

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 forurenede 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: selvlimiterende 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

TABEL 1

Patientkarakteristika, antal (%).

	I alt	< 50 år	50-60 år	> 60 år	Mand	Kvinde
<i>Malign, hæmatologisk sygdom</i>						
– med immunsupprimerende behandling	6 (17)	1	1	4	4	2
– uden immunsupprimerende behandling	1 (3)			1	1	
<i>Anden malign sygdom</i>						
– med immunsupprimerende behandling	0					
– uden immunsupprimerende behandling	1 (3)			1		1
Organtransplanteret	1 (3)	1			1	
<i>Reumatologisk</i>						
– med immunsupprimerende behandling	3 (8)			3	1	2
– uden immunsupprimerende behandling	0					
Alkoholisme	5 (14)	1	4		4	1
<i>Anden kronisk sygdom</i>						
– med immunsupprimerende behandling	1 (3)			1		1
– uden immunsupprimerende behandling	5 (14)		1	4	4	1
Ingen grundsygdom	13 (36)	7	1	5	7	6
I alt	36 (100)	10	7	19	22	14

eventuelle grundsygdomme og immunsupprimerende behandling, klinisk tilstand ved indlæggelsen (vurderet ved temperatur, bevidsthedsniveau, tilstedeværelse af hovedpine og nakke-ryg-stivhed), resultater fra blodprøver og spinalvæskeundersøgelser, iværksat behandling samt overlevelse. For de patienter, der blev udskrevet i live, blev der foretaget opslag i Det Centrale Personregister for at finde en eventuel dødsdato senere.

## RESULTATER

Søgning i Rigshospitalets interne hospitalsregister på diagnosekoder identificerede 46 journaler, hvor enten listeriameningitis eller både listeriose og meningitis var anført som diagnose. Heraf måtte seks frasorteres, fordi gennemlæsning af journalen afslørede, at udskrivelsesdiagnosen var forkert (to med listeriasepsis uden meningitis, tre med meningitis med anden ætiologi og en indlagt på mistanke om meningitis uden at have det) og yderligere fire måtte udgå, fordi deres journaler ikke kunne findes. Opgørelsen omfatter således 36 patienter.

Patientkarakteristika fremgår af **Tabel 1**. Alderen var mellem 16 og 86 år, med en gennemsnitsalder på 59 år og en medianalder på 63,5 år. I alt 61% var mænd, og 72% var 50 år eller derover. 64% af patienterne havde kendte prædisponerende sygdomme, og 22% var i immunsupprimerende behandling. Af de 13 patienter uden kendte kroniske sygdomme eller immundefekt var seks over 50 år gamle. Der var således

syv patienter (19%), som hverken anamnestisk eller aldersmæssigt var at opfatte som »risikopatienter«.

**Tabel 2** vises kliniske og parakliniske oplysninger. Ved indlæggelsen havde en patient en temperatur på 37,6 °C, og for en patient (der var overflyttet fra udlandet) forelå der ikke oplysning om temperaturen. De resterende 34 patienter (97% af de patienter, hvis temperatur var oplyst) havde temperatur på over 38,5 °C. I 32 journaler var det angivet, om patienten var nakke-ryg-stiv ved indlæggelsen, hvilket var tilfældet for 26 (81%). Bevidsthedspåvirkning (spændende fra konfusion til koma) fandtes hos 30 patienter (83%). Der var ingen patienter, som hverken var nakke-ryg-stive eller bevidsthedspåvirkede.

I alt 32 patienter fik enten påvist *L. monocytogenes* ved dyrkning fra cerebrospinalvæsken (CSV) eller påvist grampositive stave ved mikroskopi af CSV samtidig med dyrkning af *L. monocytogenes* fra blodet. Tre patienter fik kun påvist *listeria* i blodet, og for en patient (der var overflyttet fra udlandet) fremgik det ikke, om bakterien var påvist i blod eller CSV.

Alle patienter havde forhøjede leukocytter i CSV, gennemsnitligt 776 celler/mikroliter. Der var stor variation både i celledetallet (interval 50-2.400 celler/mikroliter) og i sammensætningen med andelen af neutrocytter, 0-97% af det samlede leukocytaltal i CSV. For 30 patienter forelå der en differentieltælling af leukocytterne i CSV, og 19 af disse (63%) havde over 60% neutrofile. Bakteriell meningitis karakteriseres oftest af overvægt af neutrofile blandt leukocytterne i

CSV, lavt spinalglukose (under 1,9 mmol/l) og/eller forhøjet spinalprotein (over 2,2 g/l). I alt 25 patienter (63%) havde mindst et af disse fund.

