

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

varmning og antikonvulsiv behandling. Glukose og insulin tilføjes for at forhindre yderligere ketonstofdannelse [3], og desuden modvirkes inadækvat laktatproduktion ved tiaminindgift [4]. Korrektion af acidose med bikarbonat er kontroversiel, især hvis acidosen er på hypoksisk basis [5].

Sygehistorien understreger, at svær acidose i sig selv er en dårlig prædikator for overlevelse. Denne afhænger af reversibiliteten af acidocens årsag [2].

Korrespondance: Frank Christian Pott, Anæstesiologisk Afdeling Z, Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV. E-mail: frank.pott@gmail.com

Antaget: 2. maj 2007
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Brinkmann B, Fechner G, Karger B et al. Ketoacidosis and lactic acidosis--frequent causes of death in chronic alcoholics? *Int J Legal Med* 1998;111:115-9.
2. Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG et al. Natural history and course of acquired lactic acidosis in adults. DCA-Lactic Acidosis Study Group. *Am J Med* 1994;97:47-54.
3. Umpierrez GE, DiGirolamo M, Tuvlin JA et al. Differences in metabolic and hormonal milieu in diabetic- and alcohol-induced ketoacidosis. *J Crit Care* 2000;15:52-9.
4. Hojer J. Severe metabolic acidosis in the alcoholic: differential diagnosis and management. *Hum Exp Toxicol* 1996;15:482-8.
5. Levraut J, Grimaud D. Treatment of metabolic acidosis. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:260-5.

Meningokoksepsis diagnosticeret ved realtids-polymerasekædereaktion

Reservelæge Zitta B. Harboe, reservelæge Michael F. Howitz, forskningslaborant Christina Nørgaard, overlæge Jesper Thaarup, overlæge Jens Jørgen E. Christensen & overlæge Jørgen Skov Jensen

Statens Serum Institut, Afdeling for Bakteriologi, Mykologi og Parasitologi

Resume

I Danmark bliver der anmeldt ca. 100 tilfælde af meningokoksygdom (MS) om året. Ca. 90% af patienterne får diagnosen verificeret ved dyrkning eller ved serologisk undersøgelse. Realtids-polymerasekædereaktion (PCR) er en ny diagnostisk mulighed ved MS. Sensitiviteten rapporteres at være på 86-96%, mens specificiteten er omkring 100%. Her præsenteres det første tilfælde, der er blevet anmeldt i Danmark, hvor diagnosen af MS primært blev stillet ved anvendelse af Realtids-PCR på en serumprøve.

