

Utilidad del panel de Meningitis / Encefalitis de FilmArray (Biofire) en el diagnóstico de pacientes con sospecha de meningitis o encefalitis. Un estudio colaborativo argentino.

Usefulness of the BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel in the diagnosis of patients with suspected of meningitis or encephalitis. A collaborative Argentinean study.

Utilidade do painel de meningite / encefalite do FilmArray (Biofire) no diagnóstico de pacientes com suspeita de meningite ou encefalite. Um estudo colaborativo argentino.

Soloaga Rolando^{1a} ; Carrion Natalia^{2a} ; Cech Norma^{3c} ; Guillen Araceli^{4c} ; Margari Alejandra^{5b} ; Pidone Juan^{6a}

- a. Servicio de Microbiología del Hospital Naval "Pedro Mallo", Buenos Aires, Argentina.
 - b. Servicio de Infectología del Hospital Naval "Pedro Mallo", Buenos Aires, Argentina.
 - c. Servicio de Microbiología, Hospital 4 de Junio, Presidencia Roque Saenz Peña, Chaco, Argentina.
-
1. Doctor en Bioquímica, Universidad de Buenos Aires
 2. Bioquímica, Especialista en Microbiología Clínica, Pontificia Universidad Católica Argentina
 3. Bioquímica
 4. Bioquímica
 5. Médica Infectóloga
 6. Bioquímico, Especialista en Microbiología Clínica, Pontificia Universidad Católica Argentina

Resumen

El tratamiento inicial para pacientes con sospecha de meningitis bacteriana aguda depende de una evaluación diagnóstica rápida y una terapia antimicrobiana adecuada. El Panel de Meningitis/Encefalitis FilmArray (ME) (BioFire Diagnostics, Salt Lake City, EEUU) utiliza análisis de PCR múltiple e incluye 14 microorganismos; los resultados se obtienen directamente del LCR en 1 h. Los objetivos de este estudio fueron: a) determinar el rendimiento de ME y b) establecer el impacto del resultado rápido obtenido por el panel en el tratamiento antimicrobiano de pacientes con meningoencefalitis. Se incluyeron un total de 116 muestras de LCR correspondientes a 112 pacientes y se detectaron 26 episodios de meningitis. Las muestras de LCR fueron procesadas por ME y se realizó tinción de Gram y cultivo. Del total de positivos para bacterias y hongos, 4/13 no se aislaron de cultivos y correspondieron a pacientes con tratamiento antimicrobiano. De los 26 episodios, los resultados condujeron a cambios terapéuticos en 21 casos. De las 84 muestras de pacientes con un resultado negativo, el resultado llevo a suspender antimicrobianos en 16 pacientes. ME es una herramienta rápida y útil para evitar y administrar un tratamiento antimicrobiano adecuado.

Palabras clave: meningitis; diagnóstico microbiológico; FilmArray; PCR múltiple

Summary

Initial treatment for patients suspected of acute bacterial meningitis depends on rapid diagnostic evaluation and adequate antimicrobial therapy. The FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Panel (BioFire Diagnostics, Salt Lake City) uses multiple PCR analysis and includes 14 microorganisms; the results are obtained directly from the CSF in 1 h. The objectives of this study were: a) to determine the performance of ME and b) to establish the impact of the rapid result obtained by the panel on the antimicrobial treatment of patients with meningoencephalitis. A total of 116 CSF samples corresponding to 112 patients were included and 26 episodes of meningitis were detected. CSF samples were processed by ME and Gram staining and culture were performed. Of the total positives for bacteria and fungi, 4/13 were not isolated from cultures and corresponded to patients with antimicrobial treatment. Of the 26 episodes, the results led to therapeutic changes in 21 cases. Of the 84 patient samples with a negative result, the result led to discontinuation of

antimicrobials in 16 patients. ME is a quick and useful tool to avoid and administer an adequate antimicrobial treatment.

