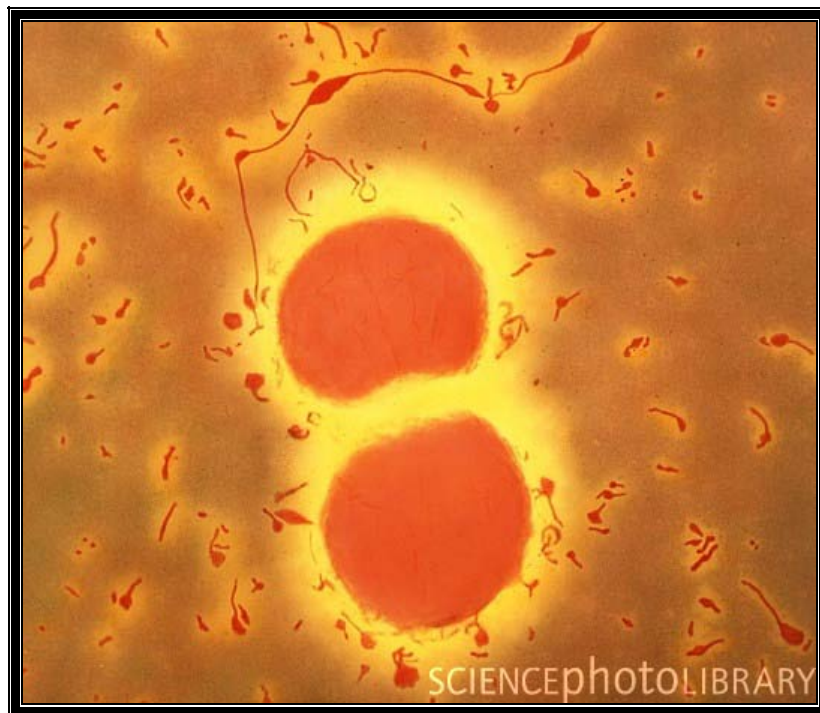

OSVAL II

Bakteriel Meningitis

af
stud.med. Mustafa Bulut
Februar 2004



Vejleder:
Lektor dr.med. Hanne Colding

Censor:
Overlæge dr.med. Henrik Permin

1. INDLEDNING:	1
2. EPIDEMIOLOGI:	2
3. ÆTIOLOGI:	3
4. PATOGENESE OG PATOFYSIOLOGI	5
4.1 SLIMHINDE KOLONISATION OG SYSTEMISK INVASION	5
4.2 INTRAVASKULÆR OVERLEVELSE	5
4.3 BINDING OG INVADERING AF BLOD-HJERNE-BARRIEREN	6
4.4 PLEOCYTOSE OG FORØGET BLOD-HJERNE-BARRIERE PERMEABILITET.....	7
5. SYMPTOMER	8
6. DIAGNOSTIK	10
7. BEHANDLING	11
7.1 ANTIBIOTIKABEHANDLING	11
7.2 VEDLIGEHOLDELSERBEHANDLING	12
7.3 UNDERSTØTTENDE BEHANDLING.....	12
8. KONKLUSION	13
9. LITTERATURLISTE	15
10. FIGURER	18

1. Indledning:

Meningitis er en sygdom, som har været kendt i århundreder og er forbundet med høj mortalitet og morbiditet. Omkring 1906 blev New York og Tyskland ramt af store epidemier med meningokokker, som satte forskere fra USA og Tyskland i gang med udviklingen af en behandling for meningokok sygdommen. Samme år introducerede Simon Flexner anti-meningokoksera, som reducerede dødeligheden fra 70 % til 10-30 %, ligesom hyppigheden af sequelae blev reduceret (1). Indtil det egentlige gennembrud indenfor meningitis behandlingen med sulfonamid i 1930'erne og penicillinbehandling i midten af 1940'erne, var denne behandling den mest anvendte. På grund af den intense forskning inden for meningitis er der efterhånden meget viden omkring denne sygdom. Dette skyldes at forskellige specialer har samarbejdet; læger som har studeret kliniske symptomer og forskere, som har undersøgt de immunopatologiske mekanismer med immunrespons og cytokinernes virkning på kar og organer. Endvidere har mikrobiologien udviklet nye diagnostiske metoder, og epidemiologiske afdelinger har et overblik over sygdommens udbredelse. Der arbejdes således stadig intenst på at finde nye metoder til diagnose, behandling og forebyggelse.