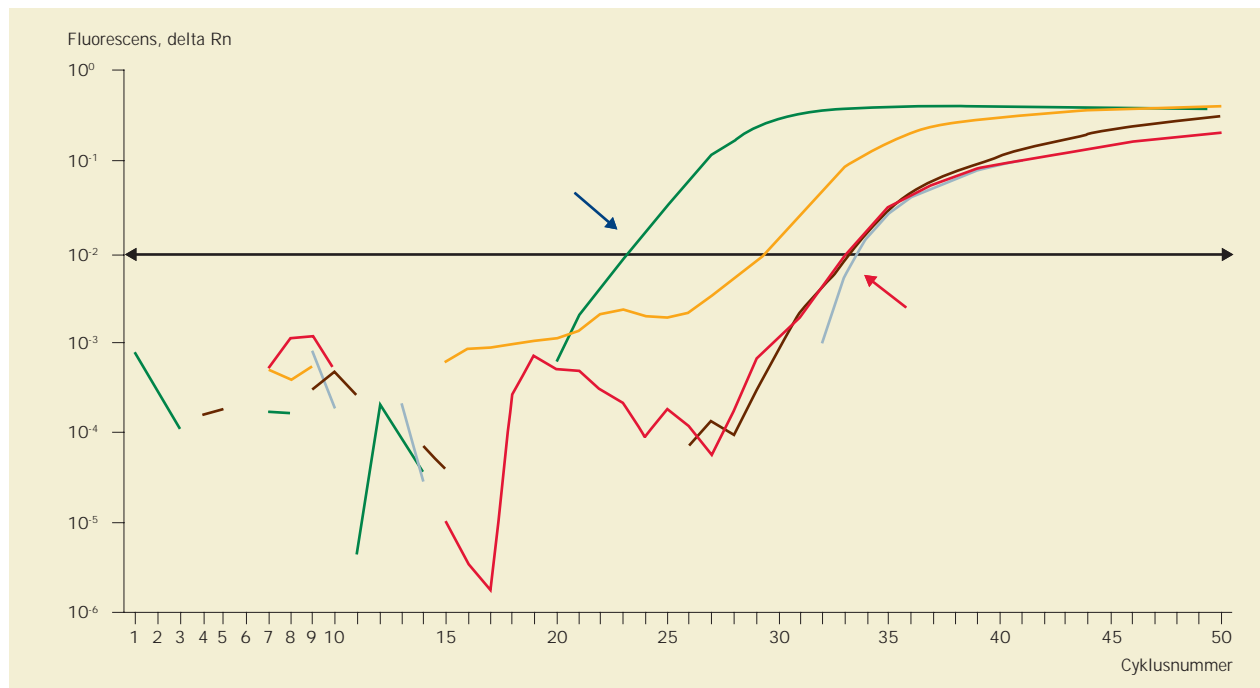
Meningokoksygdom (MS) er en livstruende infektion forårsaget af *Neisseria (N.) meningitidis*. Hurtig og akkurat diagnose er afgørende for iværksættelse af behandling, profylakse og evt. vaccination af kontakter. I Danmark bliver der anmeldt ca. 100 tilfælde af MS om året. Ca. 90% af patienterne får diagnosen verificeret ved dyrkning eller ved en serologisk undersøgelse [1]. Disse metoder er langsommere og mindre sensitive end nyere molekylærbiologiske teknikker, som f. eks. polymerasekædereaktion (PCR), hvormed man kan påvise små DNA-mængder, men ikke kræver levende bakterier [2-4]. Sensitiviteten af realtids (RT)-PCR for diagnose af MS rapporteres til at være på 86-96% i kliniske studier, mens specificiteten er på omkring 100%, når RT-PCR sammenlignes enten med dyrkning eller med en kombineret guldstandard, som

består af en klinisk mistanke og en anden analyse, der støtter diagnosen, f.eks. mikroskopian eller PCR [2-4]. Vi præsenterer her det første tilfælde, der er blevet anmeldt i Danmark, hvor diagnosen af MS primært blev stillet ved anvendelse af RT-PCR på en serumprøve.

Sygehistorie

En tidligere rask toårig dreng blev indlagt med mistanke om MS. Få timer før ankomst til skadestuen fik patienten høj feber, opkastninger og tiltagende udslæt med petekker. Han var ikke nakke/rygstiv eller bevidsthedspåvirket. Ved ankomsten blev der efter bloddyrkning givet benzylpenicillin 5 MIE intravenøst (i.v.), og efterfølgende blev der foretaget lumbalpunktur, med udtømmelse af klar væske, som var biokemisk upåfaldende. Paraklinisk fandtes der leukocytose op til $20,4 \times 10^9/l$, C-reaktivt protein var ved ankomsten 52 mg/l stigende til 120 mg/l. En otoskopi viste normale forhold. Patienten blev indlagt på en intensivafdeling og sat i behandling med meropenem 40 mg/kg givet i.v. tre gange i døgnet, indtil ætiologien kunne afklares. Der blev endvidere givet aktiveret protein C-infusion og AT3 pga. koagulationspåvirkning. I en blodprøve taget ved ankomsten efter behandlingen var påbegyndt, blev der påvist *N. meningitidis*-DNA svarende til ca. 60 DNA-kopier/mikroliter af patientens serum (**Figur 1**). Undersøgelsen, der blev udført på spinalvæsken, var negativ. Molekylærbiologisk gruppebestemmelse foretaget på serumprøven viste *N. meningitidis* serogruppe C. Dyrkninger fra spinalvæske og petekker, blod samt fra svælgpodning var negative efter hhv. fire, syv og to døgn. Behandlingen blev skiftet til penicillin, og patienten fik i alt seks dages antibiotisk behandling. Diagnosen blev yderligere bekræftet 14 dage senere af en sig-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK



