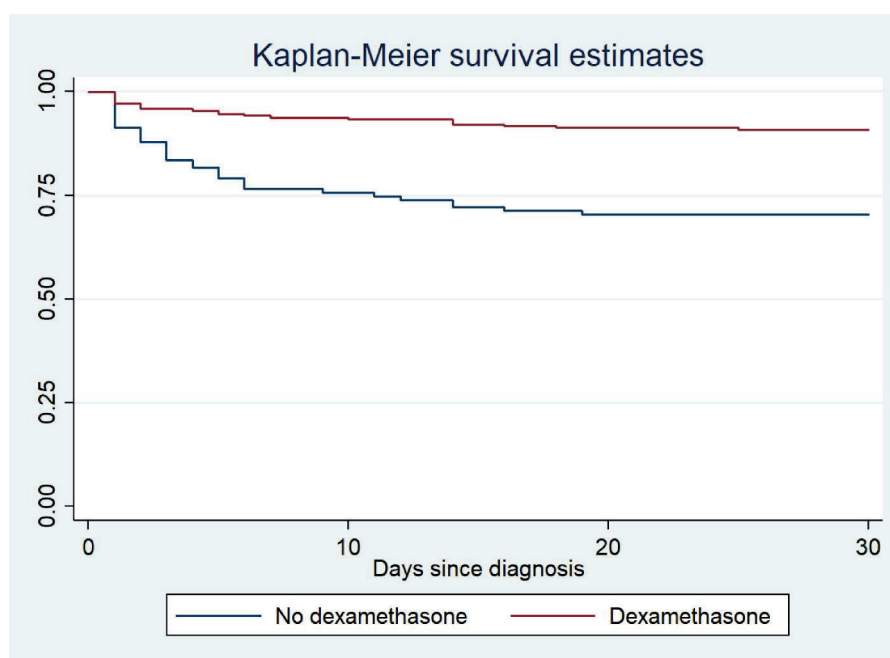


Figure 2. Kaplan-Meier survival estimates of patients treated with or without the protocol.

Table 3. Glasgow Outcome scale of patients in the different groups.

GOS	No dexamethasone	Dexamethasone	Total
1	43 (35.5 %)	28 (11.6 %)	71 (19.5 %)
2	0	1 (0.4 %)	1
3	4 (4 %)	10 (4 %)	14 (4 %)
4	4 (4 %)	12 (5 %)	16 (4 %)
5	68 (57 %)	191 (79 %)	259 (71%)

utility of dexamethasone for reducing mortality and complications. Our dexamethasone dosing strategy (an initial higher dose of 12 mg followed by a lower dose of 4 mg/6 h for 2 days) resulted in comparable mortality to that reported in a clinical trial underpinning the usual accepted dose (10 mg every 6 h for 4 days) [12]. Therefore, our lower dose and shorter duration may be sufficient for clinical efficacy in most cases. A prospective randomised study in a paediatric population in Greece, comparing 2-day with 4-day dexamethasone therapy for childhood bacterial meningitis, also found similar clinical courses and outcomes when comparing the two regimens [15]. An old meta-analysis has also shown the efficacy of 2 days compared with 4 days of treatment [16].

Dexamethasone has important benefits. As reported in the series by Buchholz et al. our data indicate that the neurological effects of dexamethasone are key [17]. Van de Beek et al. [18] have also reported that dexamethasone use has systemic benefits when comparing cohorts before and after therapy. However, treatment is not without risk, and dose reduction may reduce the adverse effects associated with steroid therapy. For example, dexamethasone has been associated with delayed

Table 4. Patients receiving the different therapy components.

Dexamethasone	242
With mannitol	173 (71 %)
Without mannitol	69 (29 %)
Dexamethasone	242
With phenytoin prophylaxis	184 (76 %)
Without phenytoin prophylaxis	25 (10 %)
With antiseizures therapy	33 (14 %)

vasculopathy [19,20], and we experienced fewer cases of delayed thrombosis than was reported for patients using dexamethasone 10 mg per 6 h [21]. Experimental data have also suggested that dexamethasone induced an increase in apoptotic cell death in the hippocampal dentate gyrus of infant rats with pneumococcal meningitis and that this was associated with reduced learning capacity [22]. A lower dexamethasone dose with comparable efficacy should benefit from a more favourable side effect profile.

Our protocol also included the use of mannitol and antiseizure prophylaxis with phenytoin. According to our results, it is unlikely that a single dose of mannitol provides important survival benefits over dexamethasone alone. By contrast, antiseizure prophylaxis with phenytoin may result in fewer seizures and reduced mortality, consistent with established associations. The window of opportunity for antiseizure prophylaxis is restricted to patients who do not present seizures before diagnosis. Other studies have shown an increased mortality rate in patients with bacterial meningitis of all aetiologies who develop seizures [23,24]. Acute seizures are a problem in other causes of acute brain injury such as subarachnoid

haemorrhage, traumatic brain injury or intracerebral haemorrhage and several attempts to prevent with anti-seizures prophylaxis has been performed and there are recommendations regarding subarachnoidal haemorrhage and severe traumatic brain injury [25,26]

The study design employed in this research precludes determination of whether this advantage reflects a beneficial effect of dexamethasone or the antiseizure prophylaxis. Indeed, Koelman et al. [27] also reported fewer seizures in groups receiving dexamethasone without antiseizures prophylaxis. A more detailed study of the need for antiseizure prophylaxis is ongoing.

Animal models [28–30] and clinical practice [14] suggest that dexamethasone use is closely related to lower CSF antibiotic levels and these low levels might compromise antibiotic efficacy in some instances. The low dose of dexamethasone may also contribute cause less trouble with CSF antibiotic levels.

The long study period has been associated with numerous changes to clinical practice in emergency and critical care departments. Therefore, improvements observed in this study could reflect general improvements over time. Although this is possible, we believe that the clear and impressive decrease in mortality was achieved with dexamethasone, mannitol and antiseizures prophylaxis (Figure 1). The 15 patients in which dexamethasone was not used had comparable mortality to that reported before 1987 despite benefiting from the general advances in medical care.

Also, the long study period has included the implementation of pneumococcal conjugate vaccine to the paediatric population with the subsequent replacement of serotypes. The change in mortality seems to be unrelated to the serotype changes.

Other studies have shown clear benefits of dexamethasone use at 10 mg/6 h, especially the Dutch [18,31–33] and German works [17]. This paper of Buchholz et al. showed a very low mortality in patients with pneumococcal meningitis in the dexamethasone use era, however they also reported a worse GOS in survivors. In our experience, patients had a good evolution in terms of number of patients with GOS = 5 but it is not clear if dose of dexamethasone has a role in this outcome.

In conclusion, a lower dexamethasone dose (a single 12 mg dose followed by 4 mg/6 h for 2 days) along with a single dose of mannitol and antiseizures prophylaxis might be useful for reducing mortality in adult patients with pneumococcal meningitis. Further research is required to confirm these findings.

Acknowledgments

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC; CB/13/00009) and CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES-CB06/06/0037), Instituto de Salud Carlos III. We thank all past and present staff of the Infectious Diseases and Microbiology Departments of Hospital Universitari de Bellvitge who contributed to this project. We thank also the CERCA Programme/Generalitat de Catalunya for institutional support.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the author(s).

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

- [1] Domingo P, Pomar V, Benito N, et al. The changing pattern of bacterial meningitis in adult patients at a large tertiary university hospital in Barcelona, Spain (1982–2010). *J Infect.* 2013;66(2):147–154. doi:10.1016/j.jinf.2012.10.030.
- [2] Van de Beek D, Cabellos C, Dzunpova O, et al. ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(Suppl 3):S37–S62. doi:10.1016/j.cmi.2016.01.007.
- [3] Viladrich PF, Gudiol F, Liñares J, et al. Characteristics and antibiotic therapy of adult meningitis due to penicillin-resistant pneumococci. *Am J Med.* 1988;84(5):839–846. doi:10.1016/0002-9343(88)90061-7.
- [4] Bohr V, Rasmussen N, Hansen B, et al. Pneumococcal meningitis: an evaluation of prognostic factors in 164 cases based on mortality and on a study of lasting sequelae. *J Infect.* 1985;10(2):143–157. doi:10.1016/s0163-4453(85)91585-3.
- [5] van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, et al. Corticosteroids in acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD004405. doi:10.1002/14651858.CD004305.
- [6] Peterković V, Trkulja V, Kutleša M, et al. Dexamethasone for adult community-acquired bacterial meningitis: 20 years of experience in daily practice. *J Neurol.* 2012;259(2):225–236. doi:10.1007/s00415-011-6150-6.
- [7] Shao M, Xu P, Liu J, et al. The role of adjunctive dexamethasone in the treatment of bacterial meningitis: an updated systematic meta-analysis. *PPA.* 2016;10:1243–1249. eCollection 2016. doi:10.2147/PPA.S109720.
- [8] Tuomanen E, Liu H, Hengstler B, et al. The induction of meningeal inflammation by components of the pneumococcal cell wall. *J Infect Dis.* 1985;151(5):859–868. doi:10.1093/infdis/151.5.859.
- [9] Saukkonen K, Sande S, Cioffe C, et al. The role of cytokines in the generation of inflammation and tissue damage in experimental gram-positive meningitis. *J Exp Med.* 1990;171(2):439–448. doi:10.1084/jem.171.2.439.

- [10] Cabellos C, Viladrich PF, Ariza JI, et al. Community-acquired bacterial meningitis in cirrhotic patients. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(1):35–40. doi:10.1111/j.1469-0691.2007.01839.x.
- [11] Cabellos C, Guillem L, Pelegrin I, et al. Penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis: treatment in the real world and in guidelines. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(12):e0082022. doi:10.1128/aac.00820-22.
- [12] de Gans J, van de Beek D; European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2002;347(20):1549–1556. doi:10.1056/NEJMoa021334.
- [13] The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0. 2021. <http://www.eucast.org>.
- [14] Viladrich PF, Gudiol F, Liñares J, et al. Evaluation of vancomycin for therapy of adult pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35(12):2467–2472. doi:10.1128/AAC.35.12.2467.
- [15] Syrogiannopoulos GA, Lourida AN, Theodoridou MC, et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children: 2- versus 4-day regimen. *J Infect Dis.* 1994;169(4):853–858. doi:10.1093/infdis/169.4.853.
- [16] McIntyre PB, Berkey CS, King SM, et al. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis: a meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *JAMA.* 1997;278(11):925–931. doi:10.1001/jama.278.11.925.
- [17] Buchholz G, Koedel U, Pfister HW, et al. Dramatic reduction of mortality in pneumococcal meningitis. *Crit Care.* 2016;20(1):312. doi:10.1186/s13054-016-1498-8.
- [18] van de Beek D, de Gans J. Dexamethasone and pneumococcal meningitis. *Ann Intern Med.* 2004;141(4):327. doi:10.7326/0003-4819-141-4-200408170-00028.
- [19] Lucas MJ, Brouwer MC, van de Beek D. Delayed cerebral thrombosis in bacterial meningitis: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2013;39(5):866–871. doi:10.1007/s00134-012-2792-9.
- [20] Corchia A, Gouvion A, Deguelte-Lardiere S, et al. Complications of dexamethasone prescribed for *Streptococcus pneumoniae* meningitis associated with cerebral vasculitis involving large- to medium-sized vessels. *Revue Neurologique.* 2018;174(4):267–268. doi:10.1016/j.neurol.2017.06.024.
- [21] Boix-Palop L, Fernández T, Pelegrin I, et al. Delayed cerebral vasculopathy in pneumococcal meningitis: epidemiology and clinical outcome. A cohort study. *Int J Infect Dis.* 2020;97:283–289. doi:10.1016/j.ijid.2020.06.005.
- [22] Leib S L, Heimgartner C, Bifare Y-D, et al. Dexamethasone aggravates hippocampal apoptosis and learning deficiency in pneumococcal meningitis in infant rats. *Pediatr Res.* 2003;54(3):353–357. doi:10.1203/01.PDR.0000079185.67878.72.
- [23] Zoons E, Weisfelt M, de Gans J, et al. Seizures in adults with bacterial meningitis. *Neurology.* 2008;70(22_part_2):2109–2115. doi:10.1212/01.wnl.0000288178.91614.5d.
- [24] Larsen FTBD, Brandt CT, Larsen L, DASGIB study group, et al. Risk factors and prognosis of seizures in adults with community-acquired bacterial meningitis in Denmark: observational cohort studies. *BMJ Open.* 2019;9(7):e030263. doi:10.1136/bmjopen-2019-030263.
- [25] Yerram S, Katyal N, Premkumar K, et al. Seizure prophylaxis in the neuroscience intensive care unit. *J Intensive Care.* 2018;6(1):17. doi:10.1186/s40560-018-0288-6.
- [26] Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. *Neurosurgery.* 2017;80(1):6–15. doi:10.1227/NEU.0000000000001432.
- [27] Koelman DLH, Brouwer MC, Ter Horst L, et al. Pneumococcal meningitis in adults: a prospective nationwide cohort study over a 20-year period. *Clin Infect Dis.* 2022;74(4):657–667. doi:10.1093/cid/ciab477.
- [28] Cabellos C, Martínez-Lacasa J, Tubau F, et al. Evaluation of combined CRO and dexamethasone therapy in experimental cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45(3):315–320. doi:10.1093/jac/45.3.315.
- [29] Martínez-Lacasa J, Cabellos C, Martos A, et al. Experimental study of the efficacy of vancomycin, rifampin and dexamethasone in the therapy of pneumococcal meningitis. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49(3):507–513. doi:10.1093/jac/49.3.507.
- [30] París M, Hickey SM, Uscher MI, et al. Effect of dexamethasone on therapy of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38(6):1320–1324. doi:10.1128/AAC.38.6.1320.
- [31] Brouwer MC, Heckenberg SG, de Gans J, et al. Nationwide implementation of adjunctive dexamethasone therapy for pneumococcal meningitis. *Neurology.* 2010;75(17):1533–1539. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f96297.
- [32] Bodilsen J, Dalager-Pedersen M, Schønheyder HC, et al. Dexamethasone treatment and prognostic factors in community-acquired bacterial meningitis: a Danish retrospective population-based cohort study. *Scand J Infect Dis.* 2014;46(6):418–425. doi:10.3109/00365548.2014.887223.
- [33] Baunbæk-Knudsen G, Sølling M, Farre A, et al. Improved outcome of bacterial meningitis associated with use of corticosteroid treatment. *Infect Dis.* 2016;48(4):281–286. doi:10.3109/23744235.2015.1109705.

“Seizure prophylaxis in pneumococcal meningitis, cohort study”

Lluïsa Guillem, Guillermo Hernández-Pérez, Damaris Berbel, Ivan Pelegrín, Mercè Falip,
Carmen Cabellos.

Epilepsia Open.

2024 Dec;9(6):2319-2330

<https://doi.org/10.1002/epi4.13054>

2023: Factor d'impacte 2.8 i quartil Q2

Profilaxi antiepilèptica en la meningitis pneumocòccica, estudi de cohorts

Introducció

Les crisis epilèptiques són una complicació freqüent de les meningitis pneumocòcciques, afectant un terç dels pacients (2,9). La profilaxi antiepilèptica s'ha considerat en altres malalties neurològiques agudes (13,14) però fins al moment no hi ha cap assaig clínic per avaluar la seva efectivitat en la meningitis pneumocòccica. Al nostre centre des de 1987 es va protocol·litzar un conjunt de mesures adjuvants (dexametasona, manitol i profilaxi antiepilèptica) amb reducció de la mortalitat. En aquest estudi pretenem analitzar l'impacte de les crisis epilèptiques en el pronòstic de la malaltia i avaluar l'efectivitat de la profilaxi antiepilèptica.

Resultats

El 27,9% (24/86) de pacients va presentar crisis epilèptiques, el 52,4% prèviament a l'atenció hospitalària, i el 47,6% restant, després del diagnòstic, sent únicament aquestes potencialment evitables. El fet de patir una crisi epilèptica aguda com a complicació de les meningitis es relaciona amb més risc d'ingrés a UCI (85,7 vs. 56,9%), intubació orotraqueal (81 vs. 41,3%) i estada hospitalària més perllongada (27,5 vs. 15 dies) de forma significativa. Les crisis apareixen majoritàriament els primers dies d'ingrés, amb una proporció menor en els pacients amb profilaxi antiepilèptica (9,4 vs. 40%), sobretot administrada les primeres 4 h d'ingrés. La mida mostral del grup sense profilaxi (n=10) ha limitat la potència estadística de l'estudi.

Conclusió

Les crisis epilèptiques són una complicació freqüent de les meningitis pneumocòcciques associades a major necessitat d'ingrés a UCI i IOT, així com prolongació de l'estada hospitalària. La profilaxi antiepilèptica sembla efectiva prevenint l'aparició de crisis sobretot administrada abans de les 4 h des de l'admissió. Els casos en que han aparegut crisis malgrat la profilaxi antiepilèptica podrien estar relacionats amb complicacions intracranials tardanes. Calen nous estudis amb una mostra més gran per confirmar les nostres troballes.

Seizure prophylaxis in pneumococcal meningitis, cohort study

Lluïsa Guillem¹  | Guillermo Hernández-Pérez²  | Damaris Berbel³  |
Ivan Pelegrín¹  | Mercè Falip²  | Carmen Cabellos^{1,4} 

¹Department of Clinical Sciences, Service of Infectious Diseases, Bellvitge University Hospital-Bellvitge Institute for Biomedical Research (IDIBELL), University of Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Spain

²Department of Clinical Sciences, Neurology Service, Bellvitge University Hospital-Bellvitge Institute for Biomedical Research (IDIBELL), University of Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Spain

³Department of Clinical Sciences, Microbiology Service, Bellvitge University Hospital-Bellvitge Institute for Biomedical Research (IDIBELL), University of Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Spain

⁴Centro de Investigación Biomédica de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), ISCIII, Madrid, Spain

Correspondence

Lluïsa Guillem, Internal Medicine Service, Joan XXIII University Hospital, Rovira i Virgili University, Dr. Mallafrè Guasch, 4, 43005 Tarragona, Spain.
Email: lguillem.hj23.ics@gencat.cat; lui.gui.ti@gmail.com

Carmen Cabellos, Department of Clinical Sciences, Service of Infectious Diseases, Bellvitge University Hospital-IDIBELL, University of Barcelona, Feixa Llarga s/n, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain.
Email: ccabellos@bellvitgehospital.cat

Abstract

Objective: Our aim was to assess seizure development as a complication of pneumococcal meningitis and its possible prevention with antiseizure medication prophylaxis.

Methods: Antiseizure medication (ASM) prophylaxis has been practiced for a long time at our center. We assessed all cases of community-acquired pneumococcal meningitis admitted from January 2010 to April 2021 recorded in our prospective database and conducted further retrospective studies.