Key Words: meningitis; microbiological diagnosis; FilmArray; multiplex PCR

Resumo

O tratamento inicial para pacientes com suspeita de meningite bacteriana aguda depende de avaliação diagnóstica rápida e terapia antimicrobiana adequada. O painel FilmArray Meningite/Encefalite (ME) (BioFire Diagnostics, Salt Lake City) usa análises de PCR múltiplo e inclui 14 microorganismos; os resultados são obtidos diretamente do LCR em 1 h. Os objetivos deste estudo foram: a) determinar o desempenho da ME b) estabelecer o impacto do rápido resultado obtido pelo painel no tratamento antimicrobiano de pacientes com meningoencefalite. Foram incluídas 116 amostras de LCR correspondentes a 112 pacientes e 26 episódios de meningite. As amostras de LCR foram processadas por ME e a coloração e cultura de Gram foram realizadas. Do total de positivos para bactérias e fungos, 4/13 não foram isolados de culturas e corresponderam a pacientes com tratamento antimicrobiano. Dos 26 episódios, os resultados levaram a alterações terapêuticas em 21 casos. Das 84 amostras de pacientes com resultado negativo, o resultado levou à descontinuação de antimicrobianos em 16 pacientes. O ME é uma ferramenta rápida e útil para evitar e administrar um tratamento antimicrobiano adequado.

Palavras-chave: meningite; diagnóstico microbiológico; PCR múltiplo

Introducción

El manejo inicial de los pacientes con sospecha de meningitis depende del reconocimiento y evaluación clínica del síndrome así como del diagnóstico microbiológico rápido y certero para optimizar la terapia antimicrobiana dado que se trata de una infección grave que compromete la vida del paciente (1,2). La etiología puede relacionarse a causas infecciosas como no infecciosas y dentro del primer grupo puede considerarse a agentes bacterianos, virales, micóticos y hasta parasitarios y el manejo terapéutico es sustancialmente diferente (1, 2). A este fin, la metodología de PCR múltiple puede ayudar a realizar o excluir el diagnóstico de meningitis infecciosa desde el comienzo y de esta forma influenciar la decisión de iniciar o no un tratamiento antimicrobiano (1).

La presentación clínica de la meningitis incluye hipertermia, cefalea, fotofobia, rigidez de nuca, convulsiones y signos neurológicos focales; sin embargo nada de esto es específico de un determinado agente etiológico. El diagnóstico bacteriológico tradicional basado en la coloración de Gram del LCR es rápido pero pueden haber falsos negativos dependiendo del inóculo involucrado, del tipo de microorganismo, de la experiencia del operador y de tratamientos antimicrobianos previos con una sensibilidad global del 60-90% y una especificidad de más del 97%, en tanto que el cultivo de LCR lleva tiempo (al menos 24 h, usualmente entre 2-5 días) y tiene un porcentaje de positividad de 70-85% (1); por otro lado, el análisis citoquímico tampoco es específico de un microorganismo en particular y la búsqueda de antígenos capsulares por técnicas de aglutinación con partículas de látex puede tener falsos positivos y negativos por lo que tiene beneficios clínicos limitados y pocas veces lleva a cambios terapéuticos. Todo esto hace que en muchos casos se empiece con tratamiento empírico y no se llegue a diagnóstico; el diagnóstico virológico conlleva la realización de PCR y es importante sobre todo para descartar o confirmar herpes simple virus y decidir el tratamiento con Aciclovir o no (1, 2).

Para realizar todos estos análisis se requiere volúmenes de LCR de al menos 3-5 ml (1-2).

El sistema de FilmArray (Biofire, Salt Lake City) con su panel de meningitis/encefalitis (ME) usa una PCR múltiple de alto orden que incluye a los 14 microorganismos más frecuentemente aislados de meningitis primaria (6 bacterias, 7 virus y 1 agente fúngico) y los resultados se obtienen directamente desde 200 ul de la muestra de LCR en 1 h .

Parte de este trabajo fue publicado en el 29° ECCMID (Congreso Europeo de Microbiología e Infectología) realizado en Amsterdam, Holanda en el año 2019.

Objetivos

Los objetivos de este estudio fueron: a) determinar el rendimiento del panel ME en identificar a los distintos patógenos y b) establecer el impacto del resultado rápido obtenido mediante este panel en la adecuación del tratamiento antimicrobiano.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, colaborativo entre el Hospital Naval Pedro Mallo de la ciudad de Buenos Aires y el Hospital 4 de Junio de Presidencia Roque Saenz Peña, Chaco.

Se incluyeron 112 pacientes y 116 muestras de LCR; 72 correspondieron al sexo masculino y 40 al femenino y el rango de edad estuvo comprendido entre recién nacidos y 97 años.

