

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

sammenligning mellem moderne laparoskopisk drænageoperation og endoskopisk anlagt metalstent. Der er behov for flere kontrollerede undersøgelser af plasticstent med indre metalbeklædning, ligesom der, såfremt deres længere funktionstid bekræftes, er behov for kontrollerede sammenligninger mellem sådanne stent og selvekspanderende metalstent. Endelig er der behov for flere randomiserede sammenligninger mellem selvekspanderende metalstent uden og med plasticovertræk. Det må i dag være en selvfølge, at man i studier over palliativ behandling også bør anvende parametre for livskvalitet som mål for behandlingen. Det var også ønskeligt, om man i studierne kunne generere klare præmisser for omkostningseffektivitetsberegninger. Selve beregningerne vil ofte give forskellige resultater i forskellige landes sundhedssystemer. De udføres derfor bedst lokalt.

Korrespondance: Peter Matzen, Gastroenheden, Medicinsk Sektion 439, Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: peter.matzen@hh.hosp.dk

Antaget: 19. juni 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Moss AC, Morris E, Mac MP. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD004200.
2. Andersen JR, Sørensen SM, Kruse A et al. Randomised trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive jaundice. *Gut* 1989;30:1132-5.
3. Shepherd HA, Royle G, Ross AP et al. Endoscopic biliary endoprosthesis in the palliation of malignant obstruction of the distal common bile duct: a randomized trial. *Br J Surg* 1988;75:1166-8.
4. Smith AC, Dowsett JF, Russell RC et al. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bileduct obstruction. *Lancet* 1994;344:1655-60.
5. Tringali A, Mutignani M, Perri V et al. A prospective, randomized multicenter trial comparing DoubleLayer and polyethylene stents for malignant distal common bile duct strictures. *Endoscopy* 2003;35:992-7.
6. Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T et al. A prospective randomised study of "covered" versus "uncovered" diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction. *Gut* 2004;53:729-34.
7. Bornman PC, Harries-Jones EP, Tobias R et al. Prospective controlled trial of transhepatic biliary endoprosthesis versus bypass surgery for incurable carcinoma of head of pancreas. *Lancet* 1986;1:69-71.
8. Speer AG, Cotton PB, Russell RC et al. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet* 1987;2:57-62.
9. Burris HA, III, Moore MJ, Andersen J et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-13.

Bakteriel meningitis i Danmark 2002 og 2003

Landsdækkende registrering baseret på laboratoriedata

Overlæge Christian N. Meyer, professor Henrik C. Schönheyder, overlæge Jette Bangsborg, reservelæge Xiaohui C. Nielsen, overlæge Jens K. Møller, overlæge Kåre Mølbak, reservelæge André Korshin, reservelæge Elisabeth Rønneberg, reservelæge Rasmus Køster-Rasmussen, professor Niels Højby & Dansk Bakteriel Meningitis Gruppe*

Holbæk Centralsygehus, Medicinsk Afdeling

Resume

Introduktion: Bakteriel meningitis (BM) er en anmeldelsespligtig sygdom, men frekvensen af anmeldelser er muligvis korreleret med bakterieart. Derfor tog Dansk Bakteriel Meningitis Gruppe (DBMG) initiativ til en landsdækkende registrering af dyrkningsverificeret BM.

Materiale og metoder: Data vedrørende alle bakterielle fund af klinisk relevans fra cerebrospinalvæske blev indsamlet fra de klinisk mikrobiologiske afdelinger for årene 2002 og 2003. Fordelingen blev sammenlignet med opgørelser af anmeldte tilfælde fra Statens Serum Institut (SSI).

Resultater: I DBMG blev der fundet 404 tilfælde af BM. Vi fandt afvigelser i det bakteriologiske spektrum i forhold til SSI's data for *Staphylococcus aureus* (6,7% vs. 0,6%), *Escherichia coli* (3,5%

vs. 0%) og andre streptokokker end *Streptococcus pneumoniae* (10% vs. 1,9%). Kun 66% af de tilfælde, der var registreret i DBMG, var anmeldt, og mindre end 20% af de tilfælde, der var forårsaget af *S. aureus*, *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, andre streptokokker end *S. pneumoniae* og »andre bakterier« var anmeldt. To af 202 *S. pneumoniae*-isolater og to af ti *Listeria monocytogenes*-isolater havde nedsat følsomhed for penicillin, mens 21 af 27 *S. aureus*-isolater var penicillinresistente. Fem af 13 *E. coli*-stammer var ampicillinresistente.