Figur 1. Meningokok-realtids-polymerasekædereaktion. Grafen viser den relative fluorescens som funktion af antal amplifikationscykler. Tærskelværdi for DNA-kontrol indeholdende 10.000 kopier er vist med blå pil. Tærskelværdi er omvendt proportional med antal DNA-kopier i prøven. Patientens prøve er markeret med rød pil og har tærskelværdi ved ca. 34 cykler, svarende til ca. 60 DNA-kopier/mikroliter af patientens serum.

nifikant titerstigning i meningokokantistofititer (MAT), fra negativ til positiv styrkegrad 6. Barnet blev udskrevet uden sequelae.

Diskussion

I flere lande har man indført PCR-teknikker til diagnose af MS i de seneste år. Man har i disse lande set en stigning i antallet af anmeldte tilfælde på op til ca. 30% i forhold til den periode, hvor kun konventionelle metoder blev anvendt [5]. Dette er endnu ikke set i Danmark, da der siden 2005 kun har været to MS-anmeldelser til Epidemiologisk Afdeling, Statens Serum Institut, hvor ætiologien primært blev bekræftet ved anvendelse af RT-PCR [1].

En af fordelene ved metoden er, at den giver muligheder for at påvise *N. meningitidis*-DNA i op til flere dage, efter at antibiotisk behandling er påbegyndt. Det er dermed muligt at stille diagnosen hos patienter, der har fået penicillin uden for sygehuset, eller hos patienter med et atypisk forløb. I en del tilfælde vil diagnostikken muliggøre ændring af den antibiotiske behandling fra et bredspektret antibiotikum til penicillin. I de fleste tilfælde vil det desuden være muligt at foretage molekylærbiologisk gruppebestemmelse direkte på patientens prøver, hvilket er vigtigt for den epidemiologiske udredning og beslutning om at vaccinere kontaktpersoner. I tilfælde forårsaget af *N. meningitidis* gruppe B, som udgør to tredjedele af MS i Danmark, er en vaccine endnu ikke udviklet, og man er derfor henvist til udelukkende at anvende antibiotikaproylaxse til kontaktpersoner.

Man anser generelt PCR-teknikker for at være mere sensitive end dyrkning som guldstandard, dog er sensitiviteten for meningokok-RT-PCR rapporteret til at være under 100%. Mulige årsager til dette kan dels være, at analysen bliver sammenlignet med en klinisk vurdering, hvor specificiteten ikke er 100%, og dels at der ved PCR ofte analyseres på et mindre volumen af den kliniske prøve, end der anvendes til dyrkning. Ulempen ved RT-PCR er primært, at analysen er teknisk krævede at håndtere. Således er korrekt prøvehåndtering i laboratoriet afgørende for at undgå falsk positive resultater. Dyrkning er stadig hjørnестenen i diagnostikken, da isolation af mikroorganismen muliggør udredning af udbrud gennem serosubtypning og andre molekylære typningsmetoder samt antibiotikaresistensbestemmelse.

Korrespondance: Zitta B. Harboe, Afdeling for Bakteriologi, Mykologi og Parasitologi, Statens Serum Institut, DK-2300 København S. E-mail: zit@ssi.dk

Antaget: 24. april 2007

Interessekonflikter: Realtids-PCR-undersøgelse for *N. meningitidis* og *S. pneumoniae* udføres på Statens Serum Institut.