Results: Of the 86 cases recorded, 21 (24.4%) developed acute symptomatic seizures, more than half of which (11/21; 52.4%) before admission. Seizure development increased the need for orotracheal intubation and intensive care unit admission, while also lengthening hospital stays and suggesting more risk of death and disability at discharge [adjusted odds ratio (aOR), 3.13; 95% confidence interval (CI): 1–9.8]. Of the 74 patients eligible for ASM prophylaxis, 64 received it and 10 did not. ASM prophylaxis seemed effective in preventing seizure development, as only six seizure events were recorded in 64 patients with ASM prophylaxis (9.4%) compared with four in the 10 patients without prophylaxis (40%). Its preventive capacity was especially notable when administered within 4 h of admission. Differences in mortality did not reach statistical significance. Adverse effects were rare.

Significance: Seizure development is a common complication in pneumococcal meningitis and is associated with increased risks of Intensive Care Unit admission, orotracheal intubation, and longer hospital stays. ASM prophylaxis may be effective in blocking seizure development in patients with preventable seizures and may be associated with better prognosis. Further studies are now warranted.

Plain Language Summary: Infection of the meninges (the covering of the brain) due to the common bacteria *Spneumoniae*, used to be a fatal disease before the introduction of antibiotics and corticoids. Thanks to these drugs, more people survive this disease but, due to the frequent complications, they may have several sequelae. Seizures are a common complication. Our study suggests that

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2024 The Author(s). *Epilepsia Open* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of International League Against Epilepsy.

Present address

Ivan Pelegrín, Service of Infectious Diseases, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

they might be prevented by using antiseizure drugs which may reduce both severity and hospital stay.

KEYWORDS

meningitis, pneumococcal, prophylaxis, seizures

1 | INTRODUCTION

Streptococcus pneumoniae is the main cause of community-acquired bacterial meningitis in developed countries¹ with an estimated annual incidence of around 0.7/100000.^{2,3} Before 2002, 30% of patients with pneumococcal bacterial meningitis died,⁴ while another 30% developed neurological sequelae.⁵ Adjunctive treatment with dexamethasone proved to be useful in reducing mortality and also certain morbidities.^{3,5–7} In the current European guidelines,¹ other adjunctive treatments such as osmotic therapies and antiseizure prophylaxis are not recommended due to the lack of scientific evidence supporting their use.^{1,8}

Seizure is a common complication in pneumococcal meningitis, affecting 26%–30% of cases.^{3,9} It remains a concern for clinicians and may be associated with worse prognosis. However, the evidence in the literature is conflicting.

Central nervous system (CNS) infections trigger inflammatory responses and increase neuronal excitability, which may lead to seizures.¹⁰ Seizure onset may occur shortly or even 7 days after a CNS infection if clinical meningeal signs or high levels of inflammation markers persist.¹¹

Also, cortical lesions detected by neuroimaging have been associated with an increased risk of epilepsy,^{12,13} such as intracranial complications of bacterial meningitis, detected either at admission or later.⁵ Their relationship with seizure development has not been completely clarified.

Other possible risk factors for seizure development in bacterial meningitis are a pneumococcal etiology, immunocompromise, abnormal cranial imaging, high erythrocyte sedimentation rate, presence of certain cerebrospinal fluid (CSF) characteristics (leucocytes <1000/mL and CSF protein >3 g/L),^{14,15} and advanced age.¹⁶

Most seizures in bacterial meningitis are bilateral or focal-to-bilateral tonic-clonic¹⁷ and appear within 24 h of symptom onset.^{14,15,17} Zoons et al.¹⁴ reported that 5% of patients with bacterial meningitis presented pre-hospital seizures, while 16% presented in-hospital seizures.

Phenytoin used to be the preferred antiseizure medication (ASM) for prophylaxis. It rapidly blocks Na⁺ channels, can be administered intravenously, and does not

Key points

- Seizures are a common complication of pneumococcal meningitis
- Seizure development entails longer admissions and increases the need for mechanical ventilation
- Half of seizure episodes are potentially preventable, with onset after admission and diagnosis
- Prophylaxis seems effective in preventing seizure development

decrease consciousness.¹⁸ It is now being replaced by newer and safer ASMs that have fewer cardiac adverse effects and do not require level monitoring.

To our knowledge, there have been no randomized controlled trials assessing ASM prophylaxis in acute bacterial meningitis other than our multicentric attempt in Spain in 2010 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01478035>), which was interrupted due to a low recruitment rate.

The unpredictable seasonality and the low incidence of pneumococcal meningitis led us to perform the present cohort study. Since 1987, our internal protocol has recommended a bundle of adjunctive treatment measures that include dexamethasone, prophylactic ASM, and in some circumstances mannitol (a detailed posology of the adjunctive treatment is shown in Figure S1). Since the implementation of these measures, the overall mortality in our cohort has fallen drastically, as we have reported elsewhere.^{16,19}

However, the relationship between adjunctive dexamethasone treatment and the reduction in seizures⁶ as well as the amelioration of life support measures has made it difficult to determine the impact of a single measure.

The aim of this study was to assess the impact of acute symptomatic seizures on the prognosis of pneumococcal bacterial meningitis and the effectiveness of ASM prophylaxis in preventing them. We also wanted to identify possible risk factors for seizures that might guide the implementation of the prophylactic treatment.

2 | METHODS

2.1 | Design, setting and period

We performed a retrospective cohort study at a single center, a 700-bed teaching hospital, and tertiary reference hospital for neurocritical diseases. The study period was from January 2010 to April 2021.

2.2 | Inclusion criteria

We included all patients admitted to our center for community-acquired pneumococcal meningitis. The patients who developed meningitis during admission for other conditions were excluded.

2.3 | Development

Epidemiological, clinical, and microbiological information on the cases was recorded prospectively in our routine meningitis database. Clinical outcome was assessed at discharge and at a 3-month follow-up, using the Glasgow Outcome Scale (GOS).²⁰ We performed an expanded retrospective review of the medication administration record and electronic clinical history in search of detailed information on seizure semiology and ASM treatment details such as loading dose, administration time, plasma ASM levels, and adverse effects. In addition, a neurologist revised all the EEGs and neuroimaging tests performed during admission.

EEG studies were performed in all patients at the bedside using 32-channel Deltamed, 64-channel XLTEK, or 32-channel Neuronic devices. The EEG findings were described according to the glossary of the International Federation of Clinical Neurophysiology and the American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology.^{21,22}

This study followed the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) reporting guideline.

2.4 | Definitions

The diagnosis of pneumococcal bacterial meningitis was based on the clinical signs and symptoms of meningitis and a compatible lumbar puncture, as well as microbiological confirmation obtained from CSF cultures, antigen or molecular tests, or *S. pneumoniae* isolated from blood cultures.

Seizures were defined using the definitions of the 2017 International League Against Epilepsy.²³ Only bilateral tonic-clonic seizures were considered as symptomatic; possible focal motor seizures were disregarded due to witness subjectivity. Electrographic seizures were also considered, including non-convulsive status epilepticus as defined by the Salzburg Consensus Criteria.²⁴

Potentially preventable seizures (referred to as preventable seizures throughout the manuscript) were defined as those with in-hospital onset after the diagnosis of meningitis and potentially preventable with ASM prophylactic treatment. Patients already undergoing chronic treatment with ASM due to known epilepsy or who had developed seizures before diagnosis (e.g., at home or during transfer) were excluded.

2.5 | Statistical analysis

Data analysis was performed using Stata Statistical Software: Release 14 (StataCorp LP, College Station). Univariate and multivariate logistic regression analyses were conducted to determine the risk factors for seizures and estimate differences in mortality and sequelae at discharge and 90 days after discharge. In the adjusted analysis, covariables that reached statistical significance were included in addition to sex and age. The level of significance was fixed at an α of 5%, using 95% confidence intervals for differences.

Furthermore, a univariate sub-analysis was carried out to compare ASM prophylaxis groups for the development of acute symptomatic seizures, mortality, and sequelae.

2.6 | Ethics

The ethics committee of our center approved this study (EOM016/21) and waived the need for informed consent due to the observational nature of the study and the guarantee of anonymous data collection.

3 | RESULTS

Eighty-six cases of community-acquired pneumococcal meningitis were included in the analysis (Figure 1). Of the 21 (24.4%) who developed acute symptomatic seizures, half (11/21; 52.4%) did so before hospital admission.

Table 1 summarizes the main characteristics of the cohort and compares the groups according to seizure development. Patients who developed seizures were slightly

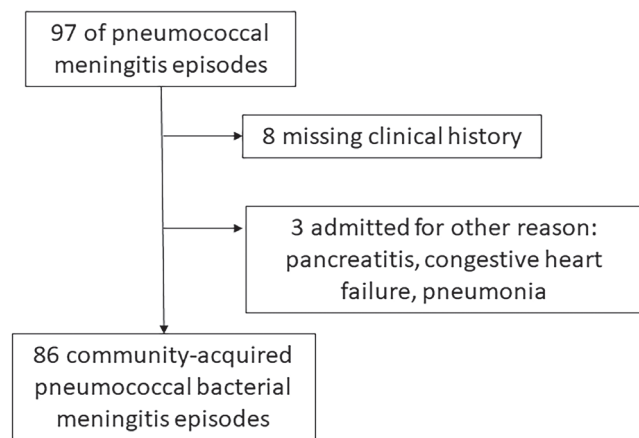


FIGURE 1 Case selection.

older, had higher CSF protein contents, and had impaired renal function at admission. There were no differences in the neuroimaging results. No independent risk factors for seizure development were detected.

The need for ICU admission and orotracheal intubation was significantly higher in the patients who developed acute symptomatic seizures than in those who did not: 18/21 (85.7%) vs. 37/65 (56.9%) and 17/21 (81.0%) vs. 26/63 (41.3%), respectively. Similarly, hospital stay was longer in the patients who developed seizures than in those who did not (27.5 (15.5–39.5) vs. 15 (10–23) days), as well as the time until consciousness improvement.

To assess the risk of death during admission if seizures developed, independent mortality risk factors were evaluated (see Table S1). The only risk factor that remained statistically significant when included in the adjusted model was creatinine serum levels at admission [aOR, 1.03 (95% CI: 1.01–1.05) with each increasing $\mu\text{mol/L}$]. Thus, the risk of death during admission if seizures developed had an OR of 2.31 (95% CI: 0.63–8.65) and an aOR of 1.75 (95% CI: 0.29–10.36), though without achieving statistical significance.

The same process was repeated to assess the risk of any disability at discharge (defined as a GOS score of 1–4) and on the 90th day after discharge. The independent risk factors identified are displayed in Table S2, which shows that only mannitol adjunctive treatment remained significant in the adjusted analysis. The risk of death or disability at discharge (GOS 1–4) was clearly higher in the crude analysis (OR, 4.19; 95% CI: 1.50–11.65) and almost remained significant in the adjusted analysis (aOR, 3.13; 95% CI: 1–9.8). Regarding the risk of death or disability on the 90th day after discharge, there was a trend although without statistical significance (OR was 3.18 (95% CI: 0.98–10.45) and aOR was 2.34 (95% CI: 0.64–8.63)).

Overall, 65 of the 86 patients (75.6%) received ASM prophylaxis, while the remaining 21 (24.4%) did not. In the sub-analysis regarding ASM prophylaxis, only 74 patients

with preventable seizures were selected; one patient who had been receiving chronic ASM treatment was excluded, as were 11 others who had suffered pre-hospital seizures. Thus, 64 of the 74 patients (86.5%) eligible for ASM prophylaxis received the prophylactic treatment and 10 (13.5%) did not (Figure 2). A comparison of the two groups (ASM prophylaxis vs. no ASM prophylaxis) showed no significant differences (Table 2) except for seizure development, which occurred in six out of 64 patients with ASM prophylaxis (9.4%) and in four out of 10 without (40%). Mortality at discharge was 5/64 (7.8%) vs. 3/10 (30%), though the result did not reach statistical significance.

Detailed characteristics of the ten cases who presented potentially preventable seizures are shown in Table 3. Figure 3 presents the time of acute seizure onset. Patients without seizures before hospital admission developed seizures on (median) day 2 (IQR, 0–4). Seizures developed earlier in the patients who did not receive ASM prophylaxis than in those who did [0 days (IQR, 0–2.5) vs. 3 days (IQR, 1–4)], although the difference was not significant ($p=0.225$).

The exact time of ASM treatment administration was available in 42/64 patients. The median time from hospital admission to emergency room until ASM administration was 6.1 h (IQR, 2.8–9.3); this period tended to be shorter in patients who did not develop seizures [5.9 h (IQR, 2.7–9.2) vs. 7.3 h (IQR, 3.7–20.6), $p=0.622$]. The 42 patients on ASM prophylaxis were categorized into two groups: those who received the prophylactic treatment within 4 h of admission and those who received it later (between the four and 24 h after admission). None of the 17 who received ASM prophylaxis within 4 h compared with three out of 25 who received it later developed seizures, the difference reaching statistical significance ($p=0.018$). The exact time of ASM administration in 3 patients in whom ASM prophylaxis failed was unknown.

The median duration of prophylactic treatment in patients who did not develop seizures was 9 days (IQR, 6–10). Phenytoin was the most frequently administered ASM (49/64; 76.6%), followed by levetiracetam (8/64; 12.5%), valproate (5/64; 7.8%), and lacosamide (2/64; 3.1%). In almost 75% of these patients, plasma drug levels were assessed so as to guide treatment. Adverse effects were rare, but five patients presented possible side effects, most of which were mild (rash, low platelet count, elevation of transaminases, or nystagmus) but required treatment to be stopped. Moreover, one patient developed possible valproate-induced hyperammonemic encephalopathy, which was reversed after treatment cessation. One of the patients on phenytoin treatment suffered a sudden cardiac arrest of unknown cause.

EEG recordings were performed in 70/86 of patients (81.4%), that is, in all the patients who had seizures and

TABLE 1 Cohort main characteristics and comparison of the groups according to seizure development.

	Total (N=86)	Patients who developed seizures (n=21)	Patients without seizures (n=65)	p
Patient characteristics				
Man (n, %)	43/86 (50)	8/21 (38,1)	35/65 (53,9)	0.209
Age (median, IQR)	60 (50–69)	67 (58–78)	59 (49–67)	0.032
Known epilepsy (n, %)	1/86	1/21	0/65	0.244
Any comorbidity (n, %)	71/86 (81,6)	18/21 (85,7)	53/65 (81,5)	1
Clinical features on admission				
Admission before 12 h of symptoms onset (n, %)	36/85 (42,4%)	12/21 (57,1%)	24/64 (37,5%)	0.133
Antibiotic therapy before meningitis diagnostic (n, %)	21/85 (24,7)	4/21 (19,1)	17/64 (26,6)	0.572
Level of consciousness (n,%)				0.086
Alert	9/86 (10,5)	0/21 (0)	9/65 (13,9)	
Obnubilated	60/86 (69,8)	14/21 (66,7)	46/65 (70,8)	
Pain reactive coma	14/86 (16,3)	6/21 (28,6)	8/65 (12,3)	
No reactive coma	3/86 (3,5)	1/21 (4,8)	2/65 (3,1)	
Fever at any moment (n, %)	68/85 (80)	15/20 (75)	53/65 (81,5)	0.533
Hypotension on admission (n, %)	14/86 (16,3)	2/21 (9,5)	12/65 (18,5)	0.502
Headache (n, %)	53/82 (64,6)	9/18 (50)	44/64 (68,8)	0.169
Nuchal stiffness (n, %)	52/80 (65)	11/20 (55)	41/60 (68,3)	0.279
Cranial pair palsy (n, %)	8/85 (9,4)	2/20 (10)	6/65 (9,2)	1
Hemiparesis on admission (n, %)	5/86 (5,8)	2/21 (9,5)	3/65 (4,6)	0.592
CSF analytics				
CSF Leucocytes (median, IQR)	2500 (720–6900)	1500 (900–3000)	3010 (695–10 550)	0.126
% of CSF neutrophils (median, IQR)	93,5 (87–97)	93 (88–95)	94 (86–97)	0.670
CSF proteins (n, %)				0.023
<1 g/L	5/80 (6,3)	3/20 (15)	2/60 (3,3)	
1–5 g/L	36/80 (45)	4/20 (20)	32/60 (53,3)	
5–10 g/L	33/80 (41,3)	11/20 (55)	22/60 (36,7)	
>10 g/L	6/80 (7,5)	2 (10)	4/60 (6,7)	
Low CSF glucose ^a (n, %)	72/82 (87,8)	17/21 (80,1)	55/61 (90,2)	0.269
CSF positive gram stain (n, %)	59/81 (72,8)	15/21 (71,4)	44/60 (73,3)	0.866
CSF positive culture (n, %)	61/81 (75,3)	16/21 (76,2)	45/60 (75)	1
Blood tests				
Creatinine on admission (μmol/L) (median, IQR)	76 (62–102)	89 (77–119)	72 (60–95)	0.025
Leukocytosis on admission ^b (n, %)	74/86 (86,1)	18/21 (85,7)	56/65 (86,2)	1
Positive blood culture (n, %)	62/83 (74,7)	18/21 (85,7)	44/62 (71,0)	0.249
Hyponatremia ^c (n, %)	22/85 (25,9)	5/21 (23,8)	17/64 (26,6)	1
Radiolog findings				
Abnormal image ^d on admission (n, %)	22/84 (26,2)	6/21 (28,6)	16/63 (25,4)	0.774
Abnormal image ^d control during admission (n, %)	29/41 (70,7)	11/13 (84,6)	18/28 (64,3)	0.276
Adjunctive treatment				
Adjunctive dexamethasone (n, %)	83/84 (98,8)	19/20 (95)	64/64 (100)	0.238
Adjunctive mannitol (n, %)	48/83 (57,8)	10/20 (50)	38/63 (60,3)	0.416
Electroencephalogram (EEG) characteristics				
EEG performed during admission (n, %)	70 (86)	21 (100)	49 (75,4)	0.009
EEG suggesting epileptic activity ^e (n, %)	12/70 (7,1)	7/21 (33,3)	5/49 (10,2)	0.034

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

	Total (N = 86)	Patients who developed seizures (n = 21)	Patients without seizures (n = 65)	p
Clinical course and complications				
Intensive Care Unit admission (n, %)	55/86 (64,0)	18/21 (85,7)	37/65 (56,9)	0.019
Orotracheal intubation (n, %)	43/84 (51,2)	17/21 (81,0)	26/63 (41,3)	0.002
Days until consciousness level amelioration (median, IQR)	2 (1–5)	5.5 (2–11)	1 (1–4)	0.007
Admission days (median, IQR)	16 (11–26)	27,5 (15,5–39,5)	15 (10–23)	0.001
Clinical outcomes				
Death during admission (n, %)	10/86 (11,6)	4/21 (19,1)	6/65 (9,2)	0.250
Glasgow Outcome Scale ^f on discharge (n, %)				0.031
1	10 (11,6)	4 (19,1)	6 (9,2)	
2	0	0	0	
3	9 (10,5)	4 (19,1)	5 (7,7)	
4	16 (18,6)	6 (28,6)	10 (15,4)	
5	51 (59,3)	7 (33,3)	44 (67,7)	
Glasgow Outcome Scale ^f 90 days after discharge (N = 66) (n, %)				0.087
1	1 (1,5)	1/15 (6,7)	0	
2	0	0	0	
3	3: 3 (4,6)	1/15 (6,7)	2/51 (3,9)	
4	4: 14 (21,2)	5/15 (33,3)	9/51 (17,7)	
5	5: 48 (72,7)	8/15 (53,3)	40/51 (78,4)	

