

At TUMT kan foretages i ambulant regi er en oplysning, der kan få betydning for behandlingens indpas i et sygehusvæsen som det danske, hvor der er mindre operationskapacitet til benigne lidelser. Men i Cochraneanalysen har man ikke kommenteret hverken patienttilfredshed, økonomi eller bivirkninger. Patienttilfredshed er svær at vurdere med to forskellige behandlingsforløb jævnfør blandt andet kateterisationens længde efter operation. Økonomien har flere set på, og man må i et behandlingssystem, hvor stadig mere skal foretages ambulant, tage denne parameter i betragtning [5]. Det skal også anføres, at der har været rapporter om temperaturudløste skader efter TUMT-behandling på urethra og penis. Disse skader har i værste fald resulteret i fistler [6].

Det er fortsat vigtigt at vide noget om de symptomer, der bringer den mandlige patient til læge med vandladningssymptomer, og at udvikle mere aktiv medicin gennem kontrollerede undersøgelser [2].

Det er vigtigt, at operativ behandling vurderes i kontrollerede undersøgelser som disse 14 arbejder omkring TUMT og TUR-P.

**KORRESPONDANCE:** Steen Walter, Urologisk Afdeling L, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense S. E-mail: steenwalter@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 7. juli 2008

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

#### LITTERATUR

1. Kliniske retningslinjer fra Dansk Selskab for Almen Medicin, 2008 (i trykken) ([www.dsam.dk](http://www.dsam.dk)).
2. Roehrborn CG. BPH progression: concept and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT and ALF-ONE. *BJU Int.* 2008;101:17-21.
3. Schelin S, Geertsen U, Walter S et al. Feedback microwave thermotherapy vs TURP/Prostate enucleation surgery in patients with benign prostatic hyperplasia and persistent urinary retention. *Urology* 2006;68:795-9.
4. Emberton M, Fitzpatrick JM. The Reten-World survey of the management of acute urinary retention: preliminary results. *BJU Int* 2008;101:27-33.
5. Nørby B, Nielsen HV, Frimodt-Møller PC. Cost-effectiveness of new treatment for benign prostatic hyperplasia: results of a randomised trial comparing the short-term cost-effectiveness of transurethral interstitial laser coagulation of the prostate, transurethral microwave thermotherapy and standard transurethral resection or incision of the prostate. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36:286-95.
6. Nørby B, Frimodt-Møller PC. Development of a urethrorectal fistula after transurethral microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2000;85:554-5.

## Medicinsk behandling af patienter med primær hyperparathyroidisme

Afdelingslæge Peter Vestergaard & professor Leif Mosekilde

### STATUSARTIKEL

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk Afdeling CI

Primær hyperparathyroidisme (PHPT) er forbundet med en række organrelaterede komplikationer, som omfatter 1) osteoporose og frakturer, 2) øget tendens til arteriosklerose og deraf følgende kardiovaskulære komplikationer, der er knyttet til det øgede parathyroideahormon (PTH) og hyperkalkæmien samt den øgede forekomst af hypertension, 3) nyresten, 4) ulcussygdom og 5) sjældnere komplikationer (akut pancreatitis, diabetes mellitus etc.).

Operation er den foretrukne behandling, da der er effekt på hyperkalkæmiske symptomer samt frakturrisiko, knoglemineraltæthed og risiko for ulcussygdom [1]. Der er dog nogle patienter, der ikke kan opereres eller som fravælger operation, ligesom nogle komplikationer ikke responderer tilstrækkeligt på operation.

Denne oversigt retter sig mod de komplikationer til PHPT, der med fordel kan behandles medicinsk, også selv om der gennemføres operation.

### MEDICINSK BEHANDLING

#### Sænkning af serumcalcium

Serumcalcium kan ud over ved rigelig væskeindtagelse sænkes ved specifik medicinsk behandling.