Grunden til, at viden om de infektiøst betingede sygdomme i CNS er så vigtig, er at prognosen er meget afhængig af rettidigt og optimal behandling. Meningitis er langt den hyppigste af de fatale CNS infektioner, hvor døden kan indtræde på mindre end et døgn, og kræver en hurtig behandling selv ved den mindste mistanke. Selv ved antibiotisk behandling kan meningitis have en dårlig prognose. Der er flere studier, som har vist en mortalitet på mellem 5 % til 20 % (2), selvom der har været optimal behandling og en del af de overlevende ender med neurologiske sequelae, såsom pareser, periodiske kramper, svimmelhed, hovedpine og døvhed. De bakterielle meningitter kan ramme tilsyneladende helt raske mennesker i alle alders grupper, og nogle steder i verden, fx Afrika, ses der stadig epidemier af meningitis forårsaget af *Neisseria meningitidis*.

I Danmark har læger anmeldelsespligt, når de stiller diagnosen meningitis. Det vil sige, anmeldelsen skal ske telefonisk til den lokale embedslæge og skriftlig til både embedslægen og til Statens Serum Institut, epidemiologisk afdeling (3). Statens Serum Instituts opgørelse fra 2001 viser, at 271 tilfælde af purulent meningitis blev anmeldt og dødeligheden var 20 % for pneumokok-meningitis. Hvilket viser, at meningitis stadig efter nye behandling- og diagnostiske metoder er en frygtet sygdom med meget høj dødelighed.

Med udgangspunkt i den seneste viden vil jeg redegøre for sygdommen bakteriel meningitis. Ud fra statistiske data fra Statens Serum Institut vil der være en beskrivelse af sygdommens udbredelse i Danmark, samt de hyppigste årsager til meningitis. Endvidere vil der være en gennemgang af den seneste forskning af patogenesen og patofysiologien for nogle af bakterierne. Til sidst vil jeg vurdere, hvilken effekt adjuverende behandling med dexamethason har ved akut bakteriel meningitis.

2. Epidemiologi:

N. meningitidis, *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae* har været de tre væsentligste patogener, som har forårsaget bakteriel (purulent) meningitis. Ud fra anmeldelser af purulent meningitis til Staten Serum Institut i perioden 1980 til 2002 konstateres, at meningokokmeningitis (*N. meningitidis*) og pneumokokmeningitis (*S. pneumoniae*) stadig har ansvaret for størstedelen af purulent meningitis (4). Meningokokmeningitis er årsag i 46 % af tilfældene i denne periode, mens pneumokokker ses i 23 % af tilfældene.

Ifølge data materialet fra hele perioden er *Haemophilus influenzae* (*H.influenzae*) den tredje hyppigste bakterie ved meningitis i Danmark. Hvorimod ser man på summen af *H.influenzae* efter indførelsen af Hib-vaccinationen i 1993, så er antallet faldet drastisk og sygdommen er stort set udryddet (se figur 1). I 1992 var der næsten dobbelt så mange tilfælde (73 anmeldelser) end i en 8-årig periode fra 1994-2002 (39 anmeldelser), og i 2002 alene var der kun ét enkelt tilfælde hos en 50-årig kvinde. Meningitis pga. *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* og streptokokker forekommer der årligt få tilfælde af. Desuden bliver der anmeldt tilfælde, hvor ætiologien er ukendt.