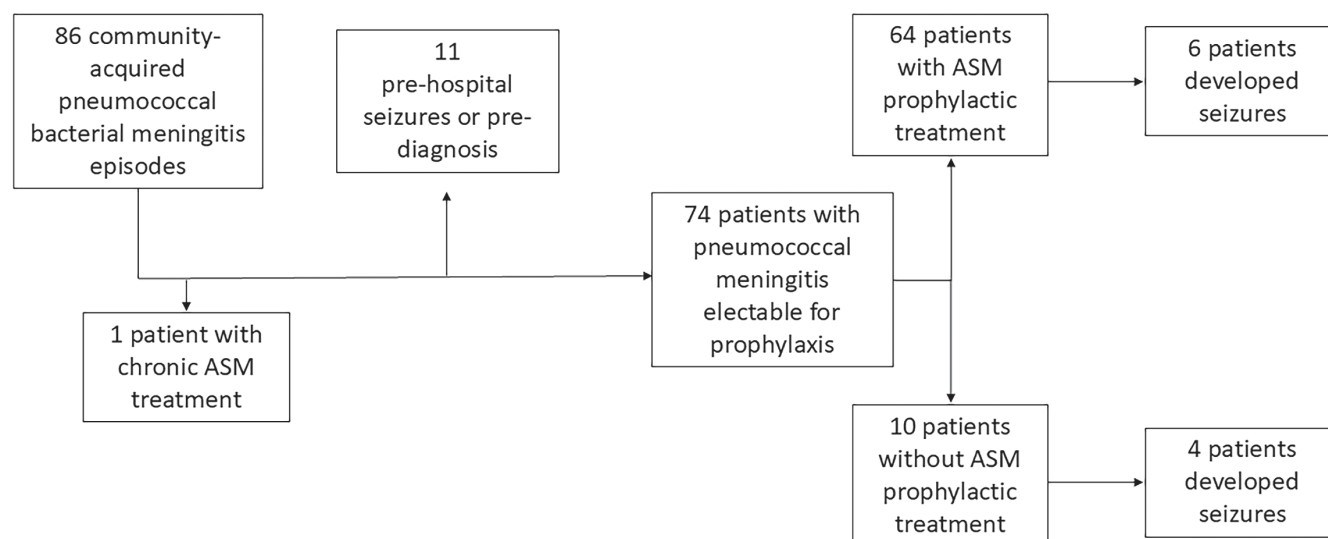
^aCSF glucose/Plasma glucose <0.4.^bLeucocyte blood count >10.000/mm³.^cPlasma sodium <135 mmol/L.^dAny abnormality except for non-cortical lesions.^eEEG with electrical discharges or focal activity; DIC, disseminated intravascular coagulation.^fGlasgow outcome scale: 1 Death, 2 Neurovegetative state (unresponsive and speechless), 3 Severe disability (dependent for daily support), 4 Moderate disability (independent in daily life), 5 Good recovery (resumption of normal life with minor neurological and psychological deficits).Bold values are statistical significance $p < 0.05$ 

FIGURE 2 Patient flow chart of seizures and ASM prophylactic treatment. ASM, Antiseizure drug.

TABLE 2 Main characteristics of the patients with potentially preventable seizures and comparing ASM prophylaxis use.

	All patients with preventable seizures (N = 74)	ASMs prophylaxis (n = 64)	No ASMs prophylaxis (n = 10)	p
Patient characteristics				
Man (n, %)	38/74 (51,4)	35/64 (54,7)	3/10 (30)	0.185
Age (median, IQR)	59 (50–67)	58,5 (49–68)	65 (56–67)	0.315
Any comorbidity (n, %)	61/74 (82,4)	53/64 (82,8)	8/10 (80)	1
Clinical features on admission				
Admission before 12 h of symptoms onset (n, %)	30/73 (41,1)	26/63 (41,3)	4 (40,0)	1
Antibiotic therapy before meningitis diagnostic (n, %)	17/73 (23,3)	16/63 (25,4)	1/10 (10)	0.435
Level of consciousness (n, %)				0.233
Alert	9/74 (12,2)	9/64 (14,1)	0/10 (0)	
Obnubilated	51/74 (68,9)	41/64 (64,1)	10/10 (100)	
Pain reactive coma	11/74 (14,9)	11/64 (17,2)	0 (0)	
No reactive coma	3/74 (4,1)	3/64 (4,7)	0 (0)	
Fever at any moment (n, %)	60/74 (81,1)	52/64 (82,8)	7/10 (70)	0.388
Hypotension on admission (n, %)	12/74 (16,2)	10/64 (15,6)	2/10 (20)	0.661
Headache (n, %)	47/71 (66,2)	42/61 (68,9)	5/10 (50)	0.289
Nuchal stiffness (n, %)	47/69 (68,1)	40/59 (67,8)	7/10 (70)	1
Cranial pair palsy (n, %)	7/74 (9,5)	5/64 (7,8)	2/10 (20)	0.238
Hemiparesis on admission (n, %)	3/74 (4,1)	2/64 (3,1)	1/10 (10)	0.357
CSF analytics				
CSF Leucocytes (median, IQR)	2600 (720–6900)	2550 (735–6510)	2600 (720–12 000)	0.972
% of CSF neutrophils (median, IQR)	92,5 (86–96,5)	92,5 (86–95)	93 (68,5–97,5)	0.968
CSF proteins (n, %)				
<1 g/L	3/68 (4,4)	1/59 (1,7)	2/9 (22,2)	0.062
1–5 g/L	34/68 (50)	31/59 (52,5)	3/9 (33,3)	
5–10 g/L	25/68 (36,8)	22/59 (37,3)	3/9 (33,3)	
>10 g/L	6/68 (8,8)	5/59 (8,5)	1/9 (11,1)	
Low CSF glucose ^a (n, %)	62/70 (88,6)	54/61 (88,5)	8/9 (88,9)	1
CSF positive gram stain (n, %)	52/69 (75,4)	44/60 (73,3)	8/9 (88,9)	0.435
CSF positive culture (n, %)	53/69 (76,8)	45/60 (75)	8/9 (88,9)	0.674
Blood tests				
Creatinine on admission (μmol/L) (median, IQR)	75 (62–100)	71 (59–97)	87 (75–134)	0.062
Leukocytosis on admission ^b (n, %)	62/74 (83,8)	55/64 (85,9)	7/10 (70)	0.351
Positive blood culture (n, %)	52/71 (73,2)	42/61 (68,9)	10/10 (100)	0.053
Hyponatremia ^c (n, %)	20/73 (27,4)	18/64 (28,1)	2/9 (22,2)	1
Radiology findings				
Abnormal image ^d on admission (n, %)	17/72 (23,6)	13/62 (21,0)	4/10 (40,0)	0.232
Abnormal image ^d control during admission (n, %)	22/34 (64,7)	18/29 (62,1)	4/5 (80)	0.635
Adjunctive treatment				
Adjunctive dexamethasone (n, %)	73/73 (100)	63/63 (100)	10/10 (100)	
Adjunctive mannitol (n, %)	43/72 (59,7)	38/63 (60,3)	5/9 (55,6)	1
Electroencephalogram (EEG) characteristics				
EEG performed during admission (n, %)	58/74 (78,4)	51/64 (79,7)	7/10 (70,0)	0.443
EEG with epileptiform discharges ^e (n, %)	9/58 (15,5)	8/51 (15,7)	1/7 (14,3)	0.325

(Continues)

TABLE 2 (Continued)

	All patients with preventable seizures (N = 74)	ASMs prophylaxis (n = 64)	No ASMs prophylaxis (n = 10)	p
Clinical course and complications				
Intensive Care Unit admission (n, %)	45/74 (60,8)	37/64 (57,8)	8 (80)	0.298
Orotracheal intubation (n, %)	33/72 (45,8)	28/63 (44,4)	5/9 (55,6)	0.723
Days until consciousness level amelioration (median, IQR)	2 (1–4,5)	2 (1–4)	4 (1–6)	0.386
Admission days (median, IQR)	74 (11–25)	15 (10,5–27)	16,5 (14–21)	0.775
Clinical outcomes				
Acute clinical seizures (n, %)	10/74 (13,5)	6/64 (9,4)	4/10 (40)	0.025
Death during admission (n, %)	8/74 (10,8)	5/64 (7,8)	3/10 (30)	0.070
Glasgow Outcome Scale ^f on discharge (n, %)				0.183
1	8 (10,8)	5 (7,8)	3 (30)	
2	0	0	0	
3	6 (8,1)	6 (9,4)	1 (10)	
4	15 (20,3)	14 (21,9)	1 (10)	
5	45 (60,8)	39 (60,9)	6 (60)	
Glasgow Outcome Scale ^f 90 days after discharge (N = 57) (n, %)				1
1	0	0	0	
2	0	0	0	
3	2 (3,5)	2 (3,9)	0 (0)	
4	13 (22,8)	12 (23,5)	1 (16,7)	
5	42 (73,7)	37 (72,6)	5 (83,3)	

Abbreviation: ASM, Antiseizure medication.

^aCSF glucose/Plasma glucose <0.4.

^bLeucocyte blood count >10.000/mm³.

^cPlasma sodium <135 mmol/L.

^dAny abnormality except for non-cortical lesions.

^eEEG with focal epileptiform discharges periodic or not or focal seizures; DIC, disseminated intravascular coagulation.

^fGlasgow outcome scale: 1 Death, 2 Neurovegetative state (unresponsive and speechless), 3 Severe disability (dependent for daily support), 4 Moderate disability (independent in daily life), 5 Good recovery (resumption of normal life with minor neurological and psychological deficits).

Bold values are statistical significance $p < 0.05$

in 49/65 (75.4%) of those who did not, on (median) day 2 (IQR, 1–4). The EEG findings and their relationship with seizures are detailed in the corresponding tables above (Tables 1–3). It should be noted that 30% of the patients who developed seizures presented epileptiform discharges, but also in 10% of those who did not.

Cranial CT scans were performed at admission in almost all patients (84/86; 98%) and were completely normal in 62/84 (74%). The most common abnormalities were: a cerebral abscess or cerebritis (2), an infarct (4), hemorrhage (1), or other (15). Abnormal images at admission were present in the same proportion in patients who developed seizures (6/21, 29%) and patients who did not (16/63, 25%) ($p = 0.774$). Patients who developed seizures were more likely to present abnormal control images (11/13, 85%) vs. (18/28, 64%) ($p = 0.246$).

4 | DISCUSSION

Our study is the first of its kind designed to evaluate the impact of ASM prophylactic treatment on the outcome of adults with pneumococcal meningitis. As such, it offers a more complete detailed analysis of seizures than previous reports.

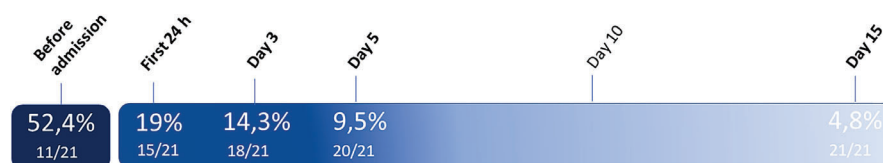
In our series, acute symptomatic seizures were still frequent, affecting at least one in every four patients. Overall, these figures are similar to those reported in a recent national cohort study in the Netherlands³ but differ markedly with regard to the development of potentially preventable (in-hospital) seizures—9.4% in our study vs. 18% in the Dutch report—supporting the effectiveness of ASM prophylaxis. Other studies have reported increased mortality rates in patients with bacterial meningitis of all etiologies who develop seizures.^{14,15} Similar results were observed in a series of pneumococcal meningitis²⁵ and in elderly adults.¹⁶ However, other

TABLE 3 Detailed characteristics of the 10 cases who presented potentially preventable seizures.

Age (sex)	ASM	Neuroimaging at arrival	1st EEG	Control EEG	Control neuroimaging	Clinical outcome (GOS at discharge)
Patients with anti-seizure prophylaxis						
70 (F)	PHT	Normal	Symmetric generalized slowing	GPDs NCSE	N/A	5
71 (M)	PHT	Normal	Electroclinical seizures	N/A	Acute stroke left-MCA	4
87 (F)	PHT	Ancient left frontal stroke	Right intermittent delta activity	Slowed	Ancient left frontal stroke	4 ^a
58 (F)	PHT	Normal	Asymmetric left slowing	Slowed	Acute frontal stroke Vasculitis	3
52 (F)	PHT	Normal	Right hemisphere theta-delta activity	N/A	Subdural empyema, frontal right cerebritis	4
78 (M)	LEV	Normal	Occasional anterior ED	Normal	Normal	3
Patients without anti-seizure prophylaxis						
16 (F)		Normal	Symmetric generalized slowing	Slowed	Right subdural hemorrhage	2
67 (F)		Calcified frontal meningioma	Symmetric generalized slowing	Bilateral spike-waves	N/A	2
78 (F)		Tentorial left meningioma	Occasional central left ED		Tentorial left meningioma	5
66 (F)		Normal	Symmetric generalized slowing	Normal	N/A	3

Abbreviations: ASM, anti-seizure medication; ED, epileptiform discharges; F, female; GPDs, generalized periodic discharges; LEV, levetiracetam; M, male; MCA, middle cerebral artery; N/A, not available; NCSE, non-convulsive status epilepticus; PHT, phenytoin.

^aPatient dependent for daily support before meningitis episode.

**FIGURE 3** Timeline of acute clinical seizures onset during meningitis episode. $n/N = 21/86$; % cumulative absolute frequency per period.

studies have failed to demonstrate statistically significant association with worse outcome,^{5,9} albeit reporting that seizures were a prognostic factor for intracranial complications⁹ or attributed 5% of deaths to seizures.⁵ Our results showed that seizure development was clearly associated with a greater need for ICU admission and orotracheal intubation, as well as more days until improvements in consciousness, all of which are surrogate variables for morbidity and mortality. There was also an association between seizure development and poor prognosis, but this narrowly failed to achieve statistical significance. The extensive use of dexamethasone, which itself reduces mortality,⁶ may have influenced these results.

Our study was not designed to identify the risk factors for seizures because many of the patients were receiving

prophylactic treatment. However, in accordance with previous reports,^{14–16} older age and higher CSF protein contents were more frequent in the group that developed seizures. We did not observe an association between abnormal neuroimaging findings at admission and seizure development, an issue that remains controversial in the literature.^{14,17} In fact, ASM prophylaxis was the only independent factor associated with seizure development, a finding that reflects its potential for preventing seizures.

Regarding prophylactic ASM treatment, a balance is needed between the expected potential benefit and possible adverse effects. Other challenges, such as drug interactions and pharmacokinetics, must be taken into consideration. Acute seizures are a concern in several

other causes of acute brain injury, and different strategies have been recommended^{26–30}; the conclusions drawn from prophylactic treatments with different ASMs are inconsistent,³¹ leading to the proposal of more developed and non-universal prophylactic strategies.³²

The window of opportunity for ASM prophylaxis is restricted to patients who do not present seizures before diagnosis. The treatment appears to be more effective when administered within 4 h of admission. When choosing an ASM for the prophylactic treatment, intravenous posology that allows rapid titration and low pharmaceutical interactions are required. New ASMs such as levetiracetam and lacosamide are indicated for the treatment of focal onset seizures and have a good profile, presenting fewer cardiac adverse events and interactions than phenytoin.^{33,34}

The duration of ASM prophylaxis has not been assessed. Since acute symptomatic seizures are the result of an active brain injury, we propose a 10-day period, as it is the same interval for which antibiotic is prescribed to heal infections.

EEG is currently highly recommended for diagnosing seizures or epileptiform discharges.²⁹ Despite our extensive review of the EEG findings, the retrospective nature of the study and the number of patients included did not allow us to make clinical recommendations based on the neurophysiological findings. We agree that this procedure is useful in the cases of altered levels of consciousness or confusional states, which may be due to ongoing seizures.³⁵

The development of late intracranial complications involving cortical lesions may have facilitated the development of seizures and led to the failure of ASM prophylaxis, as they were present in 50% of the cases in which ASM prophylaxis had failed.

Our study had some limitations. First, it was an observational cohort study without treatment randomization. Furthermore, the limited sample size, especially in the arm of patients that did not receive prophylaxis, could have affected our results, particularly in terms of reaching statistical significance. Another limitation is the partially retrospective review of some of the data.

5 | CONCLUSIONS

Seizure development is a frequent complication of pneumococcal meningitis and is associated with an increased need for ICU admission and orotracheal intubation. It is also associated with longer hospital stays.

No independent risk factors were detected for seizure development, although patients with seizures were older and presented higher CSF protein contents. Neuroimaging at admission was not able to predict the risk of seizure development.

ASM prophylaxis seemed to be effective in preventing seizure development in patients with preventable seizures, especially when administered within 4 h of admission. ASM prophylaxis failure may be due to late intracranial complications.

Adjunctive treatment with ASM prophylaxis should be considered and assessed in further studies, in view of the low rate of adverse effects associated with the newer ASMs and the potential benefits of avoiding ICU admission and orotracheal intubation and reducing hospital stay.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design of the study: CC, MF. Acquisition and analysis of data: LG, GH-P, DB. Drafting a significant portion of the manuscript or figures: LG, GH-P, IP.

ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to Eduard Domingo for the database design.

