

Bakteriel meningitis i Danmark

Dexamethason- og antibiotikabehandling

Overlæge Christian N. Meyer

Holbæk Centralsygehus, Medicinsk Afdeling

Resume

Introduktion: Fra 2002 har der været international konsensus om at benytte dexamethason initialt i behandlingen af bakteriel meningitis (BM) hos voksne, når der var mistanke om pneumokoksygdom. Formålet med undersøgelsen var at belyse variationen i Danmark vedrørende dexamethason- og antibiotikabehandling ved BM.

Materiale og metoder: Der blev foretaget en spørgeskemaundersøgelse på 92 (alle) danske infektionsmedicinske, pædiatriske og internmedicinske afdelinger vedrørende afdelingens retningslinjer i 2002-2004 for behandling af BM.

Resultater: Besvarelsesprocenten var 79. Tidlig behandling med dexamethason blev tilrådet på fem ud af fem (100%) infektionsmedicinske afdelinger, 13 ud af 17 (76%) pædiatriske afdelinger, og 22 ud af 35 (63%) internmedicinske afdelinger. Den anbefalede empiriske antibiotikabehandling ved BM drejede sig på de infektionsmedicinske, de pædiatriske og de internmedicinske afdelinger om henholdsvis fire, fem og ni forskellige antibiotikaregimener. I perioden havde man på seks afdelinger ændret den empiriske behandling; tre fra et smalspektret til et mere bredspektret regimen og tre til et regimen med uændret bakteriologisk dækning.

Konklusion: Hos en betydelig andel (37%) af de internmedicinske afdelinger var dexamethason ikke medtaget i retningslinjerne for initialbehandlingen af BM, trods international konsensus om relevansen af denne behandling til voksne patienter, når der kan være mistanke om pneumokokmeningitis. Der var en betydelig variation i tilrådet empirisk antibiotikabehandling af BM.

Bakteriel meningitis (BM) forekommer i Danmark med incidensen 3,8 pr. 100.000 pr. år svarende til ca. 200 tilfælde årligt [1]. Trods adgang til effektiv antibiotisk behandling har sygdommen fortsat en mortalitet på gennemsnitligt 20% (3-75% afhængig af ætiologi), og mellem en tredjedel og to tredjedele af de overlevende får sequelae [2, 3]. Resultater fra litteraturen har indtil for få år siden været modstridende vedrørende effekten af dexamethasonbehandling som tillæg til antibiotikabehandling ved BM hos børn og voksne. En dobbeltblindet, randomiseret, kontrolleret multicenterundersøgelse med 301 voksne patienter fra 2002 ændrede dette, og man påviste, at dårligt udkomme forekom hos færre patienter ved tidlig behandling med dexamethason (15% vs. 25%; 95% konfidensinterval (KI) af relativ risiko (RR) = 0,37-0,94) og forekom hos

patientgruppen med pneumokokmeningitis hos 26% vs. 52%, (RR = 0,30-0,83). Mortaliteten ved *Streptococcus pneumoniae* blev ligeledes halveret fra 34% til 14%, (RR = 0,19-0,86) [4]. Tidlig dexamethasonbehandling har siden været tilrådet i udlandet og i Danmark til voksne patienter med BM, hvor man har mistanke om *S. pneumoniae* [5-8]. Publicerede undersøgelser vedrørende dexamethasonbehandling af børn med BM har inkluderet færre patienter, har ikke været af tilsvarende metodologiske kvalitet og har givet varierende resultater, og der er ikke international konsensus om brugen af dexamethason ved BM hos børn [2, 8-11]. Da relevant empirisk antibiotikabehandling også er afgørende for muligheden af et godt udkomme, blev dette spørgsmål inkluderet i denne undersøgelse af aktuelle lokale retningslinjer for behandling af BM.