Konklusion: Undersøgelsens resultater viste, at ikke alle tilfælde af BM var blevet anmeldt, og at denne praksis medførte et let for- tegnet ætiologisk spektrum. Fremtidige behandlingsanbefalinger for BM bør udarbejdes i lyset heraf. Det landsdækkende samarbejde i DBMG kan fremme udviklingen af kvalitetsindikatorer for initial klinisk håndtering, diagnostik og behandling.

Trods adgang til effektiv antibiotisk behandling har bakteriel meningitis (BM) fortsat en høj letalitet (10-50%) afhængigt af den enkelte bakterieart, og hos de overlevende patienter er sequelae hyppige [1-3]. Tidligt iværksat relevant behandling har prognostisk betydning [4], og det er et mål for klinisk kva-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

litet, at BM-patienter modtager en sådan behandling i størst muligt omfang. Et præcist kendskab til den ætiologiske fordeling og resistensforholdene i Danmark er nødvendigt for at sikre optimale rekommandationer for empirisk behandling.

BM er en anmeldelsespligtig sygdom, og den behandlende

læge skal anmelde tilfælde til embedslægeinstitution og Epidemiologisk Afdeling på Statens Serum Institut (SSI). I undersøgelser fra udlandet har man imidlertid fundet, at sådanne kliniske meldesystemer ikke er fuldt dækkende [4-6]. Nyere danske data viste en anmeldelsesfrekvens på 60-70% med en betydelig variation i anmeldelsesfrekvensen for de enkelte bakteriearter [7].

En ubalance af denne art kan fordreje billedet af det ætiologiske spektrum. Derfor tog man i Dansk Bakteriel Meningitis Gruppe (DBMG) initiativ til indsamling af data fra de klinisk mikrobiologiske afdelinger (KMA) inklusive data om antibiotikasensitivitet. Resultatet af de første to års opgørelse præsenteres hermed.

Materiale og metoder

Episoder af BM blev fundet ved søgning i de deltagende KMA'ers prøveregistre. Dyrkningsverificeret BM blev defineret ved dyrkningsfund i cerebrospinalvæske (csv) af bakterier, der blev vurderet at være af klinisk relevans af den lokale kliniske mikrobiolog, oftest efter drøftelse med en læge fra den rekvirerende afdeling. BM hos neurokirurgiske patienter blev indberettet af nogle afdelinger, men ekskluderet fra analyserne. Det samme gjaldt meningitis forårsaget af *Borrelia* eller *Mycobacterium*.

Alle 15 danske KMA tilsluttede sig DBMG-samarbejdet. For 2002 var data dog ikke tilgængelige fra Ringkjøbing, Vejle og Sønderjyllands Amter. Data blev rapporteret en gang årligt og omfattede CPR-nummer, klinisk afdeling og hospital, dato for csv-prøve, bakterielt dyrkningsfund, mikroskopifund og antibiotikasensitivitet. Kriterierne for antibiotikaresistens for de enkelte bakteriearter var fastsat af hver KMA og var ikke nødvendigvis fuldstændig overensstemmende. Afhængigt af de lokale KMA-resurser blev data suppleret med celledetal, protein og glukose i csv (og glukoseratio), og disse data blev primært benyttet i vurderingen af, hvorvidt infektionen var reel.

Etik

Undersøgelsen var anmeldt til Datatilsynet (j.nr. 2002-41-2172).

Statistik

Til sammenligning af proportioner blev der benyttet χ^2 -test (Epi-Info version 3.2.2 2004, WHO, Genève, Schweiz). Statistisk signifikansniveau blev fastsat ved $p < 0,05$.

Resultater

For 2002 omfattede DBMG-opgørelsen 12 danske amter svarende til 84% af befolkningen, mens den i 2003 var landsdækkende. I alt 404 dyrkningspositive BM-episoder blev registreret i toårsperioden. For fire bakteriearter afveg den ætiologiske fordeling begge år fra fordelingen af tilfælde, der var anmeldt til SSI: *Staphylococcus aureus* 6-7% vs. 0-2% ($p < 0,001$), streptokokker andre end *Streptococcus pneumoniae* 9-11% vs.