A todas las muestras de LCR (200 ul) se les realizó PCR múltiple en forma inmediata usando el panel ME de FilmArray (Biofire Diagnostics, Salt Lake City, EE.UU) acorde a las indicaciones del fabricante. Además se procedió a hacer coloración de Gram y cultivo en agar sangre y en agar chocolate en atmósfera de 5-10% de CO₂ y en caldo tioglicolato; los medios sólidos se incubaron por 48 h y el caldo por 5 días, en ambos casos a 35°C.

El panel ME incluye la detección de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* K-1; *Cryptococcus neoformans/gattii*; herpes virus 1, 2 y 6, virus de varicela zóster, parechovirus, citomegalovirus y enterovirus.

Resultados

Se registraron 27 muestras positivas y 26 episodios de meningoencefalitis de los cuales tres correspondieron a co-infecciones (*S.pneumoniae* y enterovirus n:1; *H.influenzae* + citomegalovirus n:1; *H.influenzae* + HV6).

Los microorganismos detectados correspondieron a enterovirus (n:9), *S.pneumoniae* (n:5), *H.influenzae* (n:4), varicela-zoster (n:3), HSV-6 (n:3), *C.neoformans/gatti* (n:2), citomegalovirus (n:2), *E.coli* K-1 (n.1), *S.agalactiae* (n:1).

De las especies bacterianas/fúngicas el resultado de FilmArray coincidió con el cultivo en 90 casos, ambos negativos y en 9 casos fue positivo por ambos métodos. La concordancia acorde a microorganismos se produjo en 3/5 cepas de *S.pneumoniae*, 3/4 de *H.influenzae*, 1/1 de *E.coli* K-1, 1/1 de *S.agalactiae* y 2/2 de *C.neoformans/gatti* ; hubo 4 discordancias, tres cepas de *S.pneumoniae* y 1 de *H.influenzae* no fueron aisladas en cultivo y correspondieron a 4 pacientes que estaban recibiendo cefalosporinas de 3° generación y presentaban un análisis citoquímico alterado compatible con meningitis bacteriana. No hubo ningún caso donde una cepa bacteriana o fúngica desarrollará en cultivo y el resultado del panel ME fuera negativo.

De los 26 episodios, 23 estaban recibiendo antibióticos, 4 antivirales y 1 antifúngicos (algunos pacientes tenían combinación de drogas) y el resultado llevó a sacar antibióticos en 6, cambiar/agregar antibióticos en 8, retirar aciclovir en 2, agregar aciclovir en 3 y agregar antifúngicos en 2. De los 6 casos en los que se retiró el antibiótico, 5 se debieron a detección de agentes virales y 1 a *C.neoformans/gatti* en tanto que de los 2 casos en los que se retiró aciclovir, 1 se debió a enterovirus y otro a *S.pneumoniae*.

De los 84 pacientes con muestras negativas, 54 estaban con antibióticos y/o 20 con antivirales y 1 con antifúngicos (algunos pacientes estaban con más de 1 antimicrobiano). El resultado negativo permitió sacar antibióticos en 9 y antivirales en 7; en 3 casos se agregó antibióticos y en 2 aciclovir. Otras 25 muestras que correspondieron a pacientes sin tratamiento antibiótico ni antiviral siguieron sin que se modifique la conducta terapéutica.

Discusión y conclusiones

La FDA (Food Drug Administration) validó el panel de FilmArray para meningitis en el año 2015; este panel trabaja directamente con tan solo 200 ul de LCR, la preparación de la muestra lleva

2-3 min y los resultados se obtienen en 1 h. La detección de cualquiera de los agentes bacterianos incluidos en el panel puede llevar al ajuste de terapia antimicrobiana junto con las estadísticas locales de resistencia de cada uno de ellos y posteriormente con la determinación de la CIM de la cepa aislada; por ejemplo, en el caso de meningitis en neonatos o en adultos de >60 años, la detección de *L.monocytogenes* debería conducir al tratamiento con ampicilina-gentamicina y evitar el uso de cefalosporinas de 3° generación (resistencia natural en este microorganismo) que habitualmente son empleadas en el tratamiento empírico. También la posibilidad de excluir confiablemente a herpes simple y documentar por ejemplo enterovirus es crítica porque tiene gran implicancia en el manejo del paciente (menor morbilidad) y en poder evitar el uso de aciclovir (alto costo y toxicidad) o bien al detectar un agente viral y excluir a los bacterianos en reducir el uso innecesario de antibióticos (1).