FUNDING INFORMATION

No funding was received for conducting this study.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors have no competing interests to declare that are relevant to the content of this article. We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

ORCID

Lluïsa Guillem  <https://orcid.org/0000-0001-7814-1303>

Guillermo Hernández-Pérez  <https://orcid.org/0000-0002-3714-5196>

Damaris Berbel  <https://orcid.org/0000-0002-3689-3360>

Mercè Falip  <https://orcid.org/0000-0002-8738-5083>

Carmen Cabellos  <https://orcid.org/0000-0001-7392-7382>

<https://orcid.org/0000-0001-7392-7382>

REFERENCES

1. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID study Group for Infections of the brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22 Suppl 3:S37–S62. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.007>

2. Centers for Disease Control and Prevention. 2018. Active bacterial Core surveillance report, emerging infections program network, *Streptococcus pneumoniae*, 2018. Available via the internet: <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu18.pdf>. Accessed 8 May 2023
3. Koelman DLH, Brouwer MC, Ter Horst L, Bijlsma MW, van der Ende A, van de Beek D. Pneumococcal meningitis in adults: a prospective Nationwide cohort study over a 20-year period. *Clin Infect Dis*. 2022;74(4):657–67. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab477>
4. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2004;351(18):1849–59. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040845>
5. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB, de Gans J. Clinical features, complications, and outcome in adults with pneumococcal meningitis: a prospective case series. *Lancet Neurol*. 2006;5(2):123–9. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70288-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70288-X)
6. de Gans J, van de Beek D. European dexamethasone in adult-hood bacterial meningitis study investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2002;347(20):1549–56. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021334>
7. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(9):CD004405. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004405.pub5>
8. Wall EC, Ajdukiewicz KM, Bergman H, Heyderman RS, Garner P. Osmotic therapies added to antibiotics for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2(2):CD008806. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008806.pub3>
9. Kastenbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain*. 2003;126(Pt 5):1015–25. <https://doi.org/10.1093/brain/awg113>
10. Vezzani A, Aronica E, Mazarati A, Pittman QJ. Epilepsy and brain inflammation. *Exp Neurol*. 2013;244:11–21. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.09.033>
11. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010;51(4):671–5. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x>
12. Haapaniemi E, Strbian D, Rossi C, Putaala J, Sipit T, Mustanoja S, et al. The CAVE score for predicting late seizures after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2014;45(7):1971–6. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.004686>
13. Hui AC, Tang A, Wong KS, Mok V, Kay R. Recurrence after a first untreated seizure in the Hong Kong Chinese population. *Epilepsia*. 2001;42(1):94–7. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.99352.x>
14. Zoons E, Weisfelt M, de Gans J, Spanjaard L, Koelman JHTM, Reitsma JB, et al. Seizures in adults with bacterial meningitis. *Neurology*. 2008;70(22 Pt 2):2109–15. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000288178.91614.5d>
15. Larsen FTBD, Brandt CT, Larsen L, Klastrop V, Wiese L, Helweg-Larsen J, et al. Risk factors and prognosis of seizures in adults with community-acquired bacterial meningitis in Denmark: observational cohort studies. *BMJ Open*. 2019;9(7):e030263. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-030263>
16. Cabellos C, Verdager R, Olmo M, Fernández-Sabé N, Císnal M, Ariza J, et al. Community-acquired bacterial meningitis in elderly patients: experience over 30 years. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(2):115–9. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e31819d50ef>
17. Wang KW, Chang WN, Chang HW, Chuang YC, Tsai NW, Wang HC, et al. The significance of seizures and other predictive factors during the acute illness for the long-term outcome after bacterial meningitis. *Seizure*. 2005;14(8):586–92. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2005.09.004>
18. Sills GJ, Rogawski MA. Mechanisms of action of currently used antiseizure drugs. *Neuropharmacology*. 2020;15(168):107966. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.107966>
19. Cabellos C, Guillem L, Pelegrin I, Tubau F, Ardanuy C, Gudíol F, et al. Penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis: treatment in the real world and in guidelines. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(12):e0082022. <https://doi.org/10.1128/aac.00820-22>
20. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*. 1975;1(7905):480–4. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(75\)92830-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(75)92830-5)
21. Noachtar S, Binnie C, Ebersole J, Mauguière F, Sakamoto A, Westmoreland B. A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and proposal for the report form for the EEG findings. The international federation of clinical neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1999;52:21–41.
22. Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, et al. American clinical neurophysiology Society's standardized critical care EEG terminology: 2012 version. *J Clin Neurophysiol*. 2013;30(1):1–27. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e3182784729>
23. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58(4):531–42. <https://doi.org/10.1111/epi.13671>
24. Leitingner M, Beniczky S, Rohrer A, Gardella E, Kalss G, Querama E, et al. Salzburg consensus criteria for non-convulsive status epilepticus—approach to clinical application. *Epilepsy Behav*. 2015;49:158–63. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.05.007>
25. Bohr V, Rasmussen N, Hansen B, Gade A, Kjersem H, Johnsen N, et al. Pneumococcal meningitis: an evaluation of prognostic factors in 164 cases based on mortality and on a study of lasting sequelae. *J Infect*. 1985;10(2):143–57. [https://doi.org/10.1016/s0163-4453\(85\)91585-3](https://doi.org/10.1016/s0163-4453(85)91585-3)
26. Lanzino G, D'Urso PI, Suarez J; participants in the international multi-disciplinary consensus conference on the critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage. Seizures and anticonvulsants after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2011;15(2):247–56. <https://doi.org/10.1007/s12028-011-9584-x>
27. Temkin NR. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia*. 2001;42(4):515–24. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.28900.x>
28. Farrokhi S, Tahsili-Fahadan P, Ritzl EK, Lewin JJ 3rd, Mirski MA. Antiepileptic drugs in critically ill patients. *Crit Care*. 2018;22(1):153. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2066-1>
29. Yerram S, Katyal N, Premkumar K, Nattanmai P, Newey CR. Seizure prophylaxis in the neuroscience intensive care unit.

- J Intensive Care. 2018;5(6):17. <https://doi.org/10.1186/s40560-018-0288-6>
30. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GWJ, Bell MJ, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, Fourth edition. Neurosurgery. 2017;80(1):6–15. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001432>
 31. Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, Keihm J, Chabal S, Winn HR. A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. N Engl J Med. 1990;323(8):497–502. <https://doi.org/10.1056/NEJM199008233230801>
 32. Jones FJS, Sanches PR, Smith JR, Zafar SF, Blacker D, Hsu J, et al. Seizure prophylaxis after spontaneous intracerebral hemorrhage. JAMA Neurol. 2021;78(9):1128–36. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.2249>
 33. Strzelczyk A, Zöllner JP, Willems LM, Jost J, Paule E, Schubert-Bast S, et al. Lacosamide in status epilepticus: systematic review of current evidence. Epilepsia. 2017;58(6):933–50. <https://doi.org/10.1111/epi.13716>
 34. Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, Barsan W, Cloyd J, Lowenstein D, et al. Randomized trial of three anticonvulsant medications for status epilepticus. N Engl J Med. 2019;381(22):2103–13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905795>
 35. Veran O, Kahane P, Thomas P, Hamelin S, Sabourdy C, Vercueil L. De novo epileptic confusion in the elderly: a 1-year prospective study. Epilepsia. 2010;51(6):1030–5. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02410.x>

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Guillem L, Hernández-Pérez G, Berbel D, Pelegrín I, Falip M, Cabellos C. Seizure prophylaxis in pneumococcal meningitis, cohort study. Epilepsia Open. 2024;00:1–12. <https://doi.org/10.1002/epi4.13054>

“Exploring markers to predict cerebral vasculitis complication in pneumococcal meningitis. Cerebrospinal fluid metalloprotease levels and microbiological serotypes”

Lluïsa Guillem, Pedro Alia-Ramos, Aida Gonzalez-Díaz, Carmen Ardanuy, Lucia Boix-Palop, Eva Van den Eynde, Carmen Cabellos.

Submitted.

2024 Oct

Explorant marcadors predictors vasculitis cerebral com a complicació de la meningitis pneumocòccica. Nivells de metal·loproteases al líquid cefalorraquidi i serotips microbiològics.

Introducció

Les complicacions cerebrovasculars són freqüents en les meningitis pneumocòcciques i es relacionen amb pitjor pronòstic. Entre elles destaca la vasculitis cerebral, reportada cada vegada amb una incidència major (16,17), probablement a causa de la millora en els mètodes d'imatge diagnòstics, però sense poder descartar un paper en la seva patogènia de l'ús sistemàtic de la dexametasona. Preveure aquesta complicació permetria personalitzar el tractament dels pacients. Els nivells de certes metal·loproteases (MMPs) al LCR s'han relacionat amb dany cerebral i vasculitis (MMP-2, MMP-9 i el seu antagonista TIMP-1) (18,19). Fins ara no hi ha estudis publicats estudiant característiques microbiològiques dels *S pneumoniae* que es puguin relacionar amb l'aparició d'aquesta complicació. L'objectiu de l'estudi és detectar possibles marcadors precoços de la complicació, sigui per nivells de metal·loproteases o per característiques microbiològiques en les soques causants d'aquesta complicació.

Resultats

Tres de 21 pacients (14.3%) van presentar vasculitis cerebral. Els serotips causants van ser el 3, 9N i 35F sense diferències microbiològiques identificables amb la resta de soques. Els pacients amb vasculitis cerebral tenien nivells més alts de MMP-9 i de TIMP-1 i nivells més baixos de MMP-2 comparat amb els pacients que no van presentar aquesta complicació. Cap dels pacients amb vasculitis cerebral va morir però sí que van presentar pitjor resultat funcional que els pacients sense aquesta complicació. La mida de la mostra no permet detectar diferències significatives.

Conclusió

La vasculitis cerebral és una complicació freqüent que es pot associar a pitjor pronòstic. No es va poder associar la seva aparició a característiques microbiològiques. Cal realitzar més estudis per confirmar si els valors de MMPs al LCR poden ser marcadors de desenvolupament de vasculitis cerebral.

**Exploring markers to predict cerebral vasculitis complication in pneumococcal meningitis.
Cerebrospinal fluid metalloprotease levels and microbiological serotypes.**

Lluïsa Guillem, MD <https://orcid.org/0000-0001-7814-1303>

Department of Infectious Diseases, Hospital Universitari de Bellvitge-Bellvitge Institute for Biomedical Research (IDIBELL); University of Barcelona; 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Spain.

Pedro Alia-Ramos, MD, PhD <https://orcid.org/0000-0001-9662-6283>

Clinical Biochemistry Department, Hospital Universitari de Bellvitge, Bellvitge Institute for Biomedical Research (IDIBELL); 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Spain.

Aida Gonzalez-Diaz, MD <https://orcid.org/0000-0002-8326-1307>

Microbiology Department, Hospital Universitari de Bellvitge, Bellvitge Institute for Biomedical Research (IDIBELL); University of Barcelona; 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Spain; Centro de Investigación Biomédica de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), ISCIII, Madrid, Spain

Carmen Ardanuy, MD, PhD <https://orcid.org/0000-0003-0225-607X>

Microbiology Department, Hospital Universitari de Bellvitge, Bellvitge Institute for Biomedical Research (IDIBELL); Department of Pathology and Experimental Therapeutics, University of Barcelona; 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Spain; Centro de Investigación Biomédica de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), ISCIII, Madrid, Spain

Lucia Boix-Palop, MD, PhD <https://orcid.org/0000-0002-4080-0008>

Infectious Diseases Department, Hospital Universitari Mútua de Terrassa. Universitat Internacional de Catalunya.

Eva Van den Eynde, MD, PhD <https://orcid.org/0000-0001-8512-0009>

Infectious Diseases Department, Hospital Universitari Parc Taulí, Institut d'Investigació i

Innovació Parc Taulí (I3PT-CERCA), Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell (Spain).

Carmen Cabellos, MD, PhD <https://orcid.org/0000-0001-7392-7382>

Infectious Diseases Department, Hospital Universitari de Bellvitge-Bellvitge Institute for Biomedical Research (IDIBELL); Department of Clinical Sciences, University of Barcelona; 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Spain; Centro de Investigación Biomédica de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), ISCIII, Madrid, Spain

Abstract

Introduction. Cerebrovascular complications are frequent in pneumococcal meningitis and lead to worse functional outcomes. Among these, the incidence of cerebral vasculitis (CV) appears to be increasing, but neither its pathogenesis nor its relationship with cortisone treatment has been completely elucidated. Cerebrospinal fluid (CSF) metalloproteases (MMPs) that are linked to cerebral damage and vasculitis (MMP-2, MMP-9, and the antagonist TIMP-1) or microbiological differences could be early markers of this complication and could help to prevent its effects.

Methods. A prospective multicenter cohort study was performed from January 2019 to August 2022. All patients diagnosed with pneumococcal meningitis and who had available CSF samples from the initial lumbar puncture were included and followed up for 6 months after discharge. *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from CSF or blood were assessed including whole genome sequencing and CSF levels of MMP-2, MMP-9, and TIMP-1 were measured.

Results. CV developed in 3 of 21 patients (14.3%). The serotypes of those who developed CV were 3, 9N, and 35F, with no microbiological differences compared to the non-CV group. The CV group had higher CSF levels of MMP-9 (13.2 vs 9.8 ng/L) and TIMP-1 (699 vs 318 ng/L), but lower CSF levels of MMP-2 (5689 vs 10,484 ng/L) compared with the non-CV group. Although no patients with CV died, they had worse clinical outcomes than the non-CV group.

Conclusion. CV is a frequent complication that could be associated with worse outcomes. No microbiological differences were detected. Further analysis should confirm whether CSF MMPs could be markers of CV development.

Keywords: pneumococcal meningitis, cerebral vasculitis, metalloproteases, CSF

Statements and declarations

Competing interests

C.A. has been a scientific adviser for, and/or has received research funding from, Merck Sharp & Dohme Corp and Pfizer.

The rest of the authors declare they have no conflicts of interest.

Authors contributions

CC designed and supervised the study. EV, L B-P, LG, and CC obtained informed consent, followed the patient, and collected the data. P A-R did the laboratory analysis. A G-D and CA did the microbiological analysis. LG wrote the main manuscript and tables. A G-D and CA designed Figure 2. All the authors reviewed the manuscript.

Data availability

Sequence data supporting this study's findings have been deposited in the European Nucleotide Archive (PRJEB61664).

Introduction

Streptococcus pneumoniae meningitis is the main causative pathogen of bacterial meningitis in Europe (53%) [1]. Dexamethasone as an adjunctive treatment before antibiotic administration has been shown to reduce mortality [2], probably by diminishing the inflammation provoked by bacterial lysis in CSF. Despite controversy about possible reductions in global [3] or neurologic-specific [4] mortality, the use of dexamethasone has been extended with multiple cohort studies showing a 15% reduction in global mortality, including that from neurological causes [5,6,7]. In spite of this improvement, morbidity remains high and leads to worse functional conditions at discharge in more than half of survivors. This was classically related to intracranial complications, such as seizures, abscesses, hydrocephalus, and cerebrovascular, but advances in supportive care and techniques have led to reduction in their contribution to morbidity [6,8].

Vascular damage remains a key mechanism of brain damage in pneumococcal meningitis, being present in 97% of histopathological studies after death [9]. Likewise, cerebral vasculopathy assessed by eco-doppler is shown in 40% of the patients with pneumococcal meningitis [6]. Cerebrovascular complications also remain more common in pneumococcal meningitis than in other etiologies (29.4%) [10].

In more recent series, the most common cerebrovascular complications are reported to be focal ischemia (12%–19%), intracranial hemorrhage (3.6%), venous thrombosis (1%–3.6%) and cerebrovascular vasculopathy, which is also called cerebral vasculitis (CV) (1.7%–24%) [5-6,11-12]. The wider variability in the incidence of CV is explained by the recent recognition of this complication and the indirect method of diagnosis, being defined by clinical worsening and compatible imaging results (multiple infarcts) without cerebral histopathology. Recent studies not only show a higher incidence of CV but also an association with a worse prognosis [6,11-12], yet many questions about the pathogenesis of CV remain unsolved. Presumed risk factors include a higher bacterial load, longer disease duration, less cerebrospinal fluid (CSF)

inflammation, and corticosteroid treatment [11].

Information regarding the role of corticosteroids on CV development is controversial. Concern regarding corticosteroid treatment was first raised after histopathological evidence of higher vascular damage in the brains of patients with meningitis treated with corticosteroids [9] and clinical reports of cases with delayed cerebral vasculopathy after corticosteroid withdrawal [13-16]. These led to the hypothesis of a rebound vascular inflammation and the recommendation for an intensified and prolonged corticosteroid treatment regimen [5]. However, uncertainty continues to surround this approach, with some cohort studies finding a higher incidence of CV in the dexamethasone group [5,17] and others finding no increase in the incidence [11, 12]. Other authors have also pointed to low doses and a reduced duration of corticosteroids as protective factors [7,11], but no clinical trials have compared different doses of corticosteroids. Moreover, there is no consensus about the preferred treatment for CV related to pneumococcal meningitis, but corticosteroids are one of the most used in this scenario [18-21].

To date, no data are available about the relation of bacterial serotypes or virulence factors to CV, yet these characteristics determine pneumococcal invasiveness and virulence when combined with host characteristics [22-23]. Some extracellular matrix metalloproteases (MMPs) participate in the pathogenesis of brain damage in bacterial meningitis. In clinical and animal studies, MMP-2, MMP-9, and the antagonist metalloproteinase inhibitor 1 (TIMP-1) have been shown to cause inflammation and breakdown of the blood–brain barrier, leading to vasculitis and a worse neurological outcome [24-26]. Experimental studies in animal models have demonstrated the relationship between MMP-9 and inflammatory activity in the CSF, as well as its down-regulation by adjuvant dexamethasone treatment [27]. Similarly, in clinical studies of tuberculous meningitis where MMP-9 has been linked to brain damage, a broken blood–brain barrier [28], and a higher CSF neutrophil count; dexamethasone treatment decreased CSF MMP-9 concentration. [29]. In rat models of either pneumococcal [30] or meningococcal [31] meningitis, inflammation, brain injury, and mortality were reduced with inhibitors of these

MMPs and higher levels of MMP-9 were associated with vasculitis in coccidioidal meningitis [32]. Finally, other studies have evaluated the predictive value of those markers; for example, in childhood bacterial meningitis, a higher MMP-9 concentration predicted mortality whereas a higher TIMP-1 concentration correlated with sequelae but not mortality [33]. The concentrations of MMP-9 and TIMP-1 in the CSF even pointed to their potential as new markers of bacterial meningitis [34].

This study aimed to detect possible predictors of CV as a complication of pneumococcal meningitis based on the initial lumbar puncture, focusing on MMP levels in the CSF and the microbiological characteristics of *S. pneumoniae* isolates.

Material and methods

Setting and participants

We designed a multicenter, prospective, observational cohort study in three university hospitals from Catalunya (Spain). All patients aged over 16 years old, diagnosed with pneumococcal meningitis, and admitted from January 2019 to August 2022 were evaluated for inclusion. Only patients with sufficient remaining CSF after confirmation of a pneumococcal etiology were included.

Definitions

Compatible clinical signs and elevated inflammatory markers in the CSF defined meningitis. Pneumococcal etiology was defined by CSF gram stain or culture, blood culture, CSF pneumococcal antigen, polymerase chain reaction positive for *S. pneumoniae* in CSF or pneumococcal antigen in other sterile samples.

Cases of CV were defined as clinical worsening with new-onset neurological symptoms and/or fever or lack of improvement after 72 h of adequate antimicrobial and corticosteroid treatment.

Diagnosis also required compatible radiological signs on cranial computed tomography or magnetic resonance imaging with angiography (CTA/MRA) or without (CT/MRI), such as multiple infarctions or hemorrhages in different vascular territories or different states of evolution.

Clinical outcomes were assessed using the Glasgow Outcome Score (GOS) [35] at discharge and after 3 and 6 months, using the following ratings: 5, good recovery; 4, moderate disability; 3, severe disability; 2, persistent vegetative state; and 1, death. Mortality was classified as early neurological (before 48 hours of admission) or late neurological or as early skeptical cause (before 48 hours) or as late by any cause.

Informed consent and ethics

We asked the patient or a direct relative (if it was not possible to ask the patient) for written informed consent to be included in the study. The Ethics Committee of each center approved this study, with expedient number PR158/18 in the main center. The research adhered to the ethical standards of the Declaration of Helsinki.

