

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

- Group. The Stockholm II trial on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma: long-term follow-up of a population-based study. *Cancer* 2001;92: 896-902.
17. Evaluering af kræftplanens gennemførelse – status og fremtidig monitorering. Sammenfatning. København: Sundhedsstyrelsen, 2004.

18. Landsdækkende database for kræft i tyktarm og endetarm. Årsrapport 2001-2002, Dansk Kolorektal Cancer Database. København: DCCG, 2004.
19. Christensen H. Udredning og behandling af cancer recti – et multidisciplinært samarbejde. Abstract, Dansk Kirurgisk Selskab, 2004. www.kirurgisk-selskab.dk /juli 2004.

Streptococcus pneumoniae-meningitis hos voksne

H:S Hvidovre Hospital 1988-2002

Reservelæge Heidi Karin Meiniche, overlæge Bettina Lundgren, afdelingschef Helle Bossen Konradsen & 1. reservelæge Thomas L. Benfield

H:S Hvidovre Hospital, Infektionsmedicinsk og Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, og Statens Serum Institut, Streptokokafsnittet

Resumé

Introduktion: *Streptococcus pneumoniae* er den hyppigste årsag til purulent meningitis hos voksne. Dødeligheden har været uændret gennem en årrække. Formålet med nærværende undersøgelse var at karakterisere forløbet og dødeligheden ved *S. pneumoniae*-meningitis på et dansk hospital.

Materiale og metoder: Alle voksne patienter, der blev indlagt med *S. pneumoniae*-meningitis, på Infektionsmedicinsk Afdeling, Hvidovre Hospital, i perioden 1988-2002 blev inkluderet i undersøgelsen.

Resultater: Otteoghalvtreds patienter indgik i undersøgelsen. Toogtyve (38%) døde under indlæggelsen. De patienter, der døde, var ældre, havde lavere perifert leukocyt- og trombocytantal, højere serumlaktatdehydrogenase, lavere spinalglukose og højere spinalprotein end de patienter, der overlevede.

Diskussion: Dødeligheden ved pneumokokmeningitis er uacceptabel høj og har været uændret over en lang årrække. Større undersøgelser synes at være nødvendige for at identificere yderligere risikofaktorer til at belyse, hos hvem man mest effektivt forebygger sygdommen, og for at identificere, hvem der er i størst risiko for at dø af sygdommen.

Streptococcus pneumoniae er den hyppigste årsag til purulent meningitis hos voksne i Danmark [1]. Sygdommen er karakteriseret ved en høj frekvens af senfølger [2, 3] og høj dødelighed (>20%) [4-6]. Dødeligheden har været uændret siden behandling med penicillin blev indført for mere end 50 år siden [7].

Formålet med denne undersøgelse var at belyse forløbet og behandlingen af *S. pneumoniae*-meningitis på et dansk hospital med infektionsmedicinsk speciale.

Materiale og metoder

Tilfælde af *S. pneumoniae*-meningitis blev identificeret ved gennemgang af arkiv og database ved Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Hvidovre Hospital, for perioden fra marts 1988 til marts 2002. Yderligere tilfælde blev identificeret ved hjælp af udskrivningsdiagnoser fra Hvidovre Hospital (*international classification of disease* (ICD)-8 68600 og ICD-10 G00.1).

Data blev indhentet fra journaler i henhold til et standardiseret skema. Følgende oplysninger indgik: alder, køn, evt. dato for død, underliggende kroniske sygdomme, bopæl (hjem vs. plejehjem), oplysninger om splenektomi, pneumokokvaccinestatus, tobaks- og alkoholforbrug (et i journalen angivet daglig forbrug uanset mængde); kliniske variable ved indlæggelsen: temperatur, blodtryk, puls, respirationsfrekvens og focus for infektionen; paraklinik: blod- og spinalvæskeprøver; mikrobiologiske undersøgelser: dyrknings- og resistensundersøgelser af blod, spinalvæske og andre kropsvæsker; intensiv terapi samt antibiotisk behandling og glukokortikosteroidbehandling.

Identifikation af *S. pneumoniae* og resistensbestemmelse blev foretaget på Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Hvidovre Hospital. *S. pneumoniae*-isolater blev serotypebestemt ad modum Quellung på Streptokok Laboratoriet, Statens Serum Institut (SSI), København, med typespecifikt pneumokokkaninantisera [8].

Statistik

Alle værdier er angivet som median med minimum- og maksimumværdier. Forskelle i værdier blev analyseret med χ^2 -test og Mann-Whitneys test.