Este panel al incluir 14 analitos podría solucionar en gran parte el problema de dilucidar entre etiología viral, bacteriana o fúngica.

La evidencia bibliográfica indica altos valores de sensibilidad y de especificidad. En un estudio multicéntrico (11 hospitales de EE.UU) sobre 1643 casos de meningitis, Leber,A y col (3) encontraron una sensibilidad o correlación positiva del 100% para 9 de los 14 analitos; para enterovirus y herpes virus la correlación fue del 95,7% y del 85,7% respectivamente, en tanto que *L.monocytogenes* y *N.meningitidis* no fueron aislados en este trabajo por lo que no pueden ser evaluados. Para *S.agalactiae* hubo un caso que no desarrolló en cultivo y un caso de falso negativo, considerando el resto de los analitos la especificidad fue del 99,2%. Sin embargo el número de aislados bacterianos, *Cryptococcus* spp fue muy bajo y se necesitan otros estudios para confirmarlo.

Es importante señalar que muchas de las discrepancias con cultivo bacteriano se deben a resultados positivos para ME y negativos en cultivo, esto puede deberse a tratamientos antimicrobianos previos, a lisis de las cepas en el cultivo y falsos negativos del mismo como

también se ha documentado en otros trabajos con *N.meningitidis* (4), pero también puede deberse a falsos positivos de ME por contaminación en el momento de la toma de muestra o durante su procesamiento en el laboratorio.

Messacar, K y col (5) comparó los resultados obtenidos con Film Array con los correspondientes a cultivo bacteriano y a los de enterovirus con los obtenidos por Cepheid GeneXpert EV RT-PCR y con Luminex Multicode-RTx HSV-PCR y a los de herpes simple con los correspondientes a Luminex Multicode-RTx HSV-PCR; la correlación con los comparadores fue del 96 %. El tiempo medio para obtener resultados desde la toma de muestra con los comparadores fue de 13,3 h vs 3 h con FilmArray.

Graf y col (6) encontraron sobre 67 muestras positivas por PCR para virus o cultivo positivo para bacterias una correlación positiva con ME del 92,5% y por otro lado sobre 66 muestras negativas la correlación negativa fue del 100% con una correlación total del 96,2%; en este trabajo no se incluyó ningún caso con *C.neoformans* o *C.gattii*. Con respecto a la etiología bacteriana, la coincidencia con cultivo fue total incluyendo 2 casos (2 cepas de *S.pneumoniae*) con coloración de Gram en la que no se observó bacterias.

Barros Domingues y col (7) analizaron 436 muestras de LCR y sobre 25 positivos para bacterias, el 60% (8 *S.pneumoniae*, 3 *N.meningitidis*, 1 *L.monocytogenes*, 3 *H.influenzae*) era solo positivo por ME y en todos los casos se presentaba una respuesta con neutrófilos en LCR, reducción de los niveles de glucosa y aumento de proteínas y de lactato en esta muestra; esto indica que posiblemente se deba a falsos negativos del cultivo más que a falsos positivos de ME. Otras 174 muestras eran positivas para virus (77% enterovirus, 9% herpes virus 6, 6% herpes virus 2, 5% varicela zoster, 2% herpes virus 1 y 1% citomegalovirus) y 1 para *C.neoformans*.

Wooton y col (8) estudiaron 48 pacientes (rango de edad de 3 meses a 82 años) con diagnóstico clínico de meningoencefalitis; el diagnóstico microbiológico de rutina identificó a un patógeno en 14 (29,2%) casos y el panel ME en 15 (31,2%) casos que incluyeron 8 enterovirus, 3 herpes

virus 2, 3 varicela zoster, 1 herpes virus 1, 4 *S.pneumoniae* y 1 *C.neoformans/gattii*; se detectaron coinfecciones en 6 (12,5%) casos que involucraron la detección de enterovirus en todos ellos junto a varicela zoster (n:2), herpes virus 1 (n:1), herpes virus 2 (n:1), *C.neoformans/gattii* (n:1) y *S.pneumoniae* (n:1). El diagnóstico de rutina identificó a 5 casos (4 virus de West Nile y 1 *Histoplasma capsulatum*) que no están incluidos en la base de datos de ME y por lo tanto no fueron detectados. Dos de las cepas de *S.pneumoniae* no fueron identificadas por el cultivo y una correspondió a un paciente que estaba recibiendo antibióticos parenterales, otra cepa fue identificada por medio de antígeno urinario y por ME pero no por cultivo.