#### Modulation af calcium-sensing receptoren

Ved stimulation af calcium-sensing receptoren (CaSR) opfattes serumcalcium som værende højere, end det egentligt er. Sekretionen af PTH fra glandulae parathyroideae sænkes derfor, hvilket fører til et fald i serumcalcium [2]. Der findes flere farmaka, der stimulerer CaSR, men det eneste markedsførte er cinacalcet, som hurtigt og vedvarende sænker serumcalcium [2]. Urincalciumudskillelsen falder ikke, og der kan derfor næppe forventes effekt på forekomsten af nyresten [3]. Det skal bemærkes, at de eneste to eksisterende randomiserede kontrollerede studier alene har omhandlet patienter med meget mild PHPT ( $n = 22$ , *baseline*-serumcalcium 2,65 mmol/l i de aktivt behandlede grupper og 2,60 mmol/l i placebogruppen

[3] og  $n = 78$ , *baseline*-serumcalcium  $2,68 \pm 0,1$  mmol/l hos både cinacalcet- og placebobehandlede, normalværdi 2,10-2,58 mmol/l [2]). I studiet med længst varighed (52 uger) opnåede 73% af de cinacalcet-behandlede normocalcæmi mod 5% af de placebobehandlede [2]. Selv om PTH og serumcalcium hurtigt falder ved brug af cinacalcet ved PHPT, er der endnu ikke dokumenteret effekt for kliniske endepunkter som knoglemineraltæthed, frakturer, nyresten, blodtryk, hyperkalkæmiske symptomer eller livskvalitet. Specielt synes knoglemineraltætheden at være uændret ved brug af cinacalcet over et år hos patienter med PHPT ( $n = 78$ ) [2]. Den endelige indikation for cinacalcetbehandling er derfor uafklaret.

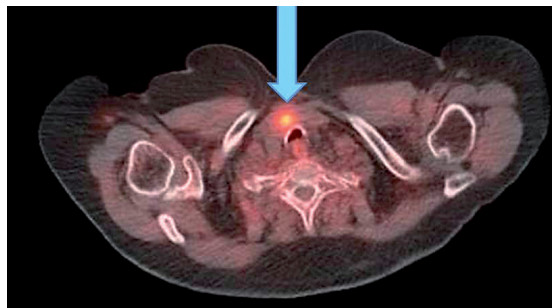
I Danmark er cinacalcet aktuelt godkendt til behandling af PHPT, hvor der ville være indikation for paratyroidektomi på grundlag af serumcalciumniveauerne, men hvor paratyroidektomi ikke er klinisk muligt eller er kontraindiceret.

Indtil videre har omkostningseffektivitetsberegninger vist, at operation er væsentligt mere omkostningseffektiv end medicinsk behandling med cinacalcet [4] ved asymptomatisk primær hyperparathyroidisme, idet operation kostede 313 US\$ pr. kvalitetsjusteret leveår (QALY), der blev vundet mod 11.362 US\$ pr. QALY for cinacalcet. Kun hvis prisen for cinacalcet faldt fra 7.406 US\$ pr. år til 221 US\$ pr. år, ville cinacalcet blive omkostningseffektivt [4]. Under danske forhold koster en operation for primær hyperparathyroidisme ca. 36.000 kr. (diagnoserelateret grupperings (DRG)-takst 2008), hvorefter over 95% opnår normocalcæmi, mens cinacalcet 30 mg daglig koster ca. 25.000 for et års behandling, og denne behandling må forventes at være livslang. Det må derfor anses for rimeligt, at generel behandling af patienter med PHPT med cinacalcet ikke kommer på tale foreløbig. I et lille observationelt studie med fire patienter efter fejlslagen operation for primær hyperparathyroidisme opnåede alle normocalcæmi efter 3-12 måneder [5]. Et andet mindre observationelt studie rapporterede, at tre af seks patienter med symptomer oplevede subjektiv bedring efter start af cinacalcet (to havde bedring af symptomer fra centralnervesystemet og en bedring af muskuloskeletale symptomer) [6]. Cinacalcet kan derfor have en plads til:

1. At sænke serumcalcium præoperativt hos patienter med svær symptomgivende hyperparathyroid hyperkalkæmi (hyperkalkæmisk krise).
2. At reducere serumcalcium hos patienter, der ikke kan opereres på grund af operativ risiko. Denne gruppe er dog efterhånden meget lille på grund af bedre præoperativ lokalisering af adenomer og de operative fremskridt (**Figur 1**).

**FIGUR 1**

$^{125}$ C-methionin-positronemissionstomografi, pilen angiver parathyroidea-adenomet.



3. At reducere serumcalcium hos patienter, som trods optimal lokaliseringsdiagnostik og kirurgisk behandling ikke har kunnet radikalopereres.