Materiale og metoder

I 2004 blev der til alle danske infektionsmedicinske (n = 5), pædiatriske (n = 20) og internmedicinske (n = 67) afdelinger sendt et spørgeskema om afdelingens retningslinjer for behandling af bakteriel meningitis i 2002, 2003 og 2004. Dronning Indrids Hospitaler i Nuuk og Dronning Alexandrines Hospital i Thorshavn deltog. Ved manglende respons blev forespørgslen gentaget. I alt 19 medicinske afdelinger besvarede ikke forespørgslen (Brædstrup Sygehus, Aalborg Sygehus, afsnit Dronninglund, Sygehus Fyn Faaborg, Grenaa Sygehus, Sydvest Jysk Sygehus Grindsted, Nordsjællands Hospital i Helsingør, Herlev Hospital, Hæmatologisk Afdeling, Nordsjællands Hospital i Hillerød, Afdeling B, Sygehus Vendsyssel Hjørring, Sygehus Himmerland Hobro, Horsens Sygehus, Sygehus Fyn Middelfart, Sygehus Nord Morsø, Storstrømmens Sygehus Nykøbing Falster, Samsø Sygehus, Silkeborg Centralsygehus, Sygehus Nord Thisted, Tønder Sygehus og Århus Sygehus, Hæmatologisk Afdeling). Spørgeskemaet indeholdt to spørgsmål: 1) Hvilket empirisk behandlingsregimen tilrådede din afdeling for patienter, hos hvem man havde mistanke om bakteriel meningitis? I 2002, 2003 og 2004? (det drejer sig om patienter uden petekker! Før mikrobiologisk svar forelå), 2) havde afdelingen en nedskreven instruks vedrørende meningitis i 2002-2004? Hvis ja, vedlæg venligst kopi heraf.

Statistik

χ^2 -test blev benyttet. Statistisk signifikansniveau blev fastsat ved $p < 0,05$.

Resultater

På de tre typer afdelinger varierede responsraten, der var hen-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

holdsvis fem ud af fem = 100%, 20 ud af 20 = 100% og 48 ud af 67 = 72% på de infektionsmedicinske, pædiatriske og internmedicinske afdelinger ($p = 0,01$), og samlet var responsraten 73 ud af 92 = 79%. Tre internmedicinske afdelinger oplyste, at de ikke kunne bidrage med oplysninger, idet de enten videre-visitede alle patienter med BM eller aldrig modtog disse patienter. Andelen med nedskrevne behandlingsretningslinjer varierede nonsignifikant ($p = 0,12$), idet disse forelå hos fem ud af fem infektionsmedicinske afdelinger, 20 ud af 20 pædiatriske afdelinger og 38 ud af 45 = 84% internmedicinske afdelinger (fem ej vedlagt).

Hvorvidt dexamethason som supplerende initial behandling kunne anbefales, var ikke oplyst i 13 afdelingsbesvarelser (Tabel 1), og andelen, hvor man tilrådede dexamethasonbehandling, varierede nonsignifikant ($p = 0,18$) med fem ud af fem = 100% infektionsmedicinske afdelinger, 13 ud af 17 = 76% pædiatriske afdelinger og 22 ud af 35 = 63% internmedicinske afdelinger. Det højeste acceptable tidsinterval fra første dosis antibiotika til administration af dexamethason varierede i instrukserne fra 0 minutter til 12 timer (Gentofte Hospital), men på de fleste afdelinger specificerede man ikke dette tidsinterval. I instrukser fra fem afdelinger frarådedes dexamethasonbehandling (Sygehus Himmerland Farsø, Sygehus Vendsyssel Frederikshavn, Glostrup Hospital, Randers Central-sygehus og Aalborg Sygehus), hvis peroral antibiotika var givet forud (på to afdelinger angivet op til 48 timer forud) som angivet i litteraturen [4], mens man på syv afdelinger specifikt tilrådede dexamethasonbehandling også efter peroral antibiotikaadministration (Sydvest Jysk Sygehus Brørup, Fredrikssund, Herlev Hospital, Lemvig Sygehus, Sygehus Fyn Rudkøbing, Vejle Sygehus og Sygehus Viborg), hvilket pragmatisk har været tilrådet lokalt i Danmark [6]. Var den lokale lægeinstruks ikke medsendt, kunne afdelingens holdning vedrørende faktorerne tid og forudgående peroral behandling ikke medtages.