Blaschke y col (9) estudiaron 145 pacientes recién nacidos hasta 2 meses de edad con el panel ME, 92% de los cuales estaba hospitalizado, 85% se encontraba recibiendo antibióticos y el 49% acyclovir; en 37 casos (26%) se detectó un agente por ME en tanto que la PCR convencional detectó 14 (21%); en un caso se detectó *S.pneumoniae* que no fue aislado en cultivo y el examen citoquímico era normal por lo que se asumió como un falso positivo. La etiología viral se identificó en la mayoría de los casos (n:37 virus en 36 casos), principalmente de enterovirus, por ME (n:36, 97%) en tanto que la PCR convencional detectó a 21 casos (57%). Si bien todos los pacientes con enterovirus se encontraban internados, 20% de ellos fueron dados de alta en menos de 24 h con el resultado de la PCR.

Soucek D y col (10) estudiaron 33 pacientes con meningitis y hallaron una reducción significativa en el costo de antimicrobianos cuando los pacientes eran manejados en base al resultado de ME en comparación con los cuidados estándares y cuando consideraban costos adicionales no terminaba siendo más caro usar ME. Otros autores (11,12) también demostraron que el panel ME es costo efectivo en reducir tiempo de internación debido al resultado rápido.

En un reciente meta-análisis (13) que incluyó 8 estudios y 3059 pacientes y revisión sistemática de la literatura con 13 publicaciones y 3764 pacientes se encontró una sensibilidad del 90% (IC95%

86-93%) y una especificidad del 97% (IC95% 94-99%). Los falsos positivos se observaron en 4%, en primer lugar con *S.pneumoniae* (17,5%) y luego con *S.agalactiae* (15,4%), para el resto de los microorganismos estuvo en el orden del 5% o menos. Los falsos negativos estuvieron en el orden del 1,5% principalmente relacionados a *C.neoformans*; en este último caso la mayoría de los pacientes ya estaba con tratamiento antifúngico para este microorganismo y se los asignó como falsos negativos por comparación con la detección de antígenos (aunque el cultivo era negativo), la detección de antígeno puede permanecer positiva por bastante tiempo luego de la negativización de los cultivos. La conclusión era que el panel ME constituía una herramienta diagnóstica muy valiosa para el diagnóstico de meningo-encefalitis.

Nuestros datos son coincidentes con las publicaciones previas en términos de sensibilidad y de especificidad. Al igual que otros autores (7,8,9,13), nosotros detectamos con el panel ME más cepas de *S.pneumoniae*, como así también una de *H.influenzae*, que el cultivo. En los 4 casos los pacientes tenían un citoquímico alterado compatible con meningitis y además estaban recibiendo tratamiento con cefalosporinas de 3 generación en forma parenteral por lo que creemos que se trata de falsos negativos del cultivo. También coincidiendo con otros autores (8), nosotros también detectamos co-infecciones que en algunos casos como el paciente que presentó una infección mixta por *S.pneumoniae* y enterovirus llevó a cambios terapéuticos importantes (cobertura antibiótica de neumococo). Los resultados obtenidos en el presente trabajo indican que el resultado obtenido en 1 h y comunicado inmediatamente al servicio de Infectología tiene un alto impacto en la modificación de los esquemas terapéuticos tanto frente a resultados positivos como negativos permitiendo escalar o desescalar respectivamente la terapia antimicrobiana.

Dentro de las precauciones que se deben considerar se puede mencionar a la interpretación de un resultado positivo para citomegalovirus o para herpes virus 6, dado que más probablemente se relacionan con una reactivación de una infección latente que de una infección activa y es

conveniente realizar estudios adicionales y tener en cuenta el estado inmunológico del paciente. También hay que tener precaución con los resultados iniciales negativos para herpes virus 1 y 2 donde frente a fuerte sospecha es conveniente repetir el test dentro de los 5 días o recurrir a otro método de PCR. Las muestras contaminadas con sangre pueden llevar a confusiones con respecto a si el microorganismo detectado corresponde a una meningitis o a una bacteriemia. Finalmente, se sugiere que para disminuir los falsos positivos se extremen las precauciones de antisepsia en la toma de muestra y posteriormente en el manejo de la muestra en el laboratorio (13).