Data collection and follow-up

CSF samples were obtained routinely by lumbar puncture in patients with suspected meningitis. The excess CSF not used for these determinations was saved for further analysis when required. The research team collected all epidemiological, laboratory, and clinical data prospectively; however, they did not interfere with diagnostic examinations or treatment. Patients were treated following the existing standard of care, using dexamethasone and antibiotic at the discretion of the treating doctor. If CV was suspected as a complication cranial image with or without angiography by CT/CTA or MRI/MRA was performed according to regular practice. The patient was followed for up to 6 months after discharge or until death.

Sample analysis

To perform MMPs determinations, the research team collected CSF remaining from the initial lumbar puncture, which was preserved at -80°C until biochemical analysis at the reference

laboratory at the end of the study. CSF concentrations of the different markers were measured using commercially available enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) kits obtained from R&D systems for TIMP-1 and from ElabScience for MMP-2 and MMP-9.

Regarding microbiological tests, clinical samples were processed following standard procedures. Strains of *S. pneumoniae* were identified by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDI-TOF) and optochin susceptibility. Antibiotic susceptibility was tested by microdilution following the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) guidelines [36]. Serotype was determined by Quellung reaction, dot blot, and/or capsular sequence typing at the Spanish Pneumococcal Reference Laboratory. All available isolates underwent whole genome sequencing on the Illumina platform. DNA was extracted using the QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen) and quantified with the QuantiFluor dsDNA System (Promega). Libraries were prepared with the Nextera XT kit and paired-end sequenced (2 × 300 base-pairs) on the MiSeq platform (Illumina). Read quality analysis and assembly was performed with the INNUca v4.2 pipeline (github.com/B-UMMI/INNUca). Multilocus sequence typing (MLST), in silico serotyping, and antibiotic resistance were determined using Pathogenwatch (pathogen.watch/) and reads were deposited at the European Nucleotide Archive (PRJEB61664).

Statistical analysis

We used an electronic case report form in REDCap, a secure web-based software platform, to collect and to store study data [37]. Cohort characteristics are presented as the number of cases and percentages for categorical variables or as the median and interquartile range (IQR) for continuous variables. All analyses were performed with a two-sided significance level of 0.05 in R software version 4.1.0 [38].

Results

A total of 22 patients from two centers were included, as shown in Figure 1.

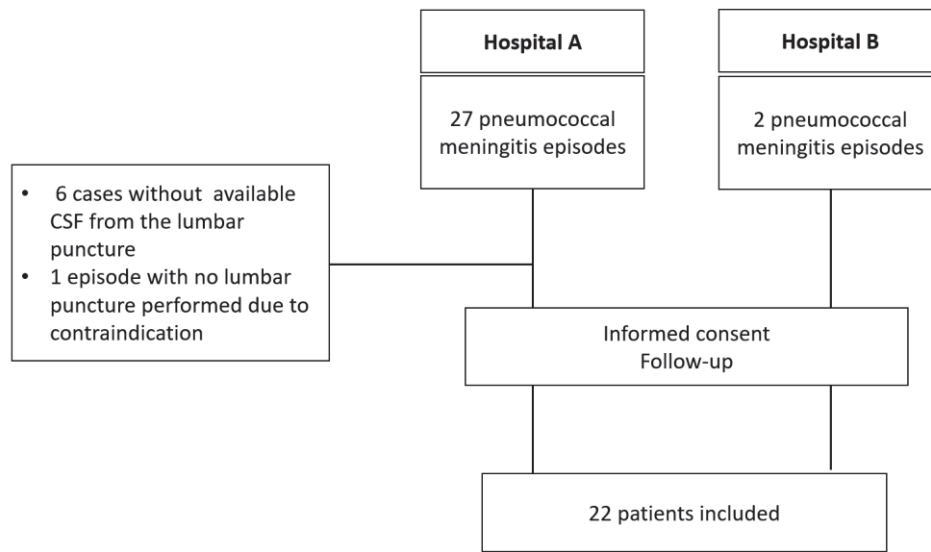


Figure 1. Inclusion flow-chart

Patient characteristics are summarized in Table 1.

Table 1. Cohort main characteristics (N=22)

<i>Basal characteristics</i>	
Age, years (median, IQR)	60.5 (53.0-68.5)
Male (n/N, %)	15/22 (68.2%)
Any pneumococcal vaccination before episode (n/N, %)	12/22 (54,1%)
Charlson score (median, IQR)	0 (0-2)
Previous meningitis episode (n/N, %)	2/22 (9.1%)
Immunosuppression¹ (n/N, %)	5/22 (22,7%)
Known predisposing factor² (n/N, %)	13/22 (59,1%)
<i>Clinical characteristics at admission</i>	
Time since symptoms onset, hours (median, IQR)	30 (12-72)
Antibiotic treatment before admission (n/N, %)	8/22 (36,4%)
Duration, days (median, IQR)	1.5 (1-2.25)
Fever at any time (n/N, %)	15/22 (68,2%)
Hypotension (n/N, %)	2/22 (18,2%)
Shock (n/N, %)	4/22 (14,3%)
Headache (n/N, %)	11/21 (52,4%)
Nuchal rigidity (n/N, %)	9/22 (52,9%)
Nausea or vomiting (n/N, %)	7/22 (31,8%)

Altered consciousness (n/N, %)	20/22 (90,9%)
Glasgow score (median, IQR)	10 (8-14)
Seizures before admission (n/N, %)	4/22 (18,2%)
Focal neurological deficit at admission (n/N, %)	5/22 (22,7%)
<i>Laboratory test at admission</i>	
Blood leucocytes, cel/mm3 (median, IQR)	18900 (13875-23600)
Lactat, mmol/L (median, IQR)	2.76 (1.88-5.73)
CRP, mg/L (median, IQR)	179 (84.8-369)
Creatinine, µmol/L (median, IQR)	75.6 (59-114)
CSF leucocytes, cel/mm3 (median, IQR)	3550 (800-6426)
% neutrophiles (median, IQR)	90.5 % (87-95)
CSF glucose, mmol/L (median, IQR)	0.11 (0.11-2)
CSF proteins, g/L (median, IQR)	5.2 (4-8.1)
<i>Metalloproteases levels</i>	
MMP-2, ng/mL (median, IQR)	11.5 (8.04-15.1)
MMP-9, ng/mL (median, IQR)	9482 (3734-13515)
TIMP-1, ng/mL (median, IQR)	430 (284-966)
<i>Microbiology</i>	
Positive blood cultures (n/N, %)	16/21 (72,7%)
CSF positive gram stain (n/N, %)	15/21 (68,2%)
CSF positive culture (n/N, %)	14/20 (63,6%)
CSF positive antigen (n/N, %)	20/22 (90,9%)
CSF positive protein chain reaction (n/N, %)	4/21 (19%)
Susceptibility to penicillin³ (n/N, %)	16/18 (83,3%)
Susceptibility to cefotaxime⁴ (n/N, %)	16/18 (83,3%)
<i>S pneumoniae</i> serotype, (n) (N=17)	3 (4); 9N (2); 19A (2), 22F (2), 35F (2); 7C (1) 15A (1), 15B (1), 19F (1), 35B (1)
<i>Radiology at admission</i>	
Cranial CT scan before lumbar puncture (n/N, %)	19/22 (86,4%)
Abnormal cranial CT scan⁵ (n/N, %)	4/19 (21,1%)

CRP: protein C reactive, CSF: cerebrospinal fluid, CT scan: computed tomography scan, EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

¹Immunosupresion was splenectomy in 3 cases, biological treatment in 1 case and corticoid treatment in another.

²The identified predisposing factors were: 7 cases of acute otitis media , 2 cases of CSF leakage, 2 pneumonia, 1 chronic otitis media and 1 chronic sinusitis

³According to the EUCAST defintion, *S. pneumoniae* strains were considered penicillin susceptible with MICs ≤0.06 mg/L

⁴According to the EUCAST definition *S. pneumoniae* strains were considered cefotaxime susceptible with MICs $\leq 0.5\text{mg/L}$

⁵The CT scan abnormalities were 3 cases of old strokes and 1 cerebral oedema.

Although the cohort had few comorbidities, almost a quarter had immunosuppression. Both centers provided similar treatment with appropriate and targeted empirical antibiotics that included third-generation cephalosporins. All patients received adjunctive dexamethasone, except for one who was admitted with pneumococcal pneumonia and received a late diagnosis of meningitis. Dexamethasone treatment comprised an initial bolus of 12 mg followed by 4 mg every 6 hours for 48 hours in 20/21 (95.2%) patients, with 1 patient receiving 10 mg every 6 hours for 96 hours. Of the 18 patients without seizures until admission, 16 (88.9%) received antiseizure drug prophylaxis.

Overall, 15 of the 22 patients (68.2%) needed admission to the intensive care unit and 13 (59.1%) required orotracheal intubation. The level of consciousness improved at a median of 1 day (IQR 1-2.75). Fever resolved in almost all patients (95.5%) after a mean of 1 day, but one patient had a persistent fever after 72 hours and the fever reappeared in one patient.

Neurological and non-neurological complications during admission are described in Table 2.

Table 2. Complications during admission

Non-neurologic complications (n/N, %)	15/22 (68,2%)
Septic shock	4/22 (18,2%)
Respiratory failure	7/22 (31,8%)
Heart failure	5/22 (22,7%)
Renal failure	5/22 (22,7%)
Worsening liver function	2/22 (9,1%)
Multiorgan failure	3/22 (13,6%)
Arthritis	1/22 (4,6%)
Phlebitis	1/22 (4,6%)
Urinary tract nosocomial infection	1/22 (4,6%)
Neurologic symptoms¹ (n/N, %)	12/22 (54,5%)

Headache	3/22 (13,6%)
Hemiparesis	3/22 (13,6%)
Cranial palsy	1/22 (4,6%)
Seizure	3/22 (13,6%)
Deterioration of level of consciousness to GCS < 8	5/22 (22,7%)
Another focal neurological deficit (n/N, %)	3/22 (13,6%)

GCS: Glasgow Coma Score

¹Only for new onset of symptoms not present on admission

Neurological complications occurred from day 1 to day 14 of admission, with half developing after dexamethasone discontinuation and only one developing after antibiotic discontinuation. Diagnostic imaging was performed in all but one case of neurological complication (11/12), with the omission due to therapeutic/diagnostic effort limitation of the patient. Simple CT scan, performed in 7 patients at a median of day 8 (IQR 7.5–8.5) after admission, did not detect CV; however, CTA performed in 2 patients at a median of day 19.5 (IQR 16.8–22.2) detected 1 case with stenosis/ectasia at vessels. MRI was the most sensitive imaging technique. It was performed in 8 patients at a median of day 8 (IQR 6.5–12.5), finding punctate white matter hyperintense lesions on T2 and FLAIR sequences in 3 patients and infarcts in 5 patients; 3 of whom had multiple lesions and in different vascular territories (2 bilateral) and 1 showed different states of evolution. Other findings were cerebral edema and meningeal reinforce. No hemorrhages were found. Based on the diagnostic clinical and radiological criteria, 3 of 21 patients (14.3%) were diagnosed with CV.

During admission, 3 of 22 patients (13.6%) died: 1 due to early sepsis (< 48h of admission) and 2 attributed to late neurological complications. At discharge, 6 of 19 survivors presented sequelae, including 1 with cranial nerve palsy, 3 with deafness, 2 with neurological focal deficits, and 1 with a change in character. GOS at discharge was 5 in 12 of the 22 patients (54.6%). Follow up was completed in 18 of 19 survivors; at 1 month after discharge, one more patient had a GOS of 5 points (13/18; 72.2%), while at 6 months 15/18 (83.3%) achieved full recovery .

Differences in the main risk factors for CV and non-CV cases are shown in Table 3; however, none of them achieved statistical significance.

Table 3. Possible cerebral vasculitis risk factors

	No CV (18/21)	CV (3/21)
Time since symptoms onset to admission, hours (median, IQR)	24 (12-72)	30 (21-39)
MMP-9 ng/mL (median, IQR)	9.8 (7.95-15.4)	13.2 (11.4-13.3)
MMP-2 ng/mL (median, IQR)	10484 (4139-13515)	5689 (4354-7666)
TIMP-1 ng/mL (median, IQR)	318 (284-966)	699 (488-1944)
CSF proteins (median, IQR)	5,2 (4-7)	4,4 (3,7-6,7)
CSF positive gram stain (n/N, %)	11/17 (64,7%)	3/3 (100%)
CSF leucocytes (median, IQR)	3668 (1496-7846)	1058 (831-1285)
% neutrophils in CSF (median, IQR)	91,1% (88,2-95)	74,8% (64,4-85,1)
Adjuvant dexamethasone treatment (n/N, %)	17/18 (94,4%)	3/3 (100%)

CV: cerebral vasculitis, CSF: cerebrospinal fluid.

None of the items achieved statistical significance.

Figure 2 summarizes the phylogenetic tree and associated metadata of sequenced isolates, including antibiotic susceptibility and acquired resistant genes.

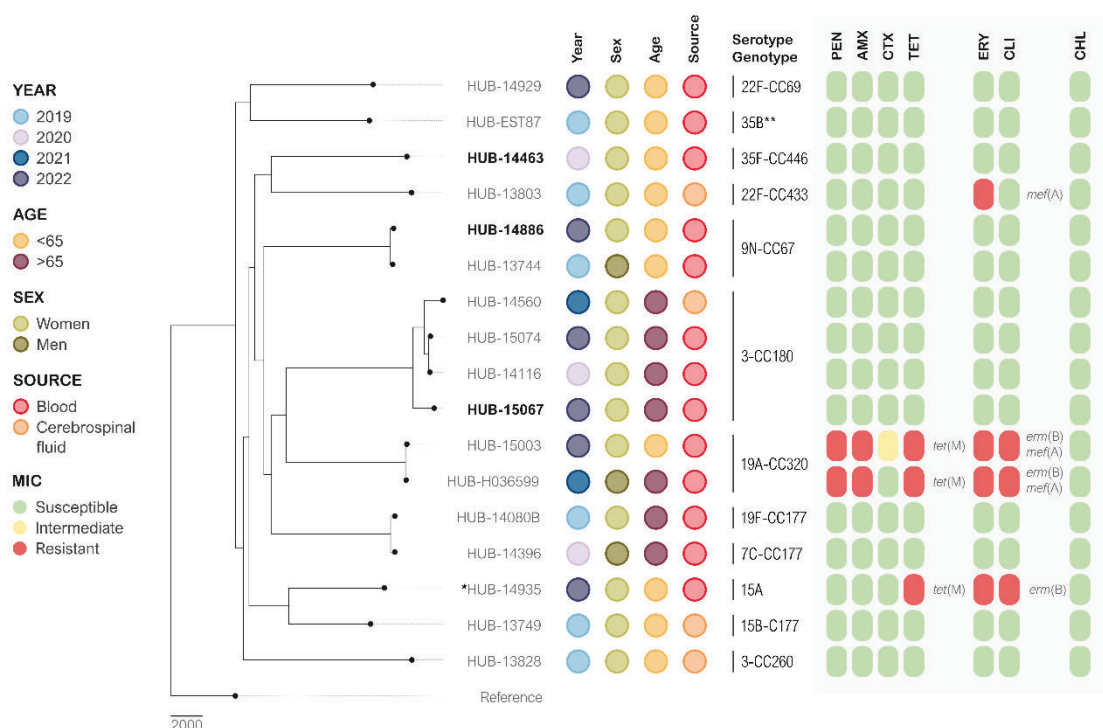


Figure 2. Phylogenetic tree of isolates causing pneumococcal meningitis in Hospital Universitari de Bellvitge (2019-2022). Isolates of patients with vasculitis post pneumococcal meningitis are marked in bold. Metadata related to year of isolation, sex, age group, source serotype and clonal complex are represented. Antibiotic susceptibility is

represented in green (susceptible), yellow (intermediate) and red (resistance) under EUCAST meningeal breakpoints. PEN; Penicillin, AMX; Amoxicillin, CTX; Cefotaxime, TET; Tetracycline, ERY; Erythromycin, CLI; Clindamycin and CHL; Chloramphenicol. Acquired resistance genes for tetracycline and erythromycin is indicated. (*) In this isolate vasculitis could not be determined. (**) New ST profile.

Although there was a high diversity of serotypes among pneumococci causing meningitis. However, serotype 3 accounted for 5 cases (29.4%), with most related to the globally disseminated CC180 that is associated with the rise of this serotype in Europe. Cases that developed CV had serotype 3, 9N, and 35F, but the small number meant that no differences could be evaluated between the CV and non-CV groups.

More than half (12/22) of the patients had received at least one dose of the pneumococcal vaccine. Almost all had received at least one dose of the 23V-polysaccharide, which covered all but 5 of the 17 isolated serotypes. Two out of the 12 had previously received the 13V-conjugated vaccine in the sequential protocol. Only 4 patients had received the last dose of the vaccine within the last 5 years.

Treatment for the CV cases mainly involved extending the dexamethasone regimen to a median of 14 days (IQR 8–17.5) compared with the 2 days (IQR 2–3) required for the non-CV cases. Although none of the patients with CV died, their GOS at discharge was worse (2 with GOS 4 and 1 with GOS 2) compared with the non-CV group (12/16 [75%] survivors with GOS 5). After 6 months, 1 patient with CV achieved a GOS of 5, but there was no change in the other 2 patients.

Comparing MMPs levels between survivors, MMP-9 and TIMP-1 were higher in patients with sequelae (13.3 [IQR 10.5-14.7] ng/mL and 853 [IQR 389-2644] ng/mL, respectively) than in those without (10.6 [IQR 7.95-15.4] and 331 [IQR 294-844] ng/mL, respectively), but without achieving statistical significance ($p=0.687$ and $p=0.182$, respectively). Also, MMP-2 levels were lower in patients with sequelae (7666 [IQR 3686-11,800] ng/mL) than in those without (11,648 [IQR 7308-13,630] ng/mL) again without achieving statistical significance ($p=0.687$).

Discussion

Neurological complications were frequent and affected more than 50% of patients in our cohort, with a significant frequency of CV in more than 14%. Although the sample size was inadequate to detect statistically significant risk factors, these results are consistent with previous publications suggesting that risk is increased with a longer time from symptom onset to admission, a lower neutrophil CSF count, and a more positive CSF gram stain [11].

MMPs levels were also concordant with the existing literature, showing higher MMP-9 and TIMP-2 levels with lower MMP-2 levels in patients with sequelae. We cannot conclude that differences in MMP levels are associated with CV, but our preliminary results should encourage further research in this field. A larger cohort could detect early markers of this severe complication and allow the design of treatments aimed at reducing its severity and frequency.

Microbiological analysis did not find any pattern in meningitis complicated with CV. No phylogenetic relationship, serotype predominance, virulence factor, or antibiotic susceptibility was related to CV. The high genetic diversity of pneumococci, together with a small sample size, precluded the rejection of any role for microbial characteristics in the genesis of CV as a complication. Serotype 3 is well known to be the dominant cause of severe meningitis.