Den tilrådede empiriske antibiotikabehandling varierede markant inden for afdelingstyperne (Tabel 2). På de infektionsmedicinske afdelinger tilrådede man fire forskellige regimener, der efter bakteriologisk dækningsgrad kan rubriceres i to behandlingstyper. På de internmedicinske afdelinger til-

rådede man ni forskellige præciserede regimener, der for penicillins vedkommende varierede markant i dosishyppighed/døgn ($\times 2$ versus $\times 4-6$). På de pædiatriske afdelinger tilrådede man fem forskellige regimener, der efter ætiologisk dækningsgrad reelt kan rubriceres i tre behandlingstyper. På 18 pædiatriske afdelinger havde man separat instruks for de helt små eller »neonatale« børn, og disse rekommandationer var oplyst for ti af afdelingerne. Således tilrådede man på syv pædiatriske afdelinger ampicillin plus gentamicin, dog med de varierende øvre aldersgrænser fire uger ($n = 4$), tre måneder ($n = 1$) eller seks måneder ($n = 2$). På en af de sidstnævnte afdelinger tilrådede man at supplere med ceftriaxon til børn i aldersgruppen 4 uger-3 måneder. På en afdeling tilrådede man behandling med ampicillin plus ceftriaxon, på en tilrådede man suppleret af dette med gentamicin, og på en afdeling anbefalede man cefotaxim plus ampicillin til børn yngre end fire uger.

En ændring i retningslinjerne fra 2002 til 2004 for behandlingen af BM blev oplyst for seks afdelinger, hvor ændringerne generelt dækkede brug af et bredere bakterielt spektrum. På en pædiatrisk afdeling ændrede man fra brug af ampicillin plus gentamicin til ampicillin plus ceftriaxon, og på fem internmedicinske afdelinger ændrede man behandlingen således: fra penicillinmonoterapi til henholdsvis penicillin plus ceftriaxon eller til ampicillin plus ceftriaxon på to afdelinger; på tre afdelinger rekommanderede man tidligere et penicillin plus ceftriaxon og skiftede penicillin til ampicillin ($n = 1$) eller ampicillin blev skiftet til penicillin ($n = 2$).

Diskussion

Spørgeskemaundersøgelsen kortlagde, at kun 63% af de internmedicinske afdelinger havde anført dexamethason i deres retningslinjer for behandling af voksne patienter med BM på trods af internationale og nationale anbefalinger de forudgående år [4, 6]. Der blev ikke spurgt specifikt til dexamethasonbehandling i spørgeskemaet. Det kan derfor ikke udelukkes, at den nævnte andel er en anelse højere end 63%, såfremt yderligere medicinske afdelinger (der ikke havde tilsendt kopi af deres behandlingsinstruks) faktisk benyttede dexamethason. Den mulighed foreligger dog, at man på flere afdelinger ikke opfatter dexamethason som standardbehandling. Dexamethason er indiceret givet før eller samtidig med første dosis antibiotika til voksne patienter, der har BM, hvor man kan have mistanke om pneumokokmeningitis, men frarådes, hvis antibiotika allerede er givet, og på grund af insufficient støtte i de tilgængelige data kan behandlingen ikke støttes ved nosokomial infektion, ved gramnegativ BM, ved neonatal BM eller til patienter med *shunts* i centralnervesystemet [2, 4, 5, 8]. På hovedparten af de pædiatriske afdelinger (76%) benyttede man dexamethason i sin rekommandation, selv om der ikke er international konsensus om, hvorvidt suppleret hermed gavner udkommet ved BM hos børn. Kapaciteter på dette felt angiver, »at data ikke er tilstrækkelige til at påvise sikker

Tabel 1. Dexamethason som bestanddel i behandlingsregimen for bakteriel meningitis på tre typer danske afdelinger.

	Afdelingstype			Total
	medicinsk afdeling	pædiatrisk afdeling ^a	infektionsmedicinsk afdeling	
Dexamethason indgik	22	13	5	40
Dexamethason indgik ikke	13	4	–	17
Ej oplyst	10	3	–	13
Total	45	20	5	70

a) Se i teksten med henblik på de yngste/neonatale børn.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 2. Fordelingen af empiriske antibiotiske behandlingsregimener for bakteriel meningitis på tre typer danske afdelinger.