Como puede observarse en la composición de la base de datos, no están incluidos los estafilococos ni otros bacilos gram negativos diferentes de *E.coli* que podrían ser importantes agentes de meningitis en pacientes con neurocirugía, con sistemas de derivación ventrículo peritoneal o ventrículo atrial o con traumatismo de cráneo o columna. El panel tampoco incluye a *M.tuberculosis* que debe ser tenido en cuenta acorde a la epidemiología local.

Si bien en nuestro trabajo usamos al cultivo bacteriano/micológico como comparador, no fue posible realizar PCR por una segunda metodología para el análisis de agentes virales.

En nuestra experiencia, el panel ME tuvo un rendimiento excelente incluso en la detección de microorganismos en pacientes que estaban bajo tratamiento antibiótico y permitió adecuar la terapia antimicrobiana en un número importante de casos; sin embargo creemos necesario resaltar que es una herramienta complementaria al cultivo bacteriano dado que aún es necesario aislar al microorganismo responsable para conocer la susceptibilidad antibiótica.

Referencias bibliográficas

1. Tunkel AR; Hartman BJ; Kaplan SL; Kaufman BA; Roos KL; Scheld WM; Whitley RJ. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1267-1284.
2. Swanson D. Meningitis. *Pediatrics in Review* 2015; 36(12):514-526
3. Leber,A; Everhart,K; Balada-Llasat,J-M; Cullison,J; Holt,S; Lephart,P; Salmnia,H; Scheckenberger,P;Desjariais,S; Reed,S; Chapin,K; LeBlanc,L; Johnson,J, Soliven,N, Carroll,K; Miller,JA; Bard,J; Mestas,J; Bankowski,M; Enomoto,T; Hammert,A; Bourzac,K. Multicenter evaluation of BioFire FilmArray meningitis/encephalitis panel for detection of bacteria, viruses, and yeast in cerebrospinal fluid specimens. *J Clin Microbiol*, 54. 2016
4. Pardo,J; Klinker,K; Borgert,S; Butler,B; Rand,K; Iovine,N. Detection of *Neisseria meningitidis* from negative blood cultures and cerebrospinal fluid with the FilmArray Blood Culture Identification Panel. *J Clin Microbiol* 2014, 6:2262-2264, 2014.
5. Messacar,K; Breazeale,G; Robinson,C; Dominguez,S. Potential clinical impact of the FilmArray meningitis/encephalitis panel in children with suspected central nervous system infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016; 86(1):118-202.
6. Graf EH; Farquharson MV; Cardenas AM. Comparative evaluation of the FilmArray meningitis/encephalitis molecular panel in a pediatric population. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2017; 87:92-94.
7. Barros Domingues R; Vega Dos Santos M; Brunale Vilela de Moura Leite F; Senne C. *Braz J Infect Dis* 2019; 23(6):468-470.
8. Wooton S; Aguilera, E; Salazar L; Hemmert A; Hasbun R. Enhancing pathogen identification in patients with meningitis and negative Gram stain using the Biofire FilmArray Meningitis/Encephalitis panel. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016 15:26-29.
9. Blaschke AJ, Holmberg KM, Daly JA, Leber AL, Dien Bard J, Korgenski EK, Bourzac KM, Kanack KJ. Retrospective Evaluation of Infants Aged 1 to 60 Days with Residual Cerebrospinal Fluid (CSF) Tested Using the FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Panel. *J Clin Microbiol*. 2018; 25;56(7)

10. Soucek DK; Dumkow LE; VanLangen KM; Jameson AP. Cost justification of the BioFire FilmArray meningitis/encefalitis panel versus standard of care for diagnosing meningitis in a community hospital. *Journal of Pharmacy Practice* 2017. 32:36-40.
11. DiDiodato G; Bradbury N. Cerebrospinal fluid analysis with the BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Molecular Panel reduces length of hospital stay in patients with suspected Central Nervous System infections. *Open Forum Infect Dis* 2019; 6:119
12. Duff S; Hasbun R; Ginocchio CC; Balada-Llasat JM; Zimmer L; Bozzette SA. Economic analysis of rapid multiplex polymerase chain reaction testing for meningitis/encephalitis in pediatric patients. *Future Microbiol* 2018; 13:617-29.
13. Tansarli GS; Chapin KC. Diagnostic test accuracy of the BioFire FilmArray meningitis/encephalitis panel: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26:281-290