Da der endnu ikke er dokumenteret effekt på andre endepunkter end serumcalcium og serum-PTH ved brug af cinacalcet, er der plads til yderligere medicinsk behandling hos patienter, der ikke kan opereres. Disse lægemidler omtales nedenfor.

#### Antiresorptive farmaka

Antiresorptive farmaka kan sænke serumcalcium ved i begrænset omfang at reducere effluksen af calcium fra skelettet [7]. Der foreligger mindre ukontrollerede undersøgelser over effekten på serumcalcium for østrogener, orale kontrceptiva, og raloxifen hos kvinder [7]. Der foreligger evidens fra randomiserede kontrollerede studier og observationelle studier over effekten af bisfosfonater med et fald i serumcalcium og i de fleste studier en stigning i knoglemineraltætheden i ryg og hofte, mens effekten på underarmen har været mere variabel [7]. Studierne er dog små og med en followup-tid på maksimalt to år [7]. I nogle serier er der set en stigning i PTH som et kompensatorisk fænomen på grund af det faldende serumcalcium [7]. Effekten af antiresorptive farmaka på serumcalcium aftager muligvis over tid, men langtidsstudier foreligger ikke [7].

En mulighed for at undgå den kompensatoriske stigning i PTH kunne være at kombinere bisfosfonat med cinacalcet, men der foreligger dog ikke studier over effekten af sådan behandling.

Infusion af bisfosfonater med regelmæssige mellemrum kan bruges til at kontrollere et meget højt serumcalcium hos patienter med inoperabel parathyroidea-cancer eller hos de patienter, der ikke kan opereres for primær hyperparathyroidisme. Der foreligger kun enkeltcases og små caseserier på området.



## FAKTABOKS

**Medicinsk behandling af primær hyperparathyroidisme omfatter**

1. Sænkning af serumcalcium med:  
Cinacalcet  
Antiresorptive farmaka (primært bisfosfonater).
2. Modvirkning af osteoporose f.eks. med bisfosfonater.
3. Behandling af andre komplikationer såsom hypertension, ulcussygdom og lavt vitamin D-niveau.
4. Den medicinske behandling kan ikke i sig selv erstatte kirurgisk behandling, men kan bruges hos patienter, der ikke kan opereres, eller hos patienter med f.eks. svær symptomgivende hyperkalcæmi før operativ behandling – eller hos patienter, hvor operativ behandling ikke har kunnet normalisere serumcalcium.

**Hypertensio arterialis**

Kontinuerlig infusion af PTH giver anledning til en blodtryksstigning hos i øvrigt raske. PTH er også højere hos patienter med essentiel hypertension end hos normotensive, formentlig på grund af et øget renalt calciumtab. Operativ behandling af PHPT synes ikke at normalisere blodtrykket [8], selv om nogle af komplikationerne til hypertension såsom venstre ventrikelhypertrofi regredierer.

Der foreligger ikke studier over, hvornår blodtrykket bør behandles hos patienter med PHPT, ligesom der ikke foreligger studier over optimalt valg af antihypertensive lægemidler ved hypertension. Thiazid-diuretika bør dog formentlig ikke være førstevalg, da de giver anledning til yderligere hyperkalcæmi ved at reducere det renale kalktab. Andre typer af diuretika giver ikke hyperkalcæmi, men kan forværre dehydreringen hos patienter, der er dehydrerede på grund af hyperkalcæmien.

**Ulcussygdom**

Operation for PHPT er vist at sænke hyppigheden af gastrointestinale ulcera [1]. Operation er derfor den foretrukne metode til forebyggelse af ulcussygdom. I de tilfælde, hvor operation ikke er mulig, kan langtidsbehandling med syre reducerende lægemidler komme på tale. Ved brug af protonpumpe-hæmmere skal man være opmærksom på, at disse muligvis på grund af reduceret calciumabsorption fra ventriklen i sig selv kan være forbundet med en øget frakturrisiko. Det er dog ikke klart, om dette er af praktisk betydning hos patienter med PHPT.

**Knoglemineraltæthed**

Operation er vist at være mere effektiv end behandling med bisfosfonat til at øge knoglemineraltætheden [9]. Der foreligger dog kun et meget lille studie [9], og for-

søg hvor operativ behandling sammenlignes med højpotente intravenøse bisfosfonater foreligger ikke.