Siden 1993 er antallet af anmeldte pneumokokmeningitis tilfælde steget fra 69 til 95 i 2002. Mens det omvendte har været tilfælde for meningokokmeningitis. I 1993 blev der anmeldt 191 og i 2003 faldt antallet til 40. Siden 2002 er antallet af meningokokmeningitis for første gang lavere end antal tilfælde af pneumokokmeningitis (se figur 2). Desuden ses der, at det samlede antal af anmeldelser af bakteriel meningitis er faldende. Den aldersspecifikke incidens af bakteriel meningitis er højst for børn < 1 år. Dødeligheden varierer med alderen: 0-20årige: 4%, 21-60-årige: 18% og >60-årige:

40% (5). Både i 2001 og 2002 oplyses om sequelae (hørenedsættelse, høretab, hemipares, kognitive forstyrrelser, synsskader og andre) eller død hos 44 % af patienterne.

Nosokomial bakteriel meningitis er også et betydningsfuldt problem. En stor undersøgelse fra Massachussets Hospital i perioden 1962 til 1988 viste, at op til 40 % af meningitis tilfældene, som blev behandlet på hospitalet, var nosokomielle (6). Ætiologisk adskilte nosokomielle meningitis tilfælde sig ved at være Gram-negative bakterier (38 %) og stafylokokker (18 %), mens *N. meningitidis*, *S.pneumoniae* og *L. monocytogenese* kun udgjorde 9 % til sammen. Ifølge National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) er koagulase negative stafylokokker i 32 % af tilfældene årsag til meningitis, efter fulgt af gram-negative bakterie (29 %), *Streptococcus* arter (18 %) og *S. aureus* (10%) (7). Andre undersøgelser har desuden konkluderet, at neurokirurgi, epiduralkateter, hovedtraumer og bihulebetændelse er faktorer, som giver større risiko for CNS infektion (8).

3. Ætiologi:

N. meningitidis er en Gram-negativ diplokok. Ved mikroskopi af spinalvæske vil bakterierne oftest være intracellulært lejrede i de neutrofile granulocytter. På grundlag af kapselpolysaccharidet kan meningokok inddeles i forskellige serogrupper, som forekommer med uens prævalens i forskellige lande. I Danmark er de hyppigste grupper B og C (9), mens der er højere prævalens for gruppe Y i USA og gruppe W135 ses hyppigere i Saudi Arabien, hvor der bl.a. i 2000 og 2001 var to store udbryd af meningitis med gruppe W135 blandt pilgrimsrejsende til Mekka (10). Meningokok smitte sker ved dråbeinfektion fra næse-svælgrummet og kræver relativ tæt kontakt, såsom familiemedlemmer til den syge eller soldater på kaserner.

Streptococcus pneumoniae er Gram-positive diplokokker, der enten ses i par eller i korte kæder. Pneumokokkerne er alfa-hæmolytisk og inddeles, på basis af kapselpolysaccharider, i mere end 80 forskellige kapsel typer. *S. pneumoniae* forekommer som en del af normalfloraen i svælget hos mange mennesker. Overførsel af bakterien fra menneske til menneske sker ved kontakt, dråbeinfektion og som autoinfektion hos svækkede personer. Pneumokokker er udover meningit også årsag til pneumoni og otitis media. Spredning af pneumokokker til hjernehindene kan enten ses efter en bakteræmi eller ved spredning fra mellemøret.

Listeria omfatter otte species, hvor den vigtigste patogene er *Listeria monocytogenes*, som er en Gram-positiv bevægelig stav. *Listeria* forekommer i naturen i vand og jord og i tarmkanalen hos mange dyr. Mennesket inficeres af forurenede levnedsmidler såsom mælk, kød og grøntsager. *L. monocytogenes* kan være årsag til sepsis og meningitis, og hos gravide kan den angribe fødselsvejen og medføre fosterdød.