Litteratur

1. Howitz M, Valentiner-Branth P, Mølbak K. Meningokoksygdom 2005. EPINYT 2006;uge 12.
2. Deutch S, Pedersen LN, Pødenphant L et al. Broad-range real time PCR and DNA sequencing for the diagnosis of bacterial meningitis. Scand J Infect Dis 2006;38:27-35.
3. Bryant PA, Hua YL, Zaia A et al. Prospective study of a real-time PCR that is highly sensitive, specific and clinically usefull for diagnosis of meningococcal disease in children. J Clin Microbiol 2004;42:2919-25.
4. Corless CE, Guiver M, Borrow R et al. Simultaneous detection of Neisseria

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

meningitidis, Haemophilus influenzae, and Streptococcus pneumoniae in suspected cases of meningitis and septicemia using real-time PCR. J Clin Microbiol 2001;39:1553-8.

5. Ragunathan L, Ramsay R, Borrow M et al. Clinical features, laboratory findings and management of meningococcal meningitis in England and Wales: report of 1997 survey. Meningococcal meningitis: 1997 survey report. J Infect 2000;40:74-9.

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

Læge Lisbet Brandt:

1 α (OH)D₃ – an active vitamin D analog

Clinical studies on prophylaxis and treatment of secondary hyperparathyroidism in uremic patients on chronic dialysis

Disputats



Forfs. adresse: Erichsensvej 17, DK-2820 Gentofte.

E-mail: Lisbet.Brandt@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 3. oktober 2008, kl. 14, Anneks A, Københavns Universitet, Studiestræde 6, København.

Opponenter: *Peter Schwarz* og *Børge Nordestgaard*.

Disputatsen kan rekvireres gratis hos forfatteren.

Læge Ole Ingemann Hansen:

Assessment of the importance of forensic examination for victims of sexual violence – emphasis on legal consequences and prevention of postassault trauma

Ph.d.-afhandling

Forf.s adresse: Retsmedicinsk Institut, Brendstrupgaardsvej 100, DK-8200 Århus N.

E-mail: oih@forensic.au.dk

Forsvaret finder sted den 3. oktober 2008, kl. 14.00, Patologisk Auditorium, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, Nørrebrogade 44, Århus C.

Bedømmere: *Axel Forman*, *Peter Mygind Leth* og *Berit Schei*, Norge.

Vejledere: *Ole Brink*, *Svend Sabroe*, *Ask Elklit* og *Annie Vesterby*.

Cand.scient. Thomas Tuxen Poulsen:

Gene therapy for small cell lung cancer – targeting the neuroendocrine phenotype

Ph.d.-afhandling

Forf.s adresse: Strålebiologisk Laboratorium, Rigshospitalet, Afsnit 6321, Blegdamsvej 9, DK-2100 København Ø.

E-mail: tuxen@rh.dk

Forsvaret finder sted den 3. oktober 2008, kl. 13.00, Auditorium B, Teilmbygningen, Frederik V's vej 11, København.

Bedømmere: *Thomas G. Jensen*, *Olfred Hansen* og *Finn Cilius Nielsen*.

Vejleder: *Hans Skovgaard Poulsen*.

Lægemiddelstyrelsen

Tilskud til lægemidler

Lægemiddelstyrelsen meddeler, at der pr. 8. september 2008 ydes generelt tilskud efter sundhedslovens § 144 til følgende lægemidler:

(C-09-DA-01) Corodil Comp Forte tabletter*,
Paranova Danmark A/S
(N-06-AB-06) Sertralin »Bluefish« tabletter*,
Bluefish Pharmaceuticals AB
(S-01-EE-05) Taflofan øjendråber, Santen Oy
(N-03-AX-11) Topamac tabletter*, Paranova Danmark A/S
(N-05-AH-03) Zyprexa Velotab smeltetabletter*,
Orifarm A/S

gruppe uden klausulering over for bestemte sygdomme.

Denne bestemmelse trådte i kraft den 8. september 2008.

*) Omfattet af tilskudsprissystemet.