	Afdelingstype			Total
	medicinsk afdeling	pædiatrisk afdeling ^a	infektionsmedicinsk afdeling	
Penicillin × 2 dagligt	4	1	1	6
Penicillin × 4-6 dagligt	5	4	0	9
Penicillin (+ gentamicin hvis >40 år)	3	0	1	4
Penicillin + gentamicin	2	0	0	2
Penicillin + ceftriaxon	11	2	1	14
Ampicillin	1	0	0	1
Ampicillin + gentamicin	1	0	0	1
Ampicillin + ceftriaxon	16	11	2	29
Ceftriaxon	0	2	0	2
»Efter klinisk mikrobiologisk råd«	1	0	0	1
»Ifølge Medicinfortegnelsen«	1	0	0	1
Total	45	20	5	70

a) Se i teksten med henblik på de yngste/neonatale børn.

gavnlig virkning hos børn [2]. På basis af den nuværende evidens må det således fortsat være op til vurderingen på den enkelte pædiatriske afdeling, om supplerende tidlig dexamethasonbehandling er at foretrække.

Der har i perioden 1990-2000 ikke været påvist nævneværdige ændringer af de empiriske behandlingsregimener ved BM hos voksne i Danmark [12, 13]. I den nuværende undersøgelse havde man på 16 internmedicinske afdelinger ændret antibiotikaregimen til overvejende at dække et bredere ætiologisk spektrum siden opgørelsen fra 2000 [13], idet syv nye regimener dækkede et bredere ætiologisk spektrum, fire nye dækkede et mere snævert spektrum, og fem nye regimener dækkede et uændret spektrum. Således blev der i 2004 anbefalet ceftriaxon plus et penicillin på fem afdelinger, hvor man tidligere rekommanderede penicillinmonoterapi, og på to afdelinger havde man ændret monoterapi med penicillin til henholdsvis ampicillin og ampicillin plus gentamicin. På en afdeling var man gået fra penicillin plus ceftriaxon til penicillinmonoterapi, og på tre afdelinger skiftede man fra ampicillin plus gentamicin til penicillin plus gentamicin eller til penicillinmonoterapi. På fem afdelinger gav man et penicillin plus ceftriaxon og havde ændret penicillin-komponenten. Disse nyere ændringer går overvejende væk fra det snævre og relativt konservative regimen med penicillinmonoterapi.

I nyere danske opgørelser har man fundet, at en del tilfælde af BM (18-34%) ikke blev anmeldt til Statens Serum Institut, at en stor andel af disse (68%) var erhvervet uden for hospital, og at 35% heraf havde nedsat følsomhed for penicillin [13-15]. Sammenlignelige resistensforhold for humanpatogene bakterier findes i Holland, hvor antibiotikaforbruget er endnu lavere end i Danmark, og hvorfra der er publiceret nyere opgørelser vedrørende BM [4, 16, 17]. På denne baggrund virker det rimeligt i fremtiden at lægge sig tæt op ad eksemplvis de hollandskeretningslinjer, hvori man i højere grad

end i den danske Lægemeddelfortegnelse anbefaler bredt dækkende empirisk behandlingsregimener til udvalgte patienter, der har mulige risikofaktorer [18, 19]. Detaljerede og komplette kliniske data om danske patienter med BM kunne bidrage ved udarbejdelse af yderligere evidensbaserede og muligvis mere enslydende danske retningslinjer.

I pædiatriske internationale retningslinjer vedrørende neonatale børn (yngre end fire uger) med BM foreslår man to alternative og ligeberettigede regimener til empirisk behandling, hvor gruppe B-streptokokker, *Escherichia coli*, *Klebsiella*-arter og *Listeria* er de hyppigst fundne bakterier [2, 10]. Nogle foretrækker ampicillin plus et tredjegerationscefalosporin frem for kombinationen gentamicin plus ampicillin pga. kendte bivirkninger ved brug af aminoglykosider [10]. Ceftriaxon anbefales sjældent til denne aldersgruppe på grund af mulige hepatiske bivirkninger, men i to danske afdelingsinstrukser undlod man at anføre dette som et forbehold.