Staphylococcus aureus er Gram-positive kokker i hobe og adskiller sig fra de andre Micrococcaceae ved at være koagulasepositiv. *S. aureus* kan inddeles efter phagtypning, hvor bakterien får en typebetegnelse alt efter hvilke phager, som er i stand til at lysere dem. Men efterhånden bruger man nyere metoder til type inddeling fx. med immunoblotting, ribotypning eller PCR. *S. aureus* forekommer i næsen i hos omkring 10-35 % raske personer og kan findes også på huden (11). Den kan både smitte ved direkte og indirekte kontakt, desuden som dråbeinfektion fra luftvejene. De hyppigste er autoinfektioner, og en hyppig årsag til nosokomielle infektioner. *S.aureus* kan give mange forskellige infektioner, som er kendetegnet ved kraftig pusdannelse. Meningitis med *S. aureus* er sjælden, men kan ses hos patienter med epiduralkateter eller hvor der er foretaget andre invasive indgreb i CNS.

Andre arter i *Micrococcaceae* familien som kan give meningitis er koagulase negative stafylokokker, hvor de vigtigste er *Staphylococcus epidermidis* og *Staphylococcus saprophyticus*. Begge er en del af hudfloraen og hos nogle findes de også i mundfloraen.

Gram-negative bakterier (*Klebsiella*, *E.coli*, *Enterobacter*) er også årsag til meningitis især hos børn. *E. coli* inddeles efter O-, K- og H-antigen og er udbredt i tarmen hos dyr og mennesker, og udskilles i store mængder med fæces. Meningitis med *E. coli* kan opstå i tilslutning til septikæmi eller primært især hos børn, hvor K1 typen er den hyppigste ved meningitis.

Der har været reporteret om mange andre bakterier, som har været årsag til meningitis. Det har enten været enkelte eller få tilfælde. Nogle af de usædvanlige bakterier man har set i forbindelse med meningitis har været *Flavobacterium meningosepticum* (12), *Bordetella bronchiseptica* og *Campylobacter fetus* (13). Desuden kan milliær tuberkulose spredes til meninges med tuberkuløs meningitis til følge. Der findes også virusmeningitis, som er langt mindre farlig end de bakterielle, hvorfor man sjældent bliver alvorlig syg af virusmeningitis. En sjælden sygdom er Mollarets

meningitis, som er en benign rekurrent aseptisk meningitis med et karakteristisk cytologiske forandringer af cerebrospinalvæsken. Sygdommens ætiologi er ukendt, men har været associeret til viral ætiologi, især *Herpes simplex*- og *Epstein Barr-virus* (14).

4. Patogenese og Patofysiologi

Det har primært været ved hjælp af dyreeksperimentelle meningitismodeller, at man har tilegnet sig en viden omkring patogenesen og patofysiologien ved meningitis. Disse undersøgelser bruges stadig i håb om at afsløre nye mekanismer og dermed udvikle bedre behandlingsmetoder.

4.1 Slimhinde kolonisation og systemisk invasion

Bakterier kan nå meninges enten ved spredning via blodet fra et primært fokus (slimhinde, lunger osv.) eller direkte fra et nærliggende fokus (øre, bihuler). Typisk starter bakteriel meningitis ved en kolonisation af den patogene bakterie i nasopharynx slimhinden (15). Bakterien ødelægger herefter epithel cellernes tight junction og cillier. På de epithel celler, som ingen cillier har, binder bakterierne sig, og der sker en multiplikation, hvorefter de invaderer epitelet og passerer igennem til submucosa. Adhesion til nasopharynx epitelet sker ved hjælp af fimbriae også kaldet pili, som ses på *N. meningitidis* og *H. influenzae*. En anden vigtig virulens faktor er polysaccharid kapselen, som det fx ses ved *H. influenzae* med kapsel type b, som er den dominerende type ved alvorlige infektioner.