Resultater

Patienter

Otteoghalvtreds voksne patienter, heraf 27 kvinder, blev behandlet for *S. pneumoniae*-meningitis i perioden fra marts 1988 til marts 2002 på Infektionsmedicinsk Afdeling. Toogtyve (38%, 95% konfidensinterval (CI): 22-54) døde under indlæggelsen af årsager, der var relateret til *S. pneumoniae*-meningitis

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

(Figur 1). Halvdelen døde inden for fem dage efter indlæggelsen. De patienter, der døde, var ældre, havde lavere perifert leukocyt- og trombocytaltal, højere serumlaktatdehydrogenase, lavere spinalglukose og højere spinalprotein end de patienter, der overlevede (Tabel 1). Treogfyrre (74%) patienter var indlagt på intensivt afsnit, og af disse blev 42 mekanisk ventileret. Atten (42%) af de 43 døde.

Toogtyve (38%) patienter havde mindst en underliggende kronisk sygdom: tidligere eller nuværende malign sygdom (9), kronisk hjertesygdom (6), kronisk obstruktiv lungesygdom (4), reumatoid arthritis (2), hypertyroisme (1), type 1-diabetes mellitus (1), levercirrose (1) og nefropati (1). Der var ingen forskel på overlevelse hos patienter med underliggende kronisk sygdom og patienter uden kronisk sygdom. Hos ti patienter forelå der ikke oplysninger om tilgrundliggende kroniske sygdomme.

Et lungefocus var sæde for infektionen i 24 (41%) ud af 58 tilfælde, mellemøret var sæde for infektionen i 13 (22%) tilfælde, og duradefekt var årsag hos en (2%). I 20 (34%) tilfælde påvistes der ikke et focus. Lungefocus var forbundet med en større risiko for død end alle øvrige foci ($p = 0,04$).

Sytten (53%) af 32 var rygere og 18 (50%) af 36 havde et forbrug af alkohol. Der var ingen sammenhæng mellem forløb og forbrug af alkohol og tobak.

To patienter var plejehjemsbeboere, de døde begge som følge af infektionen. To patienter var splenektomeret, den ene havde modtaget pneumokovaccination. For den anden patient var vaccinationsstatus uoplyst; patienten døde som følge af sin infektion.

Enogtyve (36%) af 58 patienter blev overflyttet til Hvidovre

Hospital fra et andet sygehus i regionen. Der var ingen forskel på dødeligheden blandt disse patienter og patienter, der var primært indlagt på Hvidovre Hospital

Der var ingen forskel på temperatur, blodtryk, puls eller respirationsfrekvens ved indlæggelsen hos dem, der døde, og dem, der overlevede meningitis.

Behandling

Initial behandling med antibiotika med aktivitet over for *S. pneumoniae* blev benyttet i alle tilfælde. Ceftriaxon blev benyttet i kombination med ampicillin i 25 tilfælde, i kombination med penicillin i et tilfælde og som eneste antibiotikum i tre tilfælde. Penicillin var benyttet som monoterapi i syv tilfælde, ampicillin alene i to tilfælde og i kombination med aminoglykosid i 16 tilfælde. I fire tilfælde manglede der oplysninger om antibiotikabehandling. Halvtreds patienter fuldførte behandlingen med penicillin, tre med ceftriaxon og en med ampicillin. Der var ingen sammenhæng mellem valg af antibiotika og forløbet af infektionen ($p > 0,2$), hverken mht. den primære eller den endelige behandling.

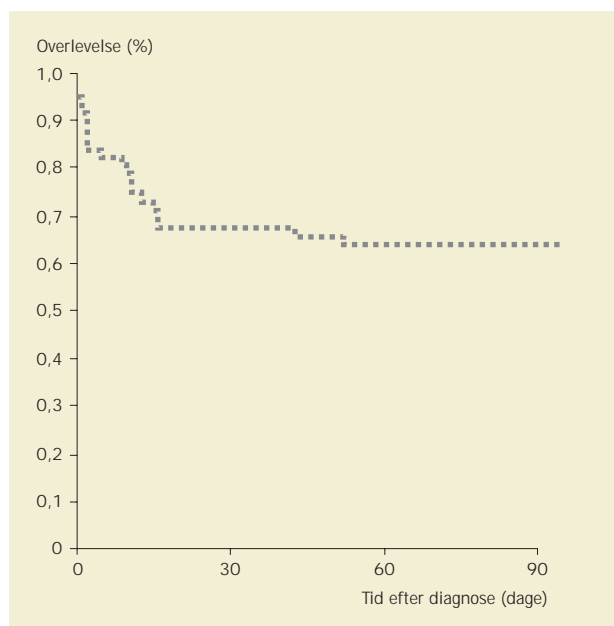
Seksoogtyve ud af 55 patienter blev behandlet med dexamethason (24) eller methylprednisolon (2). Treogtyve patienter påbegyndte behandling med glukokortikosteroid samme dag som antibiotika, to den følgende dag og en efter fire døgn. For tre patienter var der ikke oplysninger om, hvorvidt de var behandlet med steroid eller ej. Alle tre var overflyttere fra et andet sygehus. Adjuverende brug af glukokortikosteroid var ikke forbundet med en ændret dødelighed for patienterne i forhold til de patienter, som ikke modtog adjuverende glukokortikosteroid (steroid: 10/26 (39%) vs. ingen steroid: 11/29 (38%), $p > 0,2$).