Oplysninger om behandling forelå for 35 patienter, hvoraf 34 fik ampicillin som en del af det initiale, empiriske meningitisregime, og den sidste blev skiftet til ampicillinbehandling efter et døgn med cefuroxim og netilmicin. Anbefalet varighed af ampicillinbehandling for listeriameningitis er mindst 14 dage. Fem patienter fik kun ti dages behandling, mens resten fik mindst 14 dage. Disse fem patienter overlevede alle uden men.

Fire patienter (11%) døde af komplikationer til infektionen inden for to måneder fra diagnosetidspunktet. En 48-årig mand med levercirrose på alkoholisk basis og under udredning for mulig lungecancer og en 75-årig kvinde med kronisk hepatitis C, hjertesygdom og lungesygdom døde i den akutte fase. En 86-årig kvinde, som havde lungecancer og blev indlagt i koma, hvoraf hun aldrig vågnede op, døde efter halvanden måneds indlæggelse, og en 52-årig mand med leverfibrose af ukendt genese udviklede nyresvigt med dialysebehov og døde af sepsis efter to måneders indlæggelse. Femårs-overlevelsen for de resterende udskrevne patienter var 75%.

## DISKUSSION

I denne artikel præsenterede vi en gennemgang af 36



Elektronmikroskopi af *Listeria monocytogenes*.

patienter, der i en 24-årig periode (1983-2006) blev behandlet på Rigshospitalet for listeria-meningitis.

I en tidligere artikel [7] har man beskrevet patienter med listeriameningitis, der var indlagt på Epidemifdelingen, Rigshospitalet, fra 1973-1982. I denne periode var der 16 patienter, hvis alders- og kønsfordeling svarede til herværende opgørelse, ligesom andelen med tilgrundliggende immunsuppression (11 af 16 svarende til 69%) og de kliniske tegn var sammenlignelige. Derimod fandtes en højere dødelighed på syv af 16 (44%), fire gange højere end i den aktuelle opgørelse,  $p = 0,05$ . Tre af de 16 patienter fik hverken ampicillin eller penicillin som del af behandlingen.

*Gerner-Smidt et al* opgjorde alle tilfælde af invasiv, nonperinatal listeriose i Danmark 1994-2003 og fandt i gruppen af patienter med meningitis, at 25% døde og 44% havde prædisponerende lidelser eller var immun-supprimerede [8]. Til sammenligning finder en norsk opgørelse en noget højere dødelighed på 41%, som steg til 79% for de patienter, der ikke fik relevant behandling ved indlæggelsen. Noget af den højere dødelighed i Norge skyldes formentlig en underrapportering af milde tilfælde, idet den samlede norske forekomst af listeriosis rapporteres at være lavere end den danske (3,0 mod 5,6 tilfælde pr. million voksne  $\times 3$  – heri er medregnet både meningitis og anden invasiv listeriose), mens dødeligheden af listeriose i de to lande er omtrent den samme (1,3 pr. million pr. år i Norge og 1,2 pr. million pr. år i Danmark) [9].



TABEL 2

Kliniske fund og laboratoriefund.

	Antal <sup>a</sup>
<i>Symptomer</i>	
a) Hovedpine	21/26
b) Temperatur > 38,5 °C	32/35
c) Temperatur > 39 °C	28/35
d) Nakke-ryg-stivhed	26/30
e) Bevidsthedssvækkelse	30/36
c), d) og e)	17/32
<i>Laboratoriefund</i>	
Cerebrospinalvæskeceller <sup>b</sup>	
< 100 celler/ml	2/35
100-999 celler/ml	23/35
> 999 celler/ml	10/35
> 80% neutrofile	13/30
a) Antal med det nævnte fund/antal for hvem oplysning foreligger.	
b) Middelcelletal (spændvidde) 696 celler/ml (50-2.400), middelprotein (spændvidde) 1,7 g/l (0,56-9,24).	