Bakteriernes adhesion af slimhinden kan hindres af IgA, der naturligt forekommer i slimhindesekretet. Men en øget koncentration af IgA kan have en paradoksal effekt. Den kan nemlig fremme invasionen og progressionen af sygdommen ved at binde sig til organismen og senere forhindre IgM og IgG antistoffer i at nå organismen.

4.2 Intravaskulær overlevelse

Næsten alle bakterier som er patogene for mennesket kan i princippet give meningitis. Men det er stadig uklart hvorfor kun så få bakterie typer er årsag til størstedelen af meningitis tilfældene. Eksempelvis for *E.coli*, som har O, K og H- antigen, hvor der findes ca. 170, 107 og 56 typer respektivt, er det oftest kun K1 typen, der er årsag til meningitis hos børn. Ved *H. influenzae* er det type b og ved streptokokker er det gr. B, der giver meningitis. Denne sammenhæng er selvfølgelig undersøgt, og det har vist sig, at bakteriens overlevelse i blodet afhænger af forskellige egenskaber

som bakterien besidder, bl.a. polysaccharid kapsel, levevis, evnen til at producere protaser og leukotoksin. Når organismen er i blodbanen, skal den overleve immunsystemets forsvar, der enten kan være neutrofile celler, som vil prøve at fagocytose bakterien eller komplementmedieret lysning. Den intracellulære levevis, der ses hos visse bakterier (fx *Listeria*) er i sig selv en måde til at undgå virkningen af antistoffer, komplement og fagocytose. *L.monocytogenes* er i stand til direkte at trænge ud af fagosomet og ud i cytoplasmaet, hvor bakterien frit kan formere sig. Stafylokokkernes leukotoksin, visse organismers produktion af enzymet elastase, der inaktiverer C3a og C5a modvirker komplementmedieret lyse, samt pneumokokkernes og mange andre bakteriers talrige kapselserotyper repræsenterer andre måder til at undvige værtens immunforsvar.

I blodet sker der også en multiplikation af bakterierne således, at koncentrationen bliver større. Dietzman et al. (16) har vist at incidensen for *E.coli* meningitis hænger signifikant sammen med koncentrationen af bakterien i blodet. I deres undersøgelser viste det sig, at børn som havde en koncentration af *E.coli* højere en 10^3 ml^{-1} havde signifikant højere risiko for meningitis, end de børn som havde en koncentration under 10^3 ml^{-1} . Andre studier med *S.pneumoniae* og *H.influenzae* har også vist den samme relation mellem graden af bakteriæmi og risikoen for udvikling af meningitis (17,18,19).

Om en bakterie er i stand til at forårsage meningitis afhænger altså af to ting. For det første om denne organisme har evnen til at undgå værtens immunforsvar og overleve i blodbanen. For det andet om bakterien kan opformes således, at den kan opnå en koncentration, som er over tærsklen før bakterien begynder at invadere meninges. Det har ikke været muligt at forklarer, hvorfor der skal en høj grad bakteriæmi før en meningeal invadering finder sted. Disse oplysninger indikerer, at bakteriel meningitis muligvis kan undgås, hvis man forhindrer en bakteriel multiplikation i blodbanen. Det er også denne viden, man har udnyttet ved fremstilling af protein konjugeret Hib-vaccination.

4.3 Binding og invadering af blod-hjerne-barrieren

Som tidligere nævnt er en høj grad af bakteriæmi nødvendig, men bakteriæmi i selv er ikke tilstrækkelig for bakteriel meningitis. Blod-hjerne barrieren består af hjernens mikrovaskulær endothel celler, og den kan kun indvaderes hvis bakterien har evnen til at binde sig til endothel cellerne. Adhesion til endotheliet sker ved hjælp af nogle overflade proteiner, som bakterien har.

E.coli vigtigste adhesions proteiner er *FimH* og *OmpA*, mens bakteriens *CNF1* (cytotoxic necrotizing factor) og *Ibe* proteiner er de vigtigste for bakteriens invadering af endothelet.