Sammenfattende set var hovedfundene ved denne spørgeskemaundersøgelse, at udbredelsen af supplerende dexamethasonbehandling ved BM hos voksne var utilstrækkelig, hvis de lokale retningslinjer blev fulgt i klinisk praksis, og at empiriske regimener for antibiotikabehandling fortsat varierer betydeligt i Danmark.

Korrespondance: Christian N. Meyer, Medicinsk Afdeling, Roskilde Sygehus, Køgevej 5, DK-4000 Roskilde. E-mail: cnm@dadlnet.dk

Antaget: 9. januar 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelse: Alle de pædiatriske, infektionsmedicinske og internmedicinske afdelinger takkes for velvillig medvirken i undersøgelsen. Lily Benthine Lunds Fond af 1.6.1978, A.P. Møller og Hustrus fond til almene formål, og Direktør Jacob og Olga Madsens Fond takkes for økonomisk støtte til undersøgelsen.

Litteratur

- Christiansen AH, Samuelsson IS. Purulent meningitis 2004. EPI-NYT 2005, uge 37.
- Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2004;39:1267-84.
- Scheld WM. Bacterial meningitis, brain abscess, and other suppurative intracranial infections. I: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al, red. Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill, 1998:2419-33.
- De Gans J, van De Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 2002;347:1549-56.
- Tunkel AR, Scheld WM. Corticosteroids for everyone with meningitis? N Engl J Med 2002;347:1613-5.
- Møller K, Pedersen SS, Skinshøj P. Dexamethason til voksne med akut bakteriel meningitis. Ugeskr Læger 2003;165:243-4.
- Van de Beek D, de Gans J, McIntyre P et al. Steroids in adults with acute bacterial meningitis: a systematic review. Lancet Infect Dis 2004;4:139-43.
- Van de Beek D, de Gans J, McIntyre P et al. Corticosteroids in acute bacterial meningitis (Cochrane review). I: The Cochrane Library, Issue 1, 2005. Chichester: John Wiley & Sons.
- Chaudhuri A. Adjuvantive dexamethasone treatment in acute bacterial meningitis. Lancet Neurol 2004;3:54-62.
- Saez-Llorens X, McCracken GHJ. Bacterial meningitis in children. Lancet 2003;361:2139-48.
- Feigin RD. Use of corticosteroids in bacterial meningitis. Pediatr Infect Dis J 2004;23:355-7.
- Eriksen NH, Scheibel J, Vejlsgaard R. Purulent meningitis i Danmark. Nord Med 1990;105:252-4.
- Meyer CN. Antibiotisk initialbehandling ved purulent meningitis hos voksne. Ugeskr Læger 2003;165:34-7.
- Meyer CN, Samuelsson IS, Galle M et al. Adult bacterial meningitis. Clin Microbiol Infect 2004;10:709-17.

15. Meyer CN, Schönheyder HC, Bangsbo J et al. Bakteriel meningitis i Danmark 2002 og 2003. *Ugeskr Læger* 2007;169:503-6.
16. Van De Beek D, de Gans J, Spanjaard L et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004;351:1849-59.
17. 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.
18. Van De Beek D, de Gans J, Spanjaard L et al. Antibiotic guidelines and antibiotic use in adult bacterial meningitis in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:661-6.
19. Bangsbo JM, Jarlov JO, Bæk L. Initial behandling af purulent meningitis hos voksne. *Ugeskr Læger* 2003;165:1575.