Tabel 1. Det bakterielle spektrum af dyrkningsverificeret bakteriel meningitis i Danmark i 2002 og 2003. Anmeldte tilfælde til Epidemiologisk Afdeling, Statens Serum Institut, i samme periode er anført til sammenligning [8].

Bakterie	DBMG 2002-2003		SSI 2002-2003	
	n = 404	%	n = 386	%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	202	50,0	208	57,8
<i>Neisseria meningitidis</i> ^a	75	18,6 ^a	129	35,8
<i>Staphylococcus aureus</i>	27	6,7**	2	0,6
<i>Listeria monocytogenes</i>	10	2,5	7	1,9
<i>Escherichia coli</i>	14	3,5**	–	–
Streptokokker, andre ^b	41	10,1**	7	1,9
<i>Enterococcus faecalis</i>	6	1,5	–	–
<i>Haemophilus influenzae</i>	6	1,5	5	1,4
Andre bakterier ^b	13	3,2*	2	0,6
Acinetobacter-arter	4	1,0	–	–
Koagulasenegative stafylokokker	6	1,5	–	–
Ukendt ætiologi	–	–	26	–

DBMG = Dansk Bakteriel Meningitis Gruppe; SSI = Statens Serum Institut.
*) $p < 0,05$; **) $p < 0,001$.

a) For SSI inkluderes alle tilfælde af meningokokmeningitis, inklusive tilfælde diagnosticeret alene ved serologi, meningokokantigenundersøgelse eller det kliniske billede.

b) Detaljeret anført i Tabel 2.

Tabel 2. Specificeret ætiologi vedrørende streptokokker andre end *Streptococcus pneumoniae*, »andre bakterier« og sjældnere forekomne bakterier ved bakteriel meningitis (BM) i 2002 og 2003. Andel af totale antal BM er angivet i kolonnen % for 2003. Anmeldte tilfælde til Epidemiologisk Afdeling, Statens Serum Institut, er anført til sammenligning [8].

Bakterie	DBMG		SSI	
	2002 ^a n	2003 ^b n (%)	2002 n	2003 n
Andre streptokokker				
β-hæmolytiske streptokokker gruppe A	1	6	1	1
β-hæmolytiske streptokokker gruppe B	8	8	2	1
β-hæmolytiske streptokokker gruppe C	1	–	–	–
β-hæmolytiske streptokokker gruppe G	5	1	–	–
nonhæmolytiske streptokokker	8	3	2	–
Andre streptokokker i alt	23	18 (8,6)	5	2
<i>Stomatococcus mucilaginosus</i>	–	1 (0,5)	–	–
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	1 (0,5)	1	1
<i>Morganella morganii</i>	–	1 (0,5)	–	–
<i>Pseudomonas</i> -art	1	–	–	–
Anaerobe gramnegative stave	1	–	–	–
<i>Bacteroides fragilis</i>	1	1 (0,5)	–	–
<i>Mycoplasma</i>	–	1 (0,5)	–	–
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	–	–	–
<i>Capnocytophaga canimorsus</i> (DF2)	1	–	–	–
Acinetobacter-arter	3	1 (0,5)	–	–
Koagulasenegative stafylokokker	6	–	–	–
<i>Bacillus cereus</i>	–	1 (0,5)	–	–

DBMG = Dansk Bakteriel Meningitis Gruppe; SSI = Statens Serum Institut;
a) 84% Danmark; b) Hele Danmark.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

1-3% ($p < 0,001$), *Escherichia coli* 3-4% vs. 0% ($p < 0,001$) og andre bakterier 2-3,6% vs. 0,5-0,6% ($p = 0,02$) for henholdsvis DBMG-episoder og SSI-anmeldte tilfælde (Tabel 1). For meningokokker var hyppigheden ikke sammenlignelig, da man på SSI opgør alle tilfælde af meningokokmeningitis inklusive dyrkningsnegative tilfælde verificeret serologisk, ved antigenest eller alene ud fra det kliniske billede.