Most physicians followed the dexamethasone regimen proposed by Cabellos et al. [7], using a lower and shorter dose than proposed in a clinical trial [2] with a lower incidence of CV than other cohorts recently published with conventional doses of dexamethasone (14.3% vs 29.2%) [12]. Further analysis regarding different doses of dexamethasone and the incidence of CV are warranted.

The main limitation of our study is the small sample size and the low number of CV cases. During the SARS-CoV-2 pandemic, there was an unexpectedly lower incidence of pneumococcal meningitis due to lock-down and mask-wearing precautions; therefore, despite extending the

study period, it was not possible to include more patients and achieve statistical power. Nevertheless, the study was the first to include MMPs levels in adults with bacterial pneumococcal meningitis and to assess their relationship with CV based on previous experiences in other etiologies of meningitis [28, 29, 31, 32], experimental models [24, 25, 27, 30], children [26, 33], or with scarce representation of pneumococcal etiology [34]. To our knowledge, there has been no previous attempt to assess the microbiological phylogenetic relationships or virulence factors related to CV.

Conclusions

CV is a frequent complication of pneumococcal meningitis, occurring in 14.3% of cases in this series. The effect of corticosteroid treatment on the incidence of CV is not well determined and should be clarified, including the impact of different doses of dexamethasone. MMPs levels in the CSF could represent a potential marker of this complication, but further studies with a larger sample size are needed. Indeed, the small sample in the current study precludes any conclusions about the relation between CV and either pneumococcal serotypes or virulence factors.

Acknowledgments

To Natàlia Pallarès for database design and statistical analysis.

Funding

This study was funded by a specific grant of “Instituto de Salud Carlos III” expedient number PI18/00814.

References

1. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O *et al*; ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. Clin Microbiol Infect. 2016 May;22 Suppl 3:S37-62. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.007. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27062097.
2. de Gans J, van de Beek D; European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med. 2002 Nov 14;347(20):1549-56. doi: 10.1056/NEJMoa021334. PMID: 12432041.
3. van de Beek D, Farrar JJ, de Gans J, Mai NT, Molyneux EM, Peltola H, Peto TE, Roine I, Scarborough M, Schultz C, Thwaites GE, Tuan PQ, Zwinderman AH. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. Lancet Neurol. 2010 Mar;9(3):254-63. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70023-5.
4. van de Beek, D. & de Gans, J. (2004). Dexamethasone and Pneumococcal Meningitis. Annals of Internal Medicine, 141 (4), 327. doi: 0003-4819-141-4-200408170-00028
5. Koelman DLH, Brouwer MC, Ter Horst L, Bijlsma MW, van der Ende A, van de Beek D. Pneumococcal Meningitis in Adults: A Prospective Nationwide Cohort Study Over a 20-year Period. Clin Infect Dis. 2022 Mar 1;74(4):657-667. doi: 10.1093/cid/ciab477. PMID: 34036322; PMCID: PMC8886910.
6. Buchholz G, Koedel U, Pfister HW, Kastenbauer S, Klein M. Dramatic reduction of mortality in pneumococcal meningitis. Crit Care. 2016 Oct 2;20(1):312. doi: 10.1186/s13054-016-1498-8
7. Cabellos C, Guillem L, Pelegrin I *et al*. A 30-year perspective of low-dose dexamethasone, a single dose of mannitol and antiseizures prophylaxis on the prognosis of pneumococcal meningitis. Infectious Diseases, 2024 June 26. doi: 10.1080/23744235.2024.2370967
8. Kastenbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of

- complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain*. 2003 May;126(Pt 5):1015-25. doi: 10.1093/brain/awg113. PMID: 12690042.
9. Engelen-Lee JY, Brouwer MC, Aronica E, van de Beek D. Pneumococcal meningitis: clinical-pathological correlations (MeninGene-Path). *Acta Neuropathol Commun*. 2016 Mar 22;4:26. doi: 10.1186/s40478-016-0297-4.
 10. Benadji A, Debroucker T, Martin-Blondel G, Argaud L, Vitrat V, Biron C, Wolff M, Hoen B, Duval X, Tubiana S. Cerebrovascular complications in patients with community-acquired bacterial meningitis: occurrence and associated factors in the COMBAT multicenter prospective cohort. *BMC Infect Dis*. 2023 Jun 5;23(1):376. doi: 10.1186/s12879-023-08320-x.
 11. Boix-Palop L, Fernández T, Pelegrín I, Obradors M, García-Roulston K, Xercavins M, García-Somoza D, Ardanuy C, Garau J, Calbo E, Cabellos C. Delayed Cerebral Vasculopathy in Pneumococcal Meningitis: Epidemiology and Clinical Outcome. A Cohort Study. *Int J Infect Dis*. 2020 Aug;97:283-289. doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.005.
 12. Artiaga A, Herman F, Arquizan C, Thouvenot E, Loubet P, Le Moing V, Picot MC, Makinson A. Cerebral vasculitis as a complication of pneumococcal meningitis: A cohort study. *Infect Dis Now*. 2023 Oct;53(8):104772. doi: 10.1016/j.idnow.2023.104772.
 13. Schut ES, Brouwer MC, de Gans J, Florquin S, Troost D, van de Beek D. Delayed cerebral thrombosis after initial good recovery from pneumococcal meningitis. *Neurology*. 2009 Dec 8;73(23):1988-95. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c55d2e.
 14. Lefebvre N, Carre AC, Delabranche X, Guiot P, Mootien Y. Implication du traitement adjuvant par dexaméthasone dans la survenue d'une artérite septique cérébrale au cours d'une méningite à *Streptococcus pneumoniae* [Implication of dexamethasone adjunctive therapy after the onset of cerebral vasculitis in *Streptococcus pneumoniae* meningitis]. *Med Mal Infect*. 2007 Feb;37(2):118-20. French. doi: 10.1016/j.medmal.2006.12.003.

15. Corchia A, Gouvion A, Deguelte-Lardiere S, Vernet Garnier V, Raclot P, N'Guyen Y. Complications of dexamethasone prescribed for *Streptococcus pneumoniae* meningitis associated with cerebral vasculitis involving large- to medium-sized vessels. *Rev Neurol (Paris)*. 2018 Apr;174(4):267-268. doi: 10.1016/j.neurol.2017.06.024. Epub 2017 Nov 13. PMID: 29146116.
16. Darling KE, Niederhauser J, Bervini D, Giulieri S, Daniel RT, Bille J, Erard V. Cerebral vasculitis complicating postoperative meningitis: the role of steroids revisited. *Swiss Med Wkly*. 2012 Oct 29;142:w13697. doi: 10.4414/smw.2012.13697.
17. Gallegos C, Tobolowsky F, Nigo M, Hasbun R. Delayed Cerebral Injury in Adults With Bacterial Meningitis: A Novel Complication of Adjunctive Steroids? *Crit Care Med*. 2018 Aug;46(8):e811-e814. doi: 10.1097/CCM.0000000000003220.
18. Mukherjee D, Saha A. Cerebral Vasculitis in a Case of Meningitis. *Iran J Child Neurol*. 2017 Fall;11(4):81-84. PMID: 29201129
19. Pugin D, Copin JC, Goodyear MC, Landis T, Gasche Y. Persisting vasculitis after pneumococcal meningitis. *Neurocrit Care*. 2006;4(3):237-40. doi: 10.1385/NCC:4:3:237
20. Regaieg K, Baccouche N, Souissi B, Bahloul M, Bouaziz M. Vascularite cérébrale : une complication rare de la méningite à *Streptococcus pneumoniae* [Cerebral vasculitis: A rare complication of pneumococcal meningitis]. *Med Mal Infect*. 2016 May;46(3):170-1. French. doi: 10.1016/j.medmal.2016.01.001.
21. Ribeiro S, Domingues V, Faria RM, Mendonça T. Invasive pneumococcal disease complicated by cerebral vasculitis, transient diabetes insipidus and spondylodiscitis. *BMJ Case Rep*. 2013 Aug 19;2013:bcr2013010336. doi: 10.1136/bcr-2013-010336.
22. Gámez G, Castro A, Gómez-Mejía A, Gallego M, Bedoya A, Camargo M, Hammerschmidt S. The variome of pneumococcal virulence factors and regulators. *BMC Genomics*. 2018 Jan 3;19(1):10. doi: 10.1186/s12864-017-4376-0.
23. Kadioglu A, Weiser JN, Paton JC, Andrew PW. The role of *Streptococcus pneumoniae*

- virulence factors in host respiratory colonization and disease. *Nat Rev Microbiol.* 2008 Apr;6(4):288-301. doi: 10.1038/nrmicro1871.
24. Chen X, Bai Y, Cui W, Wang Z, Zhang G, Xu Y, Zhu X, Li Y, Wang JH. Effects of B7-H3 on the inflammatory response and expression of MMP-9 in mice with pneumococcal meningitis. *J Mol Neurosci.* 2013 May;50(1):146-53. doi: 10.1007/s12031-012-9885-3.
 25. Barichello T, Generoso JS, Michelon CM, Simões LR, Elias SG, Vuolo F, Comim CM, Dal-Pizzol F, Quevedo J. Inhibition of matrix metalloproteinases-2 and -9 prevents cognitive impairment induced by pneumococcal meningitis in Wistar rats. *Exp Biol Med (Maywood).* 2014 Feb;239(2):225-31. doi: 10.1177/1535370213508354.
 26. Leppert D, Leib SL, Grygar C, Miller KM, Schaad UB, Holländer GA. Matrix metalloproteinase (MMP)-8 and MMP-9 in cerebrospinal fluid during bacterial meningitis: association with blood-brain barrier damage and neurological sequelae. *Clin Infect Dis.* 2000 Jul;31(1):80-4. doi: 10.1086/313922.
 27. Liu X, Han Q, Sun R, Li Z. Dexamethasone regulation of matrix metalloproteinase expression in experimental pneumococcal meningitis. *Brain Res.* 2008 May 1;1207:237-43. doi: 10.1016/j.brainres.2008.01.106.
 28. Majeed S, Singh P, Sharma N, Sharma S. Title: role of matrix metalloproteinase -9 in progression of tuberculous meningitis: a pilot study in patients at different stages of the disease. *BMC Infect Dis.* 2016 Nov 29;16(1):722. doi: 10.1186/s12879-016-1953-9.
 29. Green JA, Tran CT, Farrar JJ, Nguyen MT, Nguyen PH, Dinh SX, Ho ND, Ly CV, Tran HT, Friedland JS, Thwaites GE. Dexamethasone, cerebrospinal fluid matrix metalloproteinase concentrations and clinical outcomes in tuberculous meningitis. *PLoS One.* 2009 Sep 30;4(9):e7277. doi: 10.1371/journal.pone.0007277.
 30. Liechti FD, Grandgirard D, Leppert D, Leib SL. Matrix metalloproteinase inhibition lowers mortality and brain injury in experimental pneumococcal meningitis. *Infect Immun.* 2014 Apr;82(4):1710-8. doi: 10.1128/IAI.00073-14. Epub 2014 Feb 3. Erratum in: *Infect*

- Immun. 2014 Oct;82(10):4435. PMID: 24491581
31. Ricci S, Grandgirard D, Wenzel M, Braccini T, Salvatore P, Oggioni MR, Leib SL, Koedel U. Inhibition of matrix metalloproteinases attenuates brain damage in experimental meningococcal meningitis. *BMC Infect Dis.* 2014 Dec 31;14:726. doi: 10.1186/s12879-014-0726-6.
 32. Williams PL, Leib SL, Kamberi P, Leppert D, Sobel RA, Bifrare YD, Clemons KV, Stevens DA. Levels of matrix metalloproteinase-9 within cerebrospinal fluid in a rabbit model of coccidioid meningitis and vasculitis. *J Infect Dis.* 2002 Dec 1;186(11):1692-5. doi: 10.1086/345365.
 33. Roine I, Pelkonen T, Bernardino L, Lauhio A, Tervahartiala T, Lappalainen M, Kataja M, Pitkäranta A, Sorsa T, Peltola H. Predictive value of cerebrospinal fluid matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 concentrations in childhood bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2014 Jul;33(7):675-9. doi: 10.1097/INF.0000000000000249.
 34. Tsai HC, Shi MH, Lee SS, Wann SR, Tai MH, Chen YS. Expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in the serum and cerebrospinal fluid of patients with meningitis. *Clin Microbiol Infect.* 2011 May;17(5):780-4. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03393.x.
 35. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet.* 1975 Mar 1;1(7905):480-4. doi: 10.1016/s0140-6736(75)92830-5
 36. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.0. 2023. [Accessed: 2 Apr 2023]. Available from: <http://www.eucast.org>.
 37. PA Harris, R Taylor, R Thielke, J Payne, N Gonzalez, JG. Conde, Research electronic data capture (REDCap) – A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support, *J Biomed Inform.* 2009

Apr;42(2):377-81.

38. R: The R Project for Statistical Computing. <https://www.r-project.org/>

DISCUSSIÓ

Interpretació dels resultats

En referència al primer objectiu, que pretenia avaluar el tractament antibiòtic adequat per la meningitis pel pneumococ resistent a penicil·lina i cefalosporina, el nostre estudi inclou una gran mostra de fins a 339 episodis de meningitis. Entre aquests, hi havia una proporció important de microorganismes resistents: 93 eren per soques resistents a penicil·lina i 35 resistents a cefotaxima.

Amb l'experiència d'una mostra tan gran, el tractament amb dosis altes de cefotaxima (300 mg/kg/24h) amb una dosi màxima diària de 24 g en adults, ha demostrat ser un bon tractament empíric i també dirigit, permetent la curació i el rescat de meningitis amb fracàs terapèutic amb pauta estàndard meníngia de ceftriaxona o vancomicina. És molt rellevant que aquesta dosi de cefotaxima va permetre la curació de 6 pacients amb soques que presentaven una CMI de 2 mg/L. Aquests resultats són congruents amb un estudi publicat pel grup francès (78) on s'analitzen nivells al LCR i tolerància de la cefotaxima, observant que en pacients amb una dosi > 280 mg/kg/dia s'arribava a una mediana de concentració al LCR de 18.3 mg/L (IQR 3 – 43.4), arribant pràcticament a estar 10 vegades per sobre la CMI de 2 mg/L sense grans efectes adversos. El mateix grup francès ha publicat dos estudis on s'avaluava l'ús de ceftriaxona a dosis altes (75-100 mg/kg/dia) sense límit superior – tot i que no tenien gaire representació de pacients obesos-, amb una mitjana de 7 g/dia, per infeccions del sistema nerviós central, reportant efectivitat i seguretat d'aquestes dosis (79). Si bé és cert que no han pogut demostrar que aquest tractament sigui eficaç fins a CMI de 2, ja que no s'han trobat amb el cas, refereixen que presenten escassos aïllaments de pneumococs resistents a cefalosporines i la CMI màxima registrada és d'1 mg/L (80). Els mateixos autors han escrit una carta a l'editor (80) en referència al nostre estudi, congratulant-se dels resultats obtinguts de cara a seguir defensant i aplicant les cefalosporines a dosis altes en monoteràpia per al tractament de meningitis pneumocòcciques, tal com recomanen les guies franceses del 2009 (65) i del 2018 (81).

És ben probable, doncs, donades aquestes noves evidències, que canviïn les recomanacions actuals en la pròxima edició de les guies europees.

Pel que fa a la resta de tractaments utilitzats, els casos tractats amb vancomicina en monoteràpia ja van ser publicats (59) reflectint el seu fracàs. Els casos tractats amb vancomicina més rifampicina, tot i ser només 10 pacients, presenten una taxa d'èxit del 90%, per la qual cosa també reforcen resultats previs en l'àmbit experimental (61) i es considera la millor pauta alternativa si hi ha toxicitat, resistència d'alt grau o al·lèrgia a betalactàmics.

El segon estudi responia a l'objectiu d'avaluar la teràpia adjuvant amb dexametasona a dosis més baixes de les recomanades per les guies: exactament, una dosi de 12 mg en bolus i 4 mg cada 6 h durant només 48 hores, en lloc dels 10 mg cada 6 h durant 96 hores actualment recomanat. Això suposa una reducció de més de la meitat de la dosi.

L'estudi, que recull l'observació d'una mostra també molt gran, confirma l'eficàcia pel que fa a reducció de mortalitat (comparant amb la mateixa cohort els anys previs a la implementació de la dexametasona per protocol) del 35 a l'11%, un resultat que equival o fins i tot supera lleument la reducció de mortalitat publicada amb les dosis més altes: de 34 a 14% en assaig clínic (7) i del 30 a 15% en estudi de cohorts (2). La possibilitat d'una pauta curta efectiva també es recolza en altres estudis més antics amb pacients pediàtrics, on es demostrava l'eficàcia de només 48 h de tractament amb corticoides (8, 82). En adults, no hi ha estudis publicats recentment amb comparació de dosis ni una dosi més baixa de dexametasona de la recomanada actualment.

És congruent amb el mecanisme d'acció proposat de la dexametasona, que la mortalitat neurològica i la mortalitat precoç, fossin les que es redueixen més significativament (del 23 al 7.4% i del 24 al 5.8%). També la reducció de l'aparició d'hemiparèsia post inici de tractament i el menor nombre de crisis epilèptiques postantibiòtic, donen suport a aquests resultats. A més sembla que tinguin millor recuperació funcional els pacients tractats amb dexametasona (GOS=5 79% vs. 57%) encara que no va arribar a tenir significació estadística.

La limitació ja mencionada de l'administració de diversos tractaments alhora (dexametasona, mannitol i profilaxi antiepilèptica) es va intentar corregir amb la subanàlisi de la cohort que va utilitzar dexametasona, que era de 242 malalts, dels quals 2/3 parts també van rebre mannitol (173), sense trobar diferències significatives ni en mortalitat ni en seqüeles. Tot i que el percentatge és lleugerament més baix en el grup de mannitol, s'ha de tenir en compte el possible biaix de gravetat. El biaix consistiria en el fet que l'administració de mannitol està contraindicada en certs casos que poden representar probablement pacients més greus (insuficiència renal, cardíaca o xoc). Per això, concloem que el nostre estudi no demostra un clar efecte del mannitol afegit al benefici que aporta la dexametasona.

En canvi, en aquest estudi ja s'observa un possible efecte beneficiós de la profilaxi antiepilèptica administrada a 184 pacients que també reben dexametasona, presentant menys crisis epilèptiques (10 vs. 28%) i menor mortalitat (26 vs. 20%) i morbiditat (GOS=5 83% vs. 50%) de forma significativa. També es confirma que les crisis epilèptiques agudes comporten més mortalitat i morbiditat per se i de forma significativa. Aquests resultats recolzen la nostra hipòtesi per desenvolupar el següent estudi, centrat únicament en la profilaxi antiepilèptica de forma detallada (83).