En nylig hollandsk artikel [10], som omfattede 30 tilfælde af listeriameningitis hos patienter over 16 år, fandt i lighed med vores materiale, at den kliniske præsentation af listeriameningitis minder om andre tilfælde af bakteriel meningitis med højfebrilia, hovedpine, nakkerystivhed og ofte bevidsthedsplumring. I alt 77% af patienterne havde mindst et CSV-fund, der tydede på bakteriel meningitis (defineret som leukocytal > 1.200 pr. ml, neutrocyttal > 1.180 pr. ml, spinalprotein > 2,2 g/l, spinalglukose < 1,9 mmol/l eller en ratio mellem spinal- og blodglukose på under 0,23). Med disse definitioner findes i vores materiale, at 53% havde mindst et CSV-fund, der pegede på bakteriel ætiologi.

Dødeligheden i det hollandske materiale var 17% af alle patienterne. Af de 21 patienter, der fik relevant antibiotika fra starten (enten penicillin eller amoxicillin), døde 14% og af de ni, der fik insufficient antibiotisk behandling i det initiale regime og overgik til relevant behandling senere (efter 1-5 dage), døde to, hvilket svarer til 22%; der er således tilsyneladende også i denne opgørelse en lavere dødelighed ved korrekt initial behandling, omend forskellen ikke var signifikant.

Det patientmateriale, der præsenteres i denne opgørelse, bekræfter, at patienter med listeriameningitis præsenterer sig med symptomer og fund, der svarer til andre patienter med akut meningitis (feber, hovedpine, nakke-ryg-stivhed, bevidsthedspåvirkning) men ikke altid med typiske fund i spinalvæsken. Listeriameningitis må således stadig overvejes også ved CSV-fund, der tyder på serøs meningitis. Patienternes alder og forekomst af grundsygdom er også sammenlignelig med, hvad der er fundet tidligere. Dog er det bemærkelsesværdigt, at der i denne opgørelse fra en specialiseret infektionsmedicinsk afdeling ikke findes nogle hiv-inficerede patienter, for hvem det ellers anføres, at risikoen er høj [2].

Som anført er dødeligheden på landsplan 25% for listeriameningitis [8], mens den i dette materiale er 11%. Vore patienter blev behandlet på en infektionsmedicinsk specialafdeling og fik relevante antibiotika fra starten, på nær en enkelt patient, som fik ampicillin fra anden indlæggelsesdag. Dette kan muligvis have begrænset dødeligheden. Derudover kan det spille ind, at der i mange tilfælde er tale om patienter, der er overflyttet fra andre afdelinger eller sygehuse; det er således et selekteret materiale, og de dårligste patienter kan være døde på deres hjemsygehus uden at være transportable eller uden at have fået korrekt behandling, men omvendt kan overflytning tilsvarende have været undladt i lette tilfælde. Tilsvarende gælder, at den lavere dødelighed i forhold til den forudgående periode er glædelig, men at

den ikke kan tilskrives specifikke terapeutiske forbedringer hos et sådant selekteret patientmateriale.

Selv om sygdommen fortsat er sjælden, er den vigtig i kraft af den betydelige morbiditet og mortalitet.

**KORRESPONDANCE:** Gry St-Martin, Tagensvej 34, 1. th., DK-2200 København N.  
E-mail: gry.stm@gmail.com

**ANTAGET:** 17. december 2008

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

#### LITTERATUR

1. Jemmi T, Stephan R. *Listeria monocytogenes*: food-borne pathogen and hygiene indicator. *Rev Sci Tech Off Int Epiz* 2006;25:571-80.
2. Lorber B. *Listeria monocytogenes*. I: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (red.) *Principles and practise of infectious diseases* 6th ed, pp 2478-2491. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2004.
3. Smith B, Kemp M, Mølbak K. Listeriose 1998-2005. *EPI-NYT* 2006; nr 42/43.
4. Gerner-Smidt P, Bruun B. Listeriose. *EPI-NYT* 1998:34.
5. Christiansen AH, Mølbak K. Purulent meningitis 2004. *EPI-NYT* 2005:37.
6. Howitz M, Mølbak K. Purulent meningitis 2005. *EPI-NYT* 2006:39.
7. Hansen PB, Jensen TH, Lykkegaard S et al. *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. Sixteen consecutive cases 1973-1982. *Scand J Infect Dis* 1987;19: 55-60.
8. Gerner-Smidt P, Ethelberg S, Schiellerup P et al. Invasive listeriosis in Denmark 1994-2003: a review of 299 cases with special emphasis on risk factors for mortality. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:618-24.
9. Antal EA, Høgåsen HR, Sandvik L et al. Listeriosis in Norway 1977-2003. *Scand J Infect Dis* 2007;39:398-404.
10. Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SGB et al. Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. *Clin Infect Dis* 2006;43:1233-8.