Mikrobiologi

Resistensbestemmelse forelå for 48 af 58 spinalvæskeisolater. Alle isolater var følsomme for penicillin og erythromycin. I 36 tilfælde blev der påvist *S. pneumoniae* i perifert blod. Alle 36 isolater havde identiske resistensbestemmelser som isolatet isoleret fra spinalvæsken. Treoghalvtreds isolater blev serotypet. De hyppigste kapseltyper var serotype 4 (7), 12F (6), 23F (4), 7F (4), 3 (3), 23A (3) og 1, 6A, 8, 9V, 10A, 11A, 19F og 20 (hver 2). Serotyperne 6B, 14, 15B, 17F, 19A, 22F, 23B og 35F var hver repræsenteret med et tilfælde. De to splenektomerede patienter var inficerede med hhv. serotype 23A og 24F.

Diskussion

Vi viser her, at dødeligheden ved *S. pneumoniae*-meningitis fortsat er høj. Som i tidligere undersøgelser disponerer højere alder, lungefocus, abnorme blodværdier og spinalvæskefund til øget dødelighed [4, 5, 9]. Halvdelen døde inden for de første fem døgn. Et fund, der er i overensstemmelse med fundene i andre undersøgelser, og som også er uændret over en lang årrække [7].



Figur 1. Kumuleret overlevelse efter pneumokokmeningitis hos 58 voksne patienter.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 1. Kliniske og parakliniske karakteristika hos 58 voksne patienter med pneumokokmeningitis.

	Alle	Overlevende	Døde	p-værdi
Alder, år, median*	63 (32-87)	61 (32-87)	68 (47-86)	0,002
<i>Køn, n (%)</i>				
Mand	27 (46,6)	17 (47,2)	10 (37)	
Kvinde	31 (53,4)	19 (52,8)	12 (38,7)	>0,2
<i>Antal kroniske sygdomme, n (%)</i>				
0	26 (54,2)	19 (63,3)	7 (26,9)	
1	16 (33,3)	8 (26,7)	8 (50,0)	
>1	6 (12,5)	3 (10)	3 (50,0)	>0,2
<i>Focus, n (%)</i>				
Ingen	20 (34,5)	11 (30,6)	9 (40,9)	
Lunge	24 (41,4)	12 (33,3)	12 (54,5)	
Øre	13 (22,4)	12 (33,3)	1 (4,6)	
Duradefekt	1 (1,7)	1 (2,8)	0	0,039
<i>Perifert blod, median*</i>				
B-hæmoglobin, mmol/l	8,2 (5,0-11,3)	8,1 (5,0-9,9)	8,4 (5,4-11,3)	0,117
B-leukocytter 10 ⁹ pr. l	19,5 (4,6-220)	21,5 (4,8-220)	16 (4,6-46,4)	0,08
B-neutrofile, 10 ⁹ pr. l	17,7 (4,0-44,4)	19,9 (4,0-26,1)	14,9 (5,3-44,4)	> 0,2
B-trombocytter, 10 ⁹ pr. l	202 (29-450)	222 (29-450)	156 (36-371)	0,013
S-C-reaktivt protein, mg pr. l	259 (13-436)	249 (144-384)	267 (13-436)	> 0,2
S-laktat-dehydrogenase, units pr. l	564 (334-1.420)	476 (334-983)	653 (367-1.420)	0,026
<i>Spinalvæske, median*</i>				
Celletal, 10 ⁹ pr. l	1.096 (1-13.244)	1.735 (6-13.244)	778 (1-4.651)	> 0,2
Neutrofile, %	90 (5-96)	92 (5-99)	88 (44-96)	> 0,2
Glukose, mmol pr. l	0,6 (0-13,9)	1,4 (0-13,9)	0,3 (0-4,7)	0,038
Protein, g pr. l	2,9 (0,1-36,7)	2,7 (0,1-28,9)	6,0 (1,8-36,7)	0,023

*) (Minimum og maksimum).