Sí que és cert que hi ha algunes diferències entre el grup que va rebre dexametasona i el que no: el que va rebre dexametasona té més edat i més càncer; en canvi, el grup que no va rebre dexametasona arriba més greu: amb més xoc i més baix nivell de consciència (GSC <8). Aquestes diferències podrien donar-se perquè en realitat es tracta gairebé d'una cohort històrica, amb els pacients més recents beneficiant-se de l'aplicació del protocol. Probablement, les diferències tenen a veure amb el canvi poblacional i l'envelliment de la societat les darreres dècades, i també amb més accés al sistema sanitari, arribant "abans" d'estar tan greus a Urgències o rebent alguna dosi d'antibiòtic prèviament. Tot i així, la dexametasona mostra un clar efecte beneficiós, no només atribuïble a les millores en el sistema sanitari, ja que els 15 malalts que no van rebre dexametasona després de la implantació del protocol mostren la mateixa mortalitat (33%) tot i ser pacients tractats després de 1986 amb els mateixos avenços mèdics que els pacients tractats amb dexametasona per protocol.

Els bons resultats amb dosis inferiors de dexametasona haurien de provocar un canvi en les recomanacions, valorant la dosi inferior com a possible opció de tractament, no només perquè caldria emprar la dosi mínima eficaç, sinó perquè la possible reducció de dosis pot estalviar efectes secundaris com el descens de dosis d'antibiòtic que penetra al LCR o l'aparició de vasculitis cerebral retardada. Complicació de la qual no s'acaba de conèixer la patogènia ni el paper dels corticoides en la seva aparició, i en què també centrem el nostre darrer estudi.

Pel que fa al moment real en què els pacients reben l'administració de dexametasona, dels 69 pacients en què es va poder analitzar el 75% van rebre la dexametasona prèvia o simultàniament a l'antibiòtic. La resta van rebre la dexametasona tard, un 18.8% dins de les 4 hores posteriors a l'administració de l'antibiòtic i la resta més tard. Només 4 dels pacients la van rebre passades 4 hores des de l'administració de l'antibiòtic. Si bé és cert que les recomanacions són clares d'administrar la dexametasona d'inici i no amb el deteriorament clínic, i així s'ha d'insistir que es faci, en la vida real és difícil que això es compleixi de forma estricta en tots els casos. Considerem adequada la recomanació que en cas de no haver-se fet, almenys es faci en les 4 hores posteriors, malgrat que el nombre de malalts del nostre estudi no va permetre fer una subanàlisi amb els pacients que l'havien rebut més tard. Com que no és ètic fer un estudi intervencionista per veure fins quan té benefici administrar-la, per tenir més evidència al respecte només es podria realitzar una avaluació en un estudi de cohorts observacional, amb les dificultats que suposa, recollir de forma retrospectiva des de registres o des de la història clínica electrònica, el moment exacte d'administració de fàrmacs.

El tercer objectiu contemplava avaluar l'efectivitat de la profilaxi anticomicial en les meningitis pneumocòcciques. Això va requerir seleccionar únicament els pacients que no havien presentat crisis epilèptiques abans del diagnòstic (ja que aquestes no són potencialment evitables). En aquesta selecció de malalts, la profilaxi antiepilèptica demostra que és eficaç amb una menor aparició de crisis epilèptiques, i a la vegada segura, amb escassos efectes secundaris. Tot i així, com que la mostra del grup sense

tractament profilàctic era petita, caldria confirmar aquestes troballes amb nous estudis que permetin aplicar aquests resultats a la pràctica clínica amb seguretat. La profilaxi antiepilèptica no s'havia avaluat en aquest tipus d'afectació al sistema nerviós central, però, en canvi, sí en altres tipus de patologies neurològiques amb una incidència similar o més baixa de complicacions en forma de crisis epilèptiques com l'hemorràgia subaracnoidal (10-26%) o el traumatisme cranioencefàlic (4-25%) (13,14).

Probablement concretar els factors de risc de crisis epilèptiques, com podria ser l'edat o certs paràmetres al LCR com s'havia descrit anteriorment – més proteïnes i menys leucòcits – (10, 30, 68) podria suggerir valorar una profilaxi no universal, sinó adequada al risc.

Pel que fa a l'impacte en seqüeles i mortalitat pel fet de rebre profilaxis i no presentar aquesta complicació, si bé l'estudi, probablement degut a la mida de la mostra, no mostra beneficis significatius; sí que demostra beneficis en variables subrogades com la menor estada hospitalària i la menor necessitat d'ingrés a l'UCI i intubació orotraqueal. Els resultats en aquestes variables no només assoleixen significació estadística sinó que presenten canvis percentuals significatius en l'àmbit clínic: d'una necessitat d'ingrés a UCI del 86% baixa al 57% i la necessitat d'intubació del 81 al 41%. A més, la reducció d'estada hospitalària també és molt significativa amb una reducció de més de 10 dies, passant de 27.5 a 15 dies d'ingrés.

Davant la possibilitat d'evitar una complicació greu i permetre la curació més ràpida, els nostres resultats condueixen seguir investigant aquest tractament, probablement requerint un nou intent d'assaig clínic aleatoritzat amb col·laboració internacional.

També cal destacar la temporalitat de les crisis, habitualment les primeres 48 h però més tardanes en els pacients que prenen profilaxi antiepilèptica. Tot i que no vam trobar diferències significatives, sembla que hi ha una tendència a major alteració a la neuroimatge de control i no la d'admissió, en els pacients que van presentar crisis (85 vs. 64%). D'aquest fet, sumat que el 50% de pacients que van fracassar amb la profilaxi antiepilèptica presentaven alteracions a la neuroimatge de control, s'infereix que en les crisis tardanes probablement tenen un paper important les complicacions intracranials.

Aquests resultats caldria confirmar-los amb nous estudis, i es podria avaluar, per exemple, suspendre la profilaxi antiepilèptica al cap de 3 o 5 dies si no hi ha complicacions intracranials, ja que aquestes rarament es presenten més tard i, si és així, igualment poden provocar un fracàs de la profilaxi.

El quart objectiu era explorar la relació de les metal·loproteases al líquid cefalorraquidi i les característiques microbiològiques de *S pneumoniae* amb l'aparició d'una complicació en concret, la vasculitis cerebral. Els resultats obtinguts no permeten realitzar anàlisis estadístiques donat el baix nombre d'esdeveniments en forma de vasculitis cerebral (n=3). Malgrat disposar d'una mostra tan escassa els nivells de metal·loproteases presenten una tendència com la descrita en la literatura amb nivells de MMP-9 o TIMP-1 més alts en pacients amb seqüeles (18,19) i també nivells de MMP-9 més alts en pacients amb vasculitis cerebral (84). L'estudi microbiològic no va reportar diferències en les soques de pacients amb vasculitis cerebrals, però és possible que tal associació estigui present, però no s'hagi pogut detectar per la mida de la mostra i el nombre d'esdeveniments. L'àmplia varietat de serotips de *S pneumoniae* que provoquen malaltia invasiva, dificulta la detecció de tendències. L'estudi tampoc va permetre aclarir la relació de la corticoteràpia amb l'aparició de la vasculitis cerebral. Cal tenir en compte que un factor que pot confondre a l'hora d'interpretar una vasculitis cerebral retardada, després de retirar els corticoides, és que aquesta complicació se sospita amb una falta de millora o empitjorament després de 72 h de tractament dirigit. Aquest moment coincideix temporalment amb el final del tractament corticoideu adjuvant segons la pauta utilitzada; amb la pauta de dexametasona proposada per nosaltres probablement ja l'hagi finalitzat, i amb la pauta estàndard, estigui a punt. Això sumat al possible retard diagnòstic degut a la programació de tècniques d'imatge específiques com la ressonància magnètica o l'angio-TC cranial, pot fer que hi hagi una coincidència temporal amb la suspensió de corticoides i l'aparició de la complicació i que no sigui una relació causa-efecte.

Implicacions dels resultats

Els nostres resultats tracten temes innovadors, sobre els quals hi ha escassa evidència científica i, fins i tot, apunten en una direcció contrària a algunes recomanacions de les guies actuals. A més, posen en qüestió tant la pauta antibiòtica empírica com la dirigida recomanada pel *S pneumoniae* amb resistència a penicil·lina i cefalosporines. Fins i tot considerem que es podria arribar a plantejar ajustar els punts de tall de l'EUCAST, reclassificant els *S pneumoniae* amb CMI a cefotaxima d'1 i 2 mg/L, en lloc de resistents, susceptibles a dosis incrementades; com en el cas dels *S pneumoniae* en infeccions no menínigies.

A més, es presenten resultats molt sòlids amb l'ús d'una pauta alternativa de corticoides a dosis més baixes i durant menys dies que la pauta estàndard recomanada, obrint la porta a un canvi en les recomanacions per donar la dosi mínima necessària.

Els resultats amb la profilaxi antiepilèptica, rebutjada també a les guies per falta d'estudis, tot i no arribar a demostrar una millora significativa en la mortalitat, sí que suggereixen eficàcia i disminució de l'estada hospitalària i l'ingrés a UCI, a més de presentar escassos efectes adversos. Caldrà fer estudis amb una mostra més gran per confirmar les nostres troballes i poder fer una recomanació clara al respecte.

La possibilitat de preveure certes complicacions, com la vasculitis cerebral amb els nivells de certes metal·loproteases a la punció lumbar inicial, és esperançadora. Seran necessaris més estudis que confirmin que són un possible marcador que ens podria guiar a fer un tractament personalitzat.

En global, els resultats presentats intenten respondre a algunes de les preguntes a què ens enfrontem els clínics dia a dia, com a metges assistencials que tractem pacients amb meningitis pneumocòcciques: quin tractament antibiòtic i adjuvant hem de posar als pacients i en quin pacient cal sospitar complicacions en forma de vasculitis cerebral. Pel fet de respondre preguntes tan clíniques, els estudis presentats tenen una elevada aplicabilitat i poden definir canvis en la pràctica clínica.

Fortaleses i limitacions

Una de les fortaleses dels nostres resultats és que tots els estudis es basen en la vida real, i això permet observar l'eficàcia dels tractaments malgrat les diferències inherents en l'aplicació pràctica, que no es reflecteixen de la mateixa manera en cas d'estudis aleatoritzats. Això inclou dubtes diagnòstics amb retards en el tractament empíric o adjuvant recomanat, la major o menor adherència al tractament protocol·litzat, l'heterogeneïtat de pacients amb representació real dels pacients més greus i comòrbids... Això fa que, la principal limitació, que és precisament el fet que tots els estudis són observacionals, no resti força a les conclusions sobre l'aplicació del tractament.

En l'estudi del tractament de les meningitis per *S pneumoniae* resistents a penicil·lines i/o cefalosporines, una limitació és que no disposem de certs detalls dels pacients amb fracassos terapèutics (si tenien persistència de cultius positius al LCR, nivells d'antibiòtic al líquid cefalorraquidi). Sí que a la taula 4 de l'article es mencionen certes dades i la dosi d'antibiòtic per kg, però si haguéssim disposat a més d'aquests detalls podrien haver aportat més arguments científics a les nostres conclusions, com es reflecteix en la carta l'editor en resposta a l'article escrita pel grup francès (80).

Una limitació important en l'estudi sobre la dexametasona, com el mateix títol diu, és l'administració simultània d'altres tractaments adjuvants dificultant l'impacte de cada un d'ells per separat. Aquesta limitació s'ha intentat mitigar fent una subanàlisi en el cas de l'administració de mannitol i realitzant un estudi específic centrat detalladament en la profilaxi antiepilèptica (83).

Una altra de les limitacions és el nombre de pacients en dos dels quatre estudis:

L'estudi de la profilaxi antiepilèptica, si bé sí que inclou una mostra total prou gran presenta un desequilibri important entre els grups comparats. Del grup avaluable de 74 malalts, només deu no van rebre tractament profilàctic, la resta sí. El nombre limitat de pacients inclosos es deu a la necessitat de recollir dades detallades a la història clínica informatitzada (sobre les crisis, els tractaments rebuts i les proves complementàries) i per assegurar una cohort comparable en la resta de maneig no ens va semblar adequat comparar-ho amb dades d'un altre centre. Tot i així, considerem

que les diferències observades són significatives i que caldria plantejar un nou estudi aleatoritzat multicèntric per confirmar les nostres troballes, possiblement amb centres europeus i no només espanyols.

El darrer estudi sobre possibles marcadors de la vasculitis cerebral, també conté una mostra petita amb un nombre escàs d'esdeveniments a pesar de plantejar-se com a multicèntric i haver demanat una ampliació del temps del projecte. El principal contratemps va ser un factor imprevisible com la pandèmia del SARS-CoV-2 que, amb les mesures de confinament i la protecció amb mascaretes, va reduir dràsticament el nombre de casos de meningitis pneumocòcciques. Amb la mostra aconseguida, no es poden treure conclusions fermes ni fer diferències estadístiques, però sí que valorem com a positius els resultats. Es tractava d'un estudi exploratori en adults, basant-nos sobretot en informació extreta d'estudis experimentals previs o en estudis de meningitis d'altres etiologies. Els resultats donen empenta a la possibilitat de realitzar un estudi amb una mostra més gran per confirmar si les metal-loproteases al LCR poden ser un marcador de les vasculitis. Tot i no trobar diferències en les característiques microbiològiques de les soques de *S pneumoniae* que es puguin relacionar amb les vasculitis, atès el nombre tan baix d'esdeveniments, no es pot descartar que existeixin i que no les haguem pogut detectar. Pel que fa a la relació amb la corticoteràpia, la mostra no era suficient ni tenia prou pacients amb diferents tipus de dosificació (només 2 amb la dosi estàndard, la resta amb la dosi reduïda) per poder treure conclusions respecte a la disminució o augment d'aquesta complicació segons la dosi de corticoides.

Suggeriments per a futures recerques

Per molt que la meningitis és una malaltia coneguda des de fa anys, els reptes en el tractament de les malalties evolucionen al llarg del temps. Hem de ser capaços d'enfrontar-nos a l'aparició de resistències i de complicacions, potser infraestimades anteriorment, com la vasculitis cerebral. Els canvis en la incidència i l'epidemiologia de la malaltia dificulta enormement la realització d'assajos clínics i requereixen col·laboració, tant nacional com internacional, per obtenir evidència científica de qualitat en què basar les recomanacions de les guies clíniques.

D'acord amb les limitacions i els resultats exposats anteriorment, és indispensable realitzar un assaig clínic multicèntric que confirmi el benefici de la profilaxi antiepilèptica i un nou estudi amb una mostra més gran de meningitis pneumocòcciques per confirmar si els nivells de metal·loproteases poden ser un marcador de la vasculitis cerebral i establir un punt de tall.

Dins de l'àmbit dels reptes del tractament de meningitis pneumocòcciques continua havent-hi preguntes no resoltes que caldria seguir investigant: el millor tractament de la vasculitis cerebral i el paper dels corticoides en la seva patogènia, els factors de risc i el millor tractament de les complicacions supurades intracranials, la possibilitat de tractar amb perfusió continua, per exemple de cefotaxima, a pacients amb soques amb susceptibilitat disminuïda o resistents a cefalosporines de tercera generació...

CONCLUSIONS

- 1) La meningitis comunitària per *Streptococcus pneumoniae* al nostre medi, pot ser deguda a *S pneumoniae* resistent a penicil·lines (CMI > 0.06 mg/L) i cefalosporines (CMI > 0.5 mg/L), amb uns nivells de resistència intermèdia amb CMI màximes a cefalosporines reportades fins a 2 mg/L.
- 2) El tractament empíric amb ceftriaxona a dosi meningíica estàndard (4 g/dia) pot ser insuficient en casos de resistència a cefalosporines, en canvi, l'ús de cefotaxima a dosis molt altes (300 mg/kg/dia) ha demostrat ser segur i eficaç per tractar meningitis pneumocòcciques en centres amb resistències a cefalosporines fins a CMI de 2 mg/L.
- 3) El tractament adjuvant amb dexametasona a dosi reduïda (12 mg d'entrada i 4 mg cada 6 hores durant 48 hores) acompanyat de dosi única de mannitol i profilaxi anticomicial redueix la mortalitat de la meningitis pneumocòccica del 35 al 11.6%, de forma similar a la dexametasona a dosis més altes.
- 4) Les crisis comicials són una complicació freqüent de les meningitis pneumocòcciques, i impacten en el pronòstic allargant l'estada hospitalària i augmentant la necessitat d'intubació orotraqueal i ingrés a la Unitat de Cures Intensives.
- 5) El 12% dels pacients amb meningitis pneumocòccica presenten crisis epilèptiques com a complicació abans del diagnòstic, per això, aquesta complicació només seria potencialment evitable en la resta de casos.
- 6) La profilaxi antiepilèptica pot ser eficaç prevenint l'aparició de les crisis comicials i reduint estada hospitalària i necessitat d'intubació, sense importants efectes adversos.
- 7) La vasculitis cerebral és una complicació freqüent de les meningitis pneumocòcciques.

- 8) En els pacients amb meningitis pneumocòccica que desenvolupen vasculitis cerebral hi ha diferències no significatives en els nivells de metal·loproteases al LCR de la punció lumbar de l'ingrés amb tendència a ser més elevats tant de MMP-9 com de TIMP-1 i més baixos de MMP-2.