Personhenførbare anmeldelsesdata (SSI) blev samkørt med DBMG-data. I DBMG i 2003 var følgende ikke anmeldt til SSI: 18 episoder med *Streptococcus pneumoniae*, 13 med *Staphylococcus aureus*, seks med *Escherichia coli*, to med *Enterococcus faecalis*, et med *Haemophilus influenzae*, 16 med streptokokker andre end *S. pneumoniae*, tre med *Listeria monocytogenes* og seks andre episoder af BM (i alt 65 ud af 209) (Figur 1). For 2002 (hvor populationen omfattede 84% af den danske befolkning) var der tilsvarende 11 tilfælde med *S. pneumoniae*, 13 med

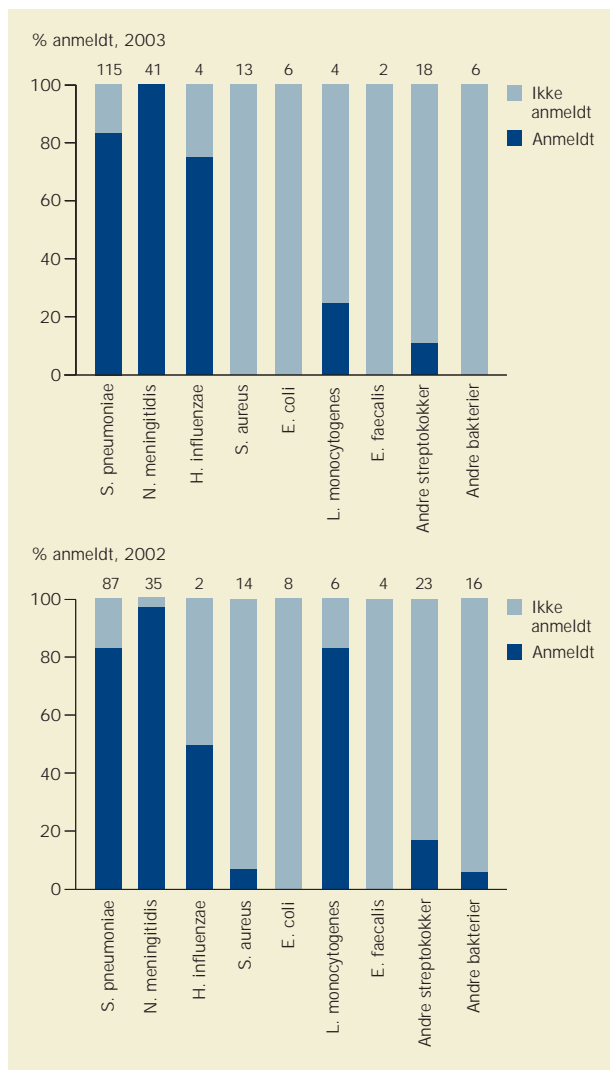
S. aureus, otte med *E. coli*, fire med *E. faecalis*, 19 med streptokokker andre end *S. pneumoniae* og 18 med andre bakterier, der ikke var anmeldt til SSI (i alt 73 ud af 195) (Figur 1). Især DBMG-opgørelsen for 2002 rummede tilfælde, som var vanskelige at tolke på grund af mulighed for forurening. Dette gælder særligt fund af koagulasenegative stafylokokker, *B. cereus* og *Acinetobacter* species (Tabel 1 og Tabel 2).

Den gennemsnitlige anmeldelsesfrekvens var henholdsvis 63% (122 ud af 195) og 68% (142 ud af 209) for 2002 og 2003. Vi fandt en høj anmeldelsesfrekvens for *S. pneumoniae* og *Neisseria meningitidis*, en lavere anmeldelsesfrekvens for *H. influenzae* og *L. monocytogenes* og en meget lav anmeldelsesfrekvens for *S. aureus*, *E. coli*, streptokokker andre end *S. pneumoniae*, *E. faecalis* og andre bakterier (Figur 1). I 2003 forekom der 57 SSI-anmeldte BM tilfælde som ikke var csv-dyrkningspositive og derfor ikke forekom i DBMG-opgørelsen. Disse bestod af 14 episoder af ukendt ætologi, 13 pneumokok- og ti meningokokbloddyrkningspositive tilfælde af klinisk meningitis, samt 17 csv-dyrkningsnegative meningokoktilfælde, der var diagnosticeret serologisk eller klinisk. De sidste tre tilfælde var bloddyrkningspositive med klinisk meningitis: et med *L. monocytogenes*, et med *H. influenzae* og et med *Klebsiella pneumoniae*.