Bisfosfonater kan bruges til at øge knoglemineraltætheden og reducere frakturrisikoen hos patienter med PHPT, der ikke kan opereres, eller hos hvem stigningen i knoglemineraltæthed efter kirurgi ikke vurderes til at være tilstrækkelig. Bisfosfonaterne bruges efter vanlige retningslinjer for osteoporose og i de sædvanlige doser. Der foreligger desuden en lille serie med positiv effekt af raloxifen på knoglemineraltætheden. Bisfosfonater kan overvejes brugt i kombination med cinacalcet til at øge knoglemineraltætheden og sænke serumcalcium. Der foreligger dog ikke evidens for effekt af denne kombination.

Brug af calciumtilskud ved PHPT giver sjældent anledning til betydende forværring af hyperkalcæmien, da der er tale om en ligevægtshyperkalcæmi med øget kalktab i urinen. Et calciumtilskud kan muligvis forværre risikoen for nyresten.

**Vitamin D**

PTH øger omdannelsen af 25-hydroxyvitamin D (25OHD) til 1,25-dihydroxyvitamin D ved at aktivere 1-alfa-hydroxylasen. Det forhøjede 1,25-dihydroxyvitamin D øger kataboliseringen af 25OHD ved stimulere 24-hydroxylasen. Lav 25OHD ses derfor ofte ved PHPT. Tilførsel af store doser vitamin D er ved primær hyperparathyroidisme vist at sænke PTH uden at øge serumcalcium [10]. Der kan også ses en lille stigning i knoglemineraltætheden. Behandling med aktiveret vitamin D (1-alpha-hydroxyleret vitamin D) er vist at sænke blodtrykket, men at øge serumcalcium let. Vitamin D-tilskud anbefales derfor af mange – især ved lavt 25OHD samt højt blodtryk.

**KORRESPONDANCE:** Peter Vestergaard, Osteoporoseklinikken, Århus Universitets-hospital, Århus Sygehus THG, DK-8000 Århus C. E-mail: p-vest@post4.tele.dk

**ANTAGET:** 30. november 2008

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

**LITTERATUR**

1. Vestergaard P, Mosekilde L. Cohort study on the effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism. *BMJ* 2003;327:530-5.
2. Peacock M, Bilezikian J, Klassen P et al. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:135-41.
3. Shoback D, Bilezikian J, Turner S et al. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5644-9.
4. Zanocco K, Angelos P, Sturgeon C. Cost-effectiveness analysis of parathyroidectomy for asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2006;140: 874-81.
5. Iglesias P, Ais G, González A et al. Acute and one-year effects of cinacalcet in patients with persistent primary hyperparathyroidism after unsuccessful parathyroidectomy. *Am J Med Sci* 2008;335:111-4.
6. Schwarz P, Stilgren L, Rasmussen A et al. Cinacalcet HCl therapy of mild to moderate primary hyperparathyroidism in the evaluation of reversibility before surgery. *J Bone Mineral Res* 2006;21:S439-S439.
7. Vestergaard P. Current pharmacological options for the management of primary hyperparathyroidism. *Drugs* 2006;66:2189-211.
8. Sancho J, Roucho J, Riera-Vidal R et al. Long-term effects of parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism on arterial hypertension. *World J Surg* 1992;16:732-6.

9. Horiuchi T, Onouchi T, Inoue J et al. A strategy for the management of elderly women with primary hyperparathyroidism: a comparison of etidronate therapy with parathyroidectomy. *Gerontology* 2002;48:103-8.
10. Grey A, Lucas J, Horne A et al. Vitamin D repletion in patients with primary hy-

perparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2122-6.5. Iorizzo LJ 3rd, Jorizzo JL. The treatment and prognosis of dermatomyositis: an updated review. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:99-112.

# Listeriameningitis på Epidemiklinikken, Rigshospitalet 1983-2006

Reservelæge Gry St-Martin, reservelæge Thea Kølsen Fischer & professor Peter Skinhøj

## RESUME

**INTRODUKTION:** *Listeria* er en sjælden, men alvorlig årsag til bakteriel meningitis og har høj dødelighed. Artiklen beskriver kliniske og parakliniske fund samt behandling og overlevelse hos patienter med listeriameningitis på Epidemiklinikken, Rigshospitalet fra 1983 til 2006.