BIBLIOGRAFIA

- 1- van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT et al; ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(3):S37-62. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.007
- 2- Koelman DLH, Brouwer MC, Ter Horst L, Bijlsma MW, van der Ende A, van de Beek D. Pneumococcal Meningitis in Adults: A Prospective Nationwide Cohort Study Over a 20-year Period. *Clin Infect Dis.* 2022;74(4):657-667. doi: 10.1093/cid/ciab477
- 3- Lonks JR, Durkin MR, Meyerhoff AN, Medeiros AA. Meningitis due to ceftriaxone-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med.* 1995;332(13):893-4. doi: 10.1056/NEJM199503303321317.
- 4- Viladrich PF, Cabellos C, Pallares R, Tubau F, Martínez-Lacasa J, Liñares J et al. High doses of cefotaxime in treatment of adult meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* with decreased susceptibilities to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996 Jan;40(1):218-20. doi: 10.1128/AAC.40.1.218.
- 5- Suntur BM, Yurtseven T, Sipahi OR, Buke C, Buke M. Rifampicin+ceftriaxone versus vancomycin+ceftriaxone in the treatment of penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis in an experimental rabbit model. *Int J Antimicrob Agents.* 2005;26(3):258-60. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2005.06.010.
- 6- Weber JR, Tuomanen EI. Cellular damage in bacterial meningitis: an interplay of bacterial and host driven toxicity. *J Neuroimmunol.* 2007;184(1-2):45-52. doi: 10.1016/j.jneuroim.2006.11.016.
- 7- de Gans J, van de Beek D; European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2002;347(20):1549-56. doi: 10.1056/NEJMoa021334.
- 8- Schaad UB, Lips U, Gnehm HE, Blumberg A, Heinzer I, Wedgwood J. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children. Swiss Meningitis Study Group. *Lancet.* 1993;342(8869):457-61. doi: 10.1016/0140-6736(93)91592-a.
- 9- Kastenbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain.* 2003;126(Pt 5):1015-25. doi: 10.1093/brain/awg113.
- 10- Larsen FTBD, Brandt CT, Larsen L, Klastrop V, Wiese L, Helweg-Larsen J et al; DASGIB study group. Risk factors and prognosis of seizures in adults with community-acquired

- bacterial meningitis in Denmark: observational cohort studies. *BMJ Open*. 2019;9(7):e030263. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030263.
- 11- Wang KW, Chang WN, Chang HW, Chuang YC, Tsai NW, Wang HC et al. The significance of seizures and other predictive factors during the acute illness for the long-term outcome after bacterial meningitis. *Seizure*. 2005;14(8):586-92. doi: 10.1016/j.seizure.2005.09.004.
 - 12- Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB, de Gans J. Clinical features, complications, and outcome in adults with pneumococcal meningitis: a prospective case series. *Lancet Neurol*. 2006;5(2):123-9. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70288-X.
 - 13- Yerram S, Katyal N, Premkumar K, Nattanmai P, Newey CR. Seizure prophylaxis in the neuroscience intensive care unit. *J Intensive Care*. 2018;6:17. doi: 10.1186/s40560-018-0288-6.
 - 14- Pease M, Mittal A, Merkaj S, Okonkwo DO, Gonzalez-Martinez JA, Elmer J et al. Early Seizure Prophylaxis in Mild and Moderate Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Neurol*. 2024;81(5):507-514. doi: 10.1001/jamaneurol.2024.0689.
 - 15- Buchholz G, Koedel U, Pfister HW, Kastenbauer S, Klein M. Dramatic reduction of mortality in pneumococcal meningitis. *Crit Care*. 2016;20(1):312. doi: 10.1186/s13054-016-1498-8
 - 16- Artiaga A, Herman F, Arquizan C, Thouvenot E, Loubet P, Le Moing V, et al. Cerebral vasculitis as a complication of pneumococcal meningitis: A cohort study. *Infect Dis Now*. 2023;53(8):104772. doi: 10.1016/j.idnow.2023.104772
 - 17- Boix-Palop L, Fernández T, Pelegrín I, Obradors M, García-Roulston K, Xercavins M et al. Delayed Cerebral Vasculopathy in Pneumococcal Meningitis: Epidemiology and Clinical Outcome. A Cohort Study. *Int J Infect Dis*. 2020;97:283-289. doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.005.
 - 18- Chen X, Bai Y, Cui W, Wang Z, Zhang G, Xu Y et al. Effects of B7-H3 on the inflammatory response and expression of MMP-9 in mice with pneumococcal meningitis. *J Mol Neurosci*. 2013;50(1):146-53. doi: 10.1007/s12031-012-9885-3.
 - 19- Leppert D, Leib SL, Grygar C, Miller KM, Schaad UB, Holländer GA. Matrix metalloproteinase (MMP)-8 and MMP-9 in cerebrospinal fluid during bacterial meningitis: association with blood-brain barrier damage and neurological sequelae. *Clin Infect Dis*. 2000;31(1):80-4. doi: 10.1086/313922.

- 20- van de Beek D, Brouwer M, Hasbun R, Koedel U, Whitney CG, Wijdicks E. Community-acquired bacterial meningitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16074. doi: 10.1038/nrdp.2016.74.
- 21- Patel KM, Almutairi A, Mafee MF. Acute otomastoiditis and its complications: Role of imaging. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2014 Mar;25(1):21–8
- 22- Pinilla-Monsalve GD, Llanos-Leyton N, González MC, Manrique-Hernández EF, Rey-Serrano JJ, Quiñones-Bautista JA. Socioepidemiological macro-determinants associated with the cumulative incidence of bacterial meningitis: A focus on the African Meningitis Belt. *Front Neurol*. 2023;14:1088182. doi: 10.3389/fneur.2023.1088182.
- 23- GBD 2019 Meningitis Antimicrobial Resistance Collaborators. Global, regional, and national burden of meningitis and its aetiologies, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2023 Aug;22(8):685-711. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00195-3.
- 24- Castelblanco RL, Lee M, Hasbun R. Epidemiology of bacterial meningitis in the USA from 1997 to 2010: a population-based observational study *Lancet Infect Dis* 2014;14: 813–19 doi: 10.1016/S1473-3099(14)70805-9
- 25- European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive meningococcal disease. Annual epidemiological report for 2022. ECDC [Internet]. Stockholm: ECDC. April 2024 [December 2024]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-meningococcal-disease-annual-epidemiological-report-2022>
- 26- Akaishi T, Kobayashi J, Abe M, Ishizawa K, Nakashima I, Aoki M, Ishii T. Sensitivity and specificity of meningeal signs in patients with meningitis. *J Gen Fam Med*. 2019;20(5):193-198. doi: 10.1002/jgf2.268.
- 27- The Royal Children's Hospital Melbourne. Clinical Practice Guidelines : Meningitis and encephalitis. The Royal Children's Hospital Melbourne [Internet]. Melbourne: The Royal Children's Hospital Melbourne. October 2024 [December 2024]. Available from: https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Meningitis_encephalitis/
- 28- Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, van de Beek D. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. *Lancet*. 2012;380(9854):1684-92. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61185-4.
- 29- Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med*. 2001;345(24):1727-33. doi: 10.1056/NEJMoa010399.

- 30- Zoons E, Weisfelt M, de Gans J, Spanjaard L, Koelman JH, Reitsma JB et al. Seizures in adults with bacterial meningitis. *Neurology*. 2008;70(22 Pt 2):2109-15. doi: 10.1212/01.wnl.0000288178.91614.5d.
- 31- Brouwer MC, van de Beek D. Adjunctive dexamethasone treatment in adults with listeria monocytogenes meningitis: a prospective nationwide cohort study. *EClinicalMedicine*. 2023;58:101922. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101922.
- 32- Charlier C, Perrodeau É, Leclercq A, Cazenave B, Pilmis B, Henry B et al. MONALISA study group. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(5):510-519. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30521-7.
- 33- Wall EC, Ajdukiewicz KM, Bergman H, Heyderman RS, Garner P. Osmotic therapies added to antibiotics for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2(2):CD008806. doi: 10.1002/14651858.CD008806.pub3.
- 34- Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*. 1975;1(7905):480-4. doi: 10.1016/s0140-6736(75)92830-5.
- 35- Hasbun R. Progress and Challenges in Bacterial Meningitis: A Review. *JAMA*. 2022;328(21):2147-2154. doi: 10.1001/jama.2022.20521.
- 36- Koelman DLH, Brouwer MC, van de Beek D. Resurgence of pneumococcal meningitis in Europe and Northern America. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(2):199-204. doi: 10.1016/j.cmi.2019.04.032
- 37- Parikh SR, Campbell H, Bettinger JA, Harrison LH, Marshall HS, Martinon-Torres F et al. The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination. *J Infect*. 2020;81(4):483-498. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.079.
- 38- Slack MPE, Cripps AW, Grimwood K, Mackenzie GA, Ulanova M. Invasive *Haemophilus influenzae* Infections after 3 Decades of Hib Protein Conjugate Vaccine Use. *Clin Microbiol Rev*. 2021;34(3):e0002821. doi: 10.1128/CMR.00028-21.
- 39- Swartz MN. Bacterial meningitis--a view of the past 90 years. *N Engl J Med*. 2004;351(18):1826-8. doi: 10.1056/NEJMp048246.
- 40- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2009.
- 41- Domachowske J, Suryadevara M. Bacterial Meningitis. *Clinical Infectious Diseases Study Guide*. 2020;177–85. https://doi.org/10.1007/978-3-030-50873-9_28

- 42- Calvo-Silveria S, González-Díaz A, Grau I, Marimón JM, Cercenado E, Quesada MD et al. Evolution of invasive pneumococcal disease by serotype 3 in adults: a Spanish three-decade retrospective study. *Lancet Reg Health Eur.* 2024;41:100913. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.100913.
- 43- Feldman C, Anderson R. Pneumococcal virulence factors in community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med.* 2020;26(3):222-231. doi: 10.1097/MCP.0000000000000674.
- 44- European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease. Annual epidemiological report for 2018. ECDC [Internet]. Stockholm: ECDC. 2020 [December 2024]. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2018_IPD.pdf
- 45- Lewnard JA, Hanage WP. Making sense of differences in pneumococcal serotype replacement. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(6):e213-e220. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30660-1.
- 46- Pérez-García C, Sempere J, de Miguel S, Hita S, Úbeda A, Vidal EJ et al. Surveillance of invasive pneumococcal disease in Spain exploring the impact of the COVID-19 pandemic (2019-2023). *J Infect.* 2024;89(2):106204. doi: 10.1016/j.jinf.2024.106204.
- 47- Lundbo LF, Benfield T. Risk factors for community-acquired bacterial meningitis. *Infect Dis (Lond).* 2017;49(6):433-444. doi: 10.1080/23744235.2017.1285046.
- 48- van Etteken CN, van de Beek D, Brouwer MC. Update on community-acquired bacterial meningitis: guidance and challenges. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(9):601-606. doi: 10.1016/j.cmi.2017.04.019.
- 49- Proulx N, Fréchette D, Toye B, Chan J, Kravcik S. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *QJM.* 2005;98(4):291-8. doi: 10.1093/qjmed/hci047.
- 50- Molyneux E, Nizami SQ, Saha S, Huu KT, Azam M, Bhutta ZA, Zaki R, Weber MW, Qazi SA; CSF 5 Study Group. 5 versus 10 days of treatment with ceftriaxone for bacterial meningitis in children: a double-blind randomised equivalence study. *Lancet.* 2011;377(9780):1837-45. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60580-1.
- 51- Cook AM, Morgan Jones G, Hawryluk GWJ, Mailloux P, McLaughlin D, Papangelou A, Samuel S, Tokumaru S, Venkatasubramanian C, Zacko C, Zimmermann LL, Hirsch K, Shutter L. Guidelines for the Acute Treatment of Cerebral Edema in Neurocritical Care Patients. *Neurocrit Care.* 2020;32(3):647-666. doi: 10.1007/s12028-020-00959-7.

- 52- Engelen-Lee JY, Brouwer MC, Aronica E, van de Beek D. Pneumococcal meningitis: clinical-pathological correlations (MeninGene-Path). *Acta Neuropathol Commun*. 2016;4:26. doi:10.1186/s40478-016-0297-4).
- 53- Weingarten RD, Markiewicz Z, Gilbert DN. Meningitis due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in adults. *Rev Infect Dis*. 1990;12(1):118-24. doi: 10.1093/clinids/12.1.118.
- 54- Liñares J, Ardanuy C, Pallares R, Fenoll A. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(5):402-10. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03182.x.
- 55- Càmara J, Grau I, González-Díaz A, Tubau F, Calatayud L, Cubero M et al. A historical perspective of MDR invasive pneumococcal disease in Spanish adults. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(2):507-515. doi: 10.1093/jac/dkaa465.
- 56- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST: Clinical breakpoints and dosing of antibiotics [Internet]. Växjö: EUCAST. 2024 [December 2024]. Available from: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints
- 57- Wang JL, Lai CC, Ko WC, Hsueh PR. Global trends in non-susceptibility rates of *Streptococcus pneumoniae* isolates to ceftriaxone: Data from the antimicrobial testing leadership and surveillance (ATLAS) programme, 2016-21. *Int J Antimicrob Agents*. 2024;63(2):107072. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.107072.
- 58- Viladrich PF, Gudiol F, Liñares J, Rufi G, Ariza J, Pallares R. Characteristics and antibiotic therapy of adult meningitis due to penicillin-resistant pneumococci. *Am J Med*. 1988 May;84(5):839-46. doi: 10.1016/0002-9343(88)90061-7.
- 59- Viladrich PF, Gudiol F, Liñares J, Pallarés R, Sabaté I, Rufi G et al. Evaluation of vancomycin for therapy of adult pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35(12):2467-72. doi: 10.1128/AAC.35.12.2467.
- 60- París MM, Hickey SM, Uscher MI, Shelton S, Olsen KD, McCracken GH Jr. Effect of dexamethasone on therapy of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38(6):1320-4. doi: 10.1128/AAC.38.6.1320.
- 61- Martínez-Lacasa J, Cabellos C, Martos A, Fernández A, Tubau F, Viladrich PF et al. Experimental study of the efficacy of vancomycin, rifampicin and dexamethasone in the therapy of pneumococcal meningitis. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49(3):507-13. doi: 10.1093/jac/49.3.507.

- 62- Ribes S, Taberner F, Domenech A, Cabellos C, Tubau F, Liñares J, Fernández Viladrich P, Gudiol F. Evaluation of ceftriaxone, vancomycin and rifampicin alone and combined in an experimental model of meningitis caused by highly cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* ATCC 51916. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(5):979-82. doi: 10.1093/jac/dki323.
- 63- Ribes S, Taberner F, Domenech A, Cabellos C, Tubau F, Liñares J, Viladrich PF, Gudiol F. Evaluation of fosfomycin alone and in combination with ceftriaxone or vancomycin in an experimental model of meningitis caused by two strains of cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57(5):931-6. doi: 10.1093/jac/dkl047.
- 64- Vivas M, Force E, Garrigós C, Tubau F, Platteel AC, Ariza J, Cabellos C. Experimental study of the efficacy of daptomycin for the treatment of cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(11):3020-6. doi: 10.1093/jac/dku231.
- 65- Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF). Practice guidelines for acute bacterial meningitis (except newborn and nosocomial meningitis). *Med Mal Infect.* 2009;39(6):356-67. doi: 10.1016/j.medmal.2009.02.037.
- 66- Cabellos C, Guillem L, Pelegrin I, Tubau F, Ardanuy C, Gudiol F, Ariza J, Viladrich PF. A 30-year perspective of low-dose dexamethasone, a single dose of mannitol and antiseizures prophylaxis on the prognosis of pneumococcal meningitis. *Infect Dis (Lond).* 2024 Nov;56(11):974-982. doi: 10.1080/23744235.2024.2370967.
- 67- Haapaniemi E, Strbian D, Rossi C, Putaala J, Sipi T, Mustanoja S et al. The CAVE score for predicting late seizures after intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2014;45(7):1971-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.004686.
- 68- Cabellos C, Verdaguer R, Olmo M, Fernández-Sabé N, Císnal M, Ariza J, Gudiol F, Viladrich PF. Community-acquired bacterial meningitis in elderly patients: experience over 30 years. *Medicine (Baltimore).* 2009;88(2):115-119. doi: 10.1097/MD.0b013e31819d50ef.
- 69- Benadji A, Debroucker T, Martin-Blondel G, Argaud L, Vitrat V, Biron C et al. Cerebrovascular complications in patients with community-acquired bacterial meningitis: occurrence and associated factors in the COMBAT multicenter prospective cohort. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):376. doi: 10.1186/s12879-023-08320-x.

- 70- Schut ES, Brouwer MC, de Gans J, Florquin S, Troost D, van de Beek D. Delayed cerebral thrombosis after initial good recovery from pneumococcal meningitis. *Neurology*. 2009;73(23):1988-95. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c55d2e.
- 71- Lefebvre N, Carre AC, Delabranche X, Guiot P, Mootien Y. Implication du traitement adjuvant par dexaméthasone dans la survenue d'une artérite septique cérébrale au cours d'une méningite à *Streptococcus pneumoniae* [Implication of dexamethasone adjunctive therapy after the onset of cerebral vasculitis in *Streptococcus pneumoniae* meningitis]. *Med Mal Infect*. 2007;37(2):118-20. French. doi: 10.1016/j.medmal.2006.12.003.
- 72- Corchia A, Gouvion A, Deguelte-Lardiere S, Vernet Garnier V, Raclot P, N'Guyen Y. Complications of dexamethasone prescribed for *Streptococcus pneumoniae* meningitis associated with cerebral vasculitis involving large- to medium-sized vessels. *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174(4):267-268. doi: 10.1016/j.neurol.2017.06.024.
- 73- Darling KE, Niederhauser J, Bervini D, Giulieri S, Daniel RT, Bille J et al. Cerebral vasculitis complicating postoperative meningitis: the role of steroids revisited. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13697. doi: 10.4414/smw.2012.13697.
- 74- Gallegos C, Tobolowsky F, Nigo M, Hasbun R. Delayed Cerebral Injury in Adults With Bacterial Meningitis: A Novel Complication of Adjunctive Steroids? *Crit Care Med*. 2018;46(8):e811-e814. doi: 10.1097/CCM.0000000000003220.
- 75- Rosenberg GA, Chapter 61 - Matrix Metalloproteinases and Extracellular Matrix in the Central Nervous System, *Primer on Cerebrovascular Diseases*. 2nd Edition. USA. Academic Press; 2017.
- 76- Gámez G, Castro A, Gómez-Mejia A, Gallego M, Bedoya A, Camargo M et al. The variome of pneumococcal virulence factors and regulators. *BMC Genomics*. 2018;19(1):10. doi: 10.1186/s12864-017-4376-0.
- 77- Kadioglu A, Weiser JN, Paton JC, Andrew PW. The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2008;6(4):288-301. doi: 10.1038/nrmicro1871.
- 78- Le Turnier P, El Helali N, Guilhaumou R, Pilimis B, Revest M, Velly LJ, et al. DIFCEFO study group. CSF concentration of cefotaxime in adult patients with pneumococcal meningitis: a multicentre retrospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(9):2352-2355. doi: 10.1093/jac/dkab191
- 79- Grégoire M, Dailly E, Le Turnier P, Garot D, Guimard T, Bernard L et al. High-Dose Ceftriaxone for Bacterial Meningitis and Optimization of Administration Scheme Based

- on Nomogram. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(9):e00634-19. doi: 10.1128/AAC.00634-19.
- 80- Le Turnier P, Tattevin P, Varon E, Duval X. Empirical Treatment in Acute Bacterial Meningitis: a Plea for High Doses of Cefotaxime or Ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother.* 2023 ;67(4):e0001223. doi: 10.1128/aac.00012-23.
- 81- Hoen B, Varon E, de Debroucker T, Fantin B, Grimprel E, Wolff M et al; expert and reviewing group. Management of acute community-acquired bacterial meningitis (excluding newborns). *Med Mal Infect.* 2019;49(6):405-441. doi: 10.1016/j.medmal.2019.03.009.
- 82- McIntyre PB, Berkey CS, King SM, Schaad UB, Kilpi T, Kanra GY et al. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *JAMA.* 1997;278(11):925-31. doi: 10.1001/jama.278.11.925.
- 83- Guillem L, Hernández-Pérez G, Berbel D, Pelegrín I, Falip M, Cabellos C. Seizure prophylaxis in pneumococcal meningitis, cohort study. *Epilepsia Open.* 2024. doi: 10.1002/epi4.13054.
- 84- Williams PL, Leib SL, Kamberi P, Leppert D, Sobel RA, Bifrare YD et al. Levels of matrix metalloproteinase-9 within cerebrospinal fluid in a rabbit model of coccidioidal meningitis and vasculitis. *J Infect Dis.* 2002;186(11):1692-5. doi: 10.1086/345365.