For 2002 og 2003 blev der kun fundet 1% (to ud af 202) af *S. pneumoniae*-isolater med nedsat følsomhed for penicillin, og alle undtagen et isolat var følsomme for ceftriaxon. Alle meningokokker var følsomme for penicillin, mens to ud af ti *L. monocytogenes*-isolater efter de lokalt anvendte retningslinjer blev vurderet at være nedsat følsomme for penicillin; mindste hæmmende koncentration (MIC) af penicillin bestemt ved E-test (AB Biodisk, Solna, Sverige) var 0,38-0,50 µg/ml. *S. aureus* var hyppigt penicillinresistent (78%, 21 ud af 27), mens meticillinresistente stammer (MRSA) ikke forekom. *E. coli* var resistent for ampicillin i 38% (fem ud af 13) af tilfældene og for gentamicin i 9% (et ud af 11) af tilfældene.

Diskussion

De ufuldstændige anmeldelser af BM fører til et noget fortegnede billede af det ætiologiske spektrum af BM i Danmark, idet specielt *S. aureus*, *E. coli*, streptokokker andre end *S. pneumoniae*, *E. faecalis* og »andre bakterier« bliver underrepræsenteret. Det skal pointeres, at tre ud af 15 amter ikke deltog med mikrobiologiske data i 2002, og at dette medfører en mindre usikkerhed vedrørende den præcise bakteriefordeling, som dog ikke vurderes at være væsentlig i det samlede billede. Nedsat følsomhed for penicillin forekommer fortsat sjældent herhjemme blandt pneumokokisolater fra meningitispatienter, men for andre bakteriearter må det dog kunne påregnes. For to isolater af *L. monocytogenes* må resultatet af MIC-bestemmelse for penicillin tolkes som »indeterminant« ifølge retningslinjer fra den svenske referencegruppe for antibiotika [9]. 82% af 106 danske kliniske isolater fra perioden 1958-2001 blev klassificeret på samme måde, uden at den generelle kon-



Figur 1. Andelen af dyrkningsverificeret bakteriel meningitis anmeldt til Statens Serum Institut i Danmark i 2003 og i 2002 (84% af befolkningen). Over hver søjle (ætiologi) er angivet det totale antal episoder pr. år registreret af Dansk Bakteriel Meningitis Gruppe.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

sensus om behandling med penicillin eller ampicillin blev draget i tvivl [10]. I udenlandske undersøgelser har man påvist anmeldelsesfrekvenser for BM på 50-88%, og på den baggrund er en direkte laboratoriebaseret registrering blevet anbefalet [4-6]. Den konstaterede underrapportering indikerer, at et validt og mere præcist billede kan opnås ved at supplere SSI-anmeldelser med automatiserede laboratorierapporter fra KMA'er. I Danmark sker dette allerede i udtalt grad for meningokoksygdom og *S. pneumoniae*-bakteriæmi og meningitis. I en nyere tiårsundersøgelse af voksen-BM på et større dansk sygehus påviste man en generel anmeldelsesfrekvens på 63%, men den var betydelig lavere for *S. aureus*, *E. coli* og for streptokokker andre end *S. pneumoniae* [7]. I nærværende landsdækkende undersøgelse bekræftes suboptimal anmeldelse for de samme bakterier, hvilket bevirker, at *S. pneumoniae* og *N. meningitidis* får for stor vægt vurderet ud fra SSI-anmeldelsesdata (94% (337 ud af 360), når meningitis af ukendt ætiologi er trukket ud af SSI-data vs. 69% i DBMG-data) [8]. Det skal dog samtidig tages i betragtning, at laboratoriebaseret registrering kræver stringente kriterier for vurdering af lavpatogene eller ubikvitært forekommende bakterier som koagulasenegative stafylokokker, nonhæmolytiske streptokokker, *Acinetobacter* og *Bacillus*.