**MATERIALE OG METODER:** Journalgennemgang på alle voksne patienter, der blev udskrevet fra Epidemiklinikken i ovennævnte periode med diagnosen listeriameningitis.

**RESULTATER:** I alt 36 patienter indgik i opgørelsen. Heraf var 61% mænd, og 72% var over 50 år. I alt 64% havde en disponerende grundsygdom eller fik immunsupprimerende medicin. Patienterne præsenterede sig med feber, hovedpine, nakke-rygstivhed og/eller bevidsthedspåvirkning. Alle havde forhøjet celletal i spinalvæsken, men med varierende antal og fordeling af leukocytter. Alle patienter fik påvist *Listeria* fra blod eller spinalvæske. Oplysninger om behandling forelå for 35 patienter, som alle fik ampicillin. Fire patienter døde; alle fire havde til grundliggende sygdomme, og tre var over 50 år gamle.

**KONKLUSION:** I lighed med andre artikler fandt vi, at listeriameningitis overvejende forekommer hos ældre, immunsvækkede eller hos patienter med en underliggende sygdom. Sammenlignet med andre opgørelser døde der færre af patienterne, men der er tale om et selekteret materiale. Listeriameningitis er en vigtig differentialdiagnose især hos disponerede patienter.

*Listeria monocytogenes* (i det følgende benævnt *Listeria*) er en grampositiv bakterie, der findes udbredt i omgivelserne, og som kan forårsage sygdom hos mennesker, der indtager forurenedede fødevarer [1, 2]. Bakterien vokser bedst ved 30-37 °C, men kan formere sig ved temperaturer ned til 1 °C, således også i mad, der opbevares i køleskab. Bakterien er påvist i jord, bevoksning, vand, dyrefoder, stalde, slagteriafald og kød [1]. Den hyppigste kilde til human infektion er indtagelse af fødevarer, der spises uden genopvarmning, f.eks. færdigretter eller pålæg fra delikatesseforretninger og supermarkeder, visse former for bløde oste, råmælk og grøntsager [1, 2].

*Listeria* kan også findes i tarmfloraen hos raske individer [2]. Selv om listeriose kun forekommer sjældent med en årlig incidens i de fleste EU-lande på 2-8 tilfælde pr. million indbyggere [1], har den betydning i kraft af det ofte alvorlige forløb (91% af tilfældene er indlæggelseskrævende) [1] og den høje dødelighed på ca 25% [2]. Listeriainfektion giver ophav til fire forskellige kliniske billeder: selvlimerende gastroenteritis, føtomaternel perinatal infektion, meningitis eller meningoencefalitis samt bakteriæmi med eller uden kendt fokus. Risikoen for alvorlig sygdom er markant øget for patienter med nedsat T-cellemedieret immunitet, personer med leverinsufficiens, kræft, alkoholisme og diabetes mellitus eller som er organtransplanterede. For AIDS-patienter er risikoen anslået at være 100-1.000 gange højere end for normalbefolkningen. Alder over 50 år øger risikoen for invasiv listeriose [2]. Anbefalet behandling af listeriose er penicillin eller ampicillin. Ved penicillinallergi anbefales oftest sulfamethoxazol med trimethoprim, og der er også påvist effekt af meropenembehandling. Cefalosporiner er ikke virkningsfulde mod *Listeria* [2].

I Danmark var der i perioden 1996-2005 fra 29 til 46 laboratoriepåviste tilfælde årligt, hvoraf mellem tre og ti var meningitis [3, 4]. Listeriameningitis udgjorde i 2004-2005 knap 2% af alle indrapporterede tilfælde af bakteriel meningitis [5, 6].

Formålet med denne artikel er at beskrive patientkarakteristika og behandlingsresultater for patienter med listeriameningitis, der var indlagt på Epidemiklinikken, Rigshospitalet mellem 1983 og 2006.

## MATERIALE OG METODER

Opgørelsen bygger på journalgennemgang af voksne patienter (over 15 år) indlagt med listeriameningitis på Epidemiklinikken, Rigshospitalet i perioden 1983-2006.

Journalerne blev gennemgået for oplysninger om

## ORIGINALARTIKEL

Rigshospitalet,  
Epidemiklinikken