Operation for torakal aortalidelse i Danmark 1997-2003

Overlæge Peter Skov Olsen, 1. reservelæge Imran Parvaiz, afdelingslæge Ove Overgaard, reservelæge Christian A. Lildal Carranza, overlæge Hans Henrik O. Kure & cand.scient.san. Anette Bendixen

Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering (CEMTV)

Resume

Introduktion: Undersøgelsen har til formål at opgøre resultaterne efter kirurgi på aorta thoracalis i Danmark 1997-2003 og vurdere, om tilrettelæggelsen af organisationen til varetagelse af procedurerne er i overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens vejledning vedrørende specialeplanlægning. På basis af udtræk fra Landspatientregistret blev epikriser og operationsbeskrivelser indsamlet og gennemgået for patienter, der var opereret for torakalt aneurisme eller dissektion.

Materiale og metoder: Undersøgelsen er baseret på udtræk fra Landspatientregisteret i perioden 1997-2003 for patienter med operationskoderne fra FCA00 til og med FCW96 (omfatter alle typer operationer på aorta thoracalis) i kombination med diagnosekoderne fra DI71.0 til og med DI71.9 (alle typer aneurismer og dissektioner på aorta thoracalis). Operationsbeskrivelser og epikriser for alle patienter samt epikriser fra alle overflytninger/genindlæggelser postoperativt blev gennemgået. Postoperativ liggetid og mortalitet blev registreret.

Resultater: Opgørelsen omfatter 542 patienter med en gennemsnitsalder på 59 år ± 12 år, hvoraf 366 (68%) blev opereret akut. I alt 369 patienter blev opereret for aortadissektion, og 173 blev opereret for aneurisme. Antallet af operationer steg i perioden fra 59 årligt i 1997 til 100 årligt i 2003. Mortaliteten inden for 30 dage var 18% for aneurismer og 30% for dissektioner. Den gennemsnitlige postoperative liggetid var 35 ± 12 døgn. Der var ingen forskel i mortalitet eller postoperativ liggetid ved sammenligning af de forskellige sygehuse. I alt 345 patienter (64%) fik en eller flere alvorlige postoperative komplikationer. Svære neurologiske komplikationer forekom hos 20% af de patienter, der var opereret for dissektion, og hos 10% af de patienter, der var opereret for aneurisme. Reoperation for blødning forekom hos 19% af de pa-

tienter, der var opereret for dissektion, og hos 10% af de patienter, der var opereret for aneurisme. Organisatorisk blev alle operationer foretaget på de fem hjertecentre i Danmark i overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens retningslinjer. Imidlertid viste opgørelsen, at hele 49 operatører foretog de 542 indgreb. Dette svarer til gennemsnitligt 1,7 operation pr. kirurg pr. år.

Konklusion: Sammenfattende viser opgørelsen, at mortalitet og komplikationsraten var højere end i tilsvarende opgørelser i udlandet, og at der således burde være mulighed for en forbedring af resultaterne på området.

Operation for torakal aortalidelse består af to hovedgrupper: operation for aneurismer og operation for dissektioner. Mens den første gruppe typisk opereres i elektiv fase efter udredning med skanning og ekkokardiografi, består den anden gruppe næsten udelukkende af akutte patienter, der opereres inden for kort tid efter indlæggelsen. I Danmark varetages torakal aortakirurgi på de fem thoraxkirurgiske afdelinger i de fem hjertecentre. Denne opgavefordeling fremgår af Sundhedsstyrelsens specialeplanlægning. Torakal aortakirurgi er en af de teknisk mest udfordrende dele af hjertekirurgien, specielt pga. den avancerede anvendelse af hjertelunge-maskine med dyb hypotermi med køling af patienten til under 20 grader og perioder med cirkulatorisk arrest på op til 40-60 minutter. Dette medfører, at risikoen for komplikationer er høj. Hos en del patienter udvikles der varierende grader af organsvigt, og især neurologiske komplikationer og blødningskomplikationer er hyppige [1]. Konsekvensen heraf er en betydelig mortalitet. Typisk har mortaliteten i udenlandske materialer været 4-6% for aneurismekirurgi på ascendes og op til 20-25% ved akut operation for aortadissektion [1, 2].

Inden for thoraxkirurgien er der i de seneste år blevet publiceret flere undersøgelser, der viser en sammenhæng mellem hospitals/kirurgvolumen og postoperativ morbiditet og mortalitet. Denne sammenhæng er vist at gælde for de store