Alle kontinuerlige værdier angivet som median med minimum og maksimum. Kategoriske værdier angivet som antal og procent.

Invasiv pneumokoksygdom kan potentielt forebygges gennem immunisering, men den tilgængelige 23-valente polysakkaridvaccines effekt er omdiskuteret [10]. Nyere observationelle data støtter dog brugen af vaccinen til at forebygge invasiv pneumokoksygdom hos ældre [11, 12]. Økonomiske analyser har indikeret, at vaccinen er omkostningseffektiv blandt personer ældre end 65 år [13], og vaccinen anbefales nu i Danmark til ældre og til personer med kroniske sygdomme. I vores undersøgelse var kun en person immuniseret, på trods af at 40% var ældre end 65 år, og ca. halvdelen havde mindst en kronisk sygdom. Den 23-valente vaccine består af kapselmateriale fra pneumokoktyperne 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F og 33F. En 100% effektiv vaccine med denne sammensætning ville potentielt kunne forebygge 46 ud af 53 (87%) af tilfældene af meningitis i denne undersøgelse.

Resultater fra en klinisk kontrolleret undersøgelse og en retrospektiv opgørelse har vist, at behandling med adjuverende dexametason forbedrede overlevelsen ved purulent meningitis [6, 9]. Effekten var mest udtalt for *S. pneumoniae*-meningitis med en relativ risikoreduktion på 50%. I den kontrollerede undersøgelse blev dexametason givet enten før eller samtidig med antibiotika. Rationalet herfor er, at det antibiotikaindicerede bakteriedrab forstærkede det inflammatoriske respons. På baggrund af denne undersøgelse er samtidig indgift af

dexametason nu standard ved behandling af purulent meningitis [14]. På Hvidovre Hospital har man i en årrække benyttet glukokortikosteroid ved tegn på svært forøget intrakranial tryk. Imidlertid var det ikke forbundet med en overlevelsesfordel i vores undersøgelse. Mulige forklaringer herpå er sandsynligvis, at glukokortikosteroid blev givet til de sygeste patienter med den dårligste prognose, og at glukokortikosteroid oftest blev givet, efter at der var givet antibiotika. Resultaterne af kommende opgørelser vil vise, om korrekt anvendelse af glukokortikosteroid reducerer dødeligheden i en dansk population.

Over de senere år har der været en let øget forekomst af intermedier penicillinresistens hos *S. pneumoniae* og en konstant forekomst af penicillinresistens på ca. 0,5% af alle invasive isolater i Danmark [8]. Alle *S. pneumoniae*-isolater var følsomme for penicillin i denne undersøgelse. Behandlingen af pneumokokmeningitis i Danmark anbefales fortsat gennemført med penicillin.

Undersøgelsens retrospektive design er en begrænsning. En række variable manglede hos flere patienter, og materialets størrelse muliggjorde ikke multivariabel analyse. Patienter, der overflyttes til en specialafdeling, kunne have sværere sygdom end patienter, der forbliver på den primære afdeling. Modsat kunne det forholde sig sådan, at de sværest syge patienter ikke var flytbare. Patienter, der blev indlagt fra et andet sygehus,

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

havde en overlevelse, der svarede til overlevelsen for de patienter, der primært blev indlagt på vores afdeling. Vi har således ikke grund til at mene, at der er introduceret en systematisk bias. Yderligere undersøgelser af et større materiale eller en sammenlægning af kohorter fra forskellige institutioner vil muliggøre mere detaljeret analyse af prognostiske faktorer.

Dødeligheden ved *S. pneumoniae*-meningitis er uacceptabel høj og uændret over en lang årrække. I nye undersøgelser har man fundet, at adjuverende glukokortikosteroidbehandling kan reducere dødeligheden. Trods dette er yderligere profylaktiske og terapeutiske forbedringer nødvendige for at nedsætte dødeligheden ved *S. pneumoniae*-meningitis.