De fundne data bør få indflydelse på fremtidige danske rekommandationer for behandling af BM, og konsekvent inddragelse af kliniske oplysninger vedrørende alder, tilstedeværelsen af specielle risikofaktorer eller nosokomial status vil her være ønskværdig [11, 12]. Antibiotikasensitivitet for en række bakteriearter offentliggøres årligt af et europæisk samarbejde, European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS), hvori også indgår data for danske isolater af pneumokokker og *S. aureus* (www.earss.rivm.nl). Resultaterne af vores undersøgelse bekræfter, at forekomsten af pneumokokker med nedsat følsomhed for penicillin fortsat er lav (<4%) i csv-isolater i Danmark, men udviklingen bør følges nøje med løbende *risk-benefit*-vurdering af alternativer til initialbehandling med penicillin.

I det tidligere omtalte tiårsmateriale fra et større dansk sygehus blev den kliniske håndtering fundet at være suboptimal for 33% af BM-patienterne, og den mikrobiologiske rådgivning var suboptimal hos 8%. Det faktum, at den primære indlæggelsesdiagnose i mange tilfælde ikke var meningitis, kan have bidraget hertil [7]. I den akutte rådgivningssituation bør oplysninger om specifikke risikofaktorer, patientens alder og en eventuel nosokomial infektion være afgørende for den anbefalede initiale behandling [11]. Gennem systematisk registrering af sådanne data sammen med tidspunkt for lumbalpunktur og prøvens ankomst til laboratoriet ønsker DBMG at bidrage til udvikling af relevante kvalitetsparametre for diagnostik af og behandlingsanbefalinger for BM-patienter.

Antaget: 19. oktober 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

*) Dansk Bakteriel Meningitis Gruppens øvrige medlemmer: Kursuslæge *Esad Dzajic* og overlæge *Jens J. Christensen*, Statens Serum Institut, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, 1. reservelæge *Christian Østergaard*, Herlev Hospital, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, overlæge *Brita Bruun*, Nordsjællands Hospital i Hillerød, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, overlæge *Henrik Friis*, Slagelse Sygehus, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, overlæge *Ram Dessau*, Storstrømmens Sygehus, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, afdelingslæge *Hanne Holt*, Odense Universitetshospital, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, overlæge *Poul Kjældgaard*, Sønderborg Sygehus, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, overlæge *Steffen Strøbæk*, Centralsygehuset i Esbjerg/Varde, Infektionsforebyggende Afdeling, overlæge *Peter K. Sørensen*, Vejle Sygehus, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, overlæge *Jørgen Prag*, Viborg Sygehus, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, overlæge *Helga Schumacher*, Herning Sygehus, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling. Associeret medlem overlæge *Johan Kjærgaard*, Bispebjerg Hospital, Enhed for Klinisk Kvalitet.

Taksigelse: *Michael Galle*, *Annette Hartvig Christiansen* og *Tyra Grove Krause* takkes for medvirken til håndtering af anmeldelsesdata fra Epidemiologisk Afdeling, Statens Serum Institut. 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

- Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. *Ann Intern Med* 1998;129:862-9.
- Hussein AS, Shafran SD. Acute bacterial meningitis in adults. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:360-8.
- De Gans J, van De Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002;347:1549-56.
- Wenger JD, Hightower AW, Facklam RR et al. Bacterial meningitis in the United States, 1986: report of a multistate surveillance study. The Bacterial Meningitis Study Group. *J Infect Dis* 1990;162:1316-23.
- Standaert SM, Lefkowitz LBJ, Horan JM et al. The reporting of communicable diseases: a controlled study of *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* infections. *Clin Infect Dis* 1995;20:30-6.
- Goldacre MJ, Miller DL. Completeness of statutory notification for acute bacterial meningitis. *BMJ* 1976;2:501-3.
- Meyer CN, Samuelsson IS, Galle M et al. Adult bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:709-17.
- Christiansen AH, Samuelsson IS. Purulent meningitis 2003. *EPI-NYT*, nr. 36, 2004.
- www.srga.org/MICTAB/MICTAB1.htm/ okt 2005.
- Hansen JM, Gerner-Smidt P, Bruun B. Antibiotic susceptibility of *Listeria monocytogenes* in Denmark 1958-2001. *APMIS* 2005;113:31-6.
- 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.
- Begg N, Cartwright KA, Cohen J et al. Consensus statement on diagnosis, investigation, treatment and prevention of acute bacterial meningitis in immunocompetent adults. British Infection Society Working Party. *J Infect* 1999;39:1-15.