Korrespondance: *Thomas L. Benfield*, Infektionsmedicinsk Afdeling M5132, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: tlb@dadlnet.dk

Antaget: 11. august 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Christiansen AH, Samuelsson S. Purulent meningitis 2002. EPI-NYT nr. 35, 2003.
- Bohr V, Paulson OB, Rasmussen N. Pneumococcal meningitis. Arch Neurol 1984;41:1045-9.
- Van de Beek D, Schmand B, de Gans J et al. Cognitive impairment in adults with good recovery after bacterial meningitis. J Infect Dis 2002;186:1047-52.
- Bohr V, Hansen B, Jessen O et al. Eight hundred and seventy-five cases of bacterial meningitis. Part I of a three-part series: clinical data, prognosis, and the role of specialised hospital departments. J Infect 1983;7:21-30.
- Stanek RJ, Mufson MA. A 20-year epidemiological study of pneumococcal meningitis. Clin Infect Dis 1999;28:1265-72.
- De Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 2002;347:1549-56.
- Austrian R, Gold J. Pneumococcal bacteremia with especial reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. Ann Intern Med 1964;60:759-76.
- Konradsen HB, Kaltet MS. Invasive pneumococcal infections in Denmark from 1995 to 1999: epidemiology, serotypes, and resistance. Clin Diagn Lab Immunol 2002;9:358-65.
- Auburtin M, Porcher R, Bruneel F et al. Pneumococcal meningitis in the intensive care unit: prognostic factors of clinical outcome in a series of 80 cases. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:713-7.
- Mangtani P, Cutts F, Hall AJ. Efficacy of polysaccharide pneumococcal vaccine in adults in more developed countries: the state of the evidence. Lancet Infect Dis 2003;3:71-8.
- Shapiro ED, Berg AT, Austrian R et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. N Engl J Med 1991;325:1453-60.
- Jackson LA, Neuzil KM, Yu O et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. N Engl J Med 2003;348:1747-55.
- Sisk JE, Moskowitz AJ, Whang W et al. Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal bacteremia among elderly people. JAMA 1997;278:1333-9.
- Møller K, Pedersen SS, Skinhøj P. Dexamethason til voksne med akut bakteriel meningitis. Ugeskr Læger 2003;165:243-4.

Rinocerebral zygomykose

Reservelæge Lise Kristensen, cand.scient Jørgen Stenderup & reservelæge Osman A. Mohamed

Herning Sygehus, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, og Holstebro Sygehus, Medicinsk Afdeling

Zygomykose (tidligere mucormykose) er en sjælden opportunistisk svampeinfektion forårsaget af svampe tilhørende klassen *Zygomycetes*.

Vi beskriver et tilfælde af rinocerebral zygomykose hos en patient med nyopdaget diabetes mellitus. Der er tidligere beskrevet ganske få tilfælde af zygomykose i Danmark, det seneste i 1966 [1].

Sygehistorie

En 58-årig mand blev indlagt i diabetisk hyperosmolært nonketotisk koma og med svær metabolisk acidose efter få dages anamnese med halssmerter, mavesmerter og tynde afføringer. Objektivt var patienten cerebralt påvirket, abdomen var øm med sparsomme tarmlyde. Paraklinisk fandtes en temperatur på 33,3°C, B-glukose: 103 mmol pr. l, B-leukocytter: 20,8×10⁹ pr. l, art.B-pH: 7,09, art.B-carbondioxidtension: 3,9 kPa, art.B-base-excess: -21,0 mmol pr. l, P-hydrogencarbonat-ion:

10 mmol pr. l, S-amylase: 1.394 U pr. l og S-kreatinin: 498 µmol pr. l.

Patienten blev behandlet med intravenøs væske og insulin samt penicillin, netilmicin og metronidazol på mistanke om sepsis. Ultralydundersøgelse af abdomen viste normale forhold, og røntgenundersøgelse af thorax viste ingen infiltrater. Patientens tilstand bedredes gradvist. Han blev mere vågen og cerebralt klar, og laboratorieanalyserne nærmede sig normalområderne. Han var dog fortsat intermitterende febril med vekslende bevidsthedsniveau. Der tilkom udtalt nasalstenose, smerter omkring højre øje samt højresidigt periorbitalt ødem, ptose og let eksoftalmus. Computertomografi (CT) af cerebrum viste et lille infarkt af ældre dato, undersøgelse af spinalvæske var inkonklusiv pga. blodtilblanding, dyrkning var negativ. Man planlagde supplerende undersøgelser, herunder magnetisk resonans-skanning af cerebrum, men patienten gik ad mortem.

Ved sektion påvistes der svær suppurativ pankreatitis og et 1,5 cm stort friskt infarkt i cerebrums højre frontallap. Mikroskopisk af de PAS- og Gomori-farvede snit fra cerebrum viste aseptate svampehyfer med angioinvasion (**Figur 1**). Immunfluorescensmikroskopi (foretaget på Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole) bekræftede den histologiske diagnose: zygomykose.