En *E. coli* med en mutation i et af disse proteiner har vist sig at være signifikant dårligere til penetration af blod-hjerne barrieren (20).

E. coli bakteriens transcystose igennem blodhjerne barrieren sker uden at ændre på endothelets cellemembran overflade (21). Ved hjælp af elektron mikroskopi er det observeret, at ligeså snart bindingen er sket, omklammer endothelets celleoverflade bakterien og danner en membranbegrænset vesikel indeholdende bakterien. Dette kan lade sig gøre vha. aktivering af de proteiner, der rearrangerer endothelcellens cytoskelet. De proteiner, som menes at have en betydning, er fokal adhesion kinasen (FAK) samt cytoskelets proteiner phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), Rho GTPase og cytosolic phospholipase A2. Undersøgelser har vist, at *OmpA* proteinet på bakteriens overflade aktiverer FAK og PI3K på endothel cellemembranen, mens *CNF1* er den vigtigste faktor for Rho proteinet (22).

Det vil sige, for *E. coli* bakteriens binding og invadering af blodhjerne barrieren er de vigtigste faktorer *OmpA* og *CNF1*. For andre meningitis bakterier er det samme mekanisme for passage igennem endothelet, men signalerings mekanismen er ikke den samme. For *L.monocytogenes* er det Src kinasen og ikke FAK, hvorimod for gruppe B streptokokker har PI3K ingen betydning.

Det er også vigtigt, at organismen overlever i cellens cytoplasma, normalt vil organismer som bliver fagocyteret af celler blive nedbrudt af lysom-aktivering. Undersøgelser har påpeget, at *E.coli* med K1 kapsel har de markør, der er nødvendigt for cellen til at danne tidlige endosomer (fx endosomal autoantigen 1 og transferrin receptor) og sene endosomer (Lamp1), men *E.coli* mangler cathepsin D (en lysosomal enzym). Hermed undgår den at blive nedbrudt af lysom-aktivering og kan overleve i cellens cytoplasma indtil den når CNS (23).

4.4 Pleocytose og forøget blod-hjerne-barriere permeabilitet.

Når bakterien er kommet igennem til CNS via blodbanen, sker der igen en multiplikation og udskillelse af proinflammatoriske og toksiske forbindelser, som medfører pleocytose og øget blod-hjerne-barriere permeabilitet. De mange faktorer involveret er bl.a. cytokiner, kemokiner, reaktive

oxygener, NO, peroxyinitrit, matrix metalloproteinaser (MMP), tumor necrosis factor (TNF- α) converting enzyme (TACE), platelet activating factor (PAF) osv.

Et eksperimentelt forsøg har vist, at en transskriptions faktor NF- κ B (nuclear factor kappa B) spiller en væsentlig rolle for hjerne skader ved pneumokok meningitis (24). NF- κ B aktiverer til transskription af en række af værtens proinflammatoriske cytokiner, kemokiner (fx IL-8) og adhesions molekyler. De proinflammatoriske cytokiner IL-1 β og TNF- α er også med til yderligere at inducere NF- κ B, hvormed der er en selvaktiverende proces. Den øgede ekspresion af adhesions molekylerne (ICAM-1) på endothelcellerne medfører at flere og flere leukocytter binder sig til endothelet og dermed trænger igennem blod-hjerne-barrieren. Leukocytter frigiver cytotoxiske (fx MMP) og proteolytiske enzymer, som ødelægger ekstracellulær matrix og hermed vævsbeskadigelse. Desuden producere leukocytter oxidanter, især peroxyinitrit som kan forårsage hjerne beskadigelse. Peroxyinitrit kan enten virke direkte på cellemembranen med lipid peroxidation eller ved at ødelægge DNA, som vil igangsætte poly ADP ribosom polymerasen (PARP), der vil udnytte noget af cellens ATP. Dette vil medføre, at cellen ikke har energi til nogen af de andre nødvendige funktioner. Alt i alt vil både ødelæggelsen af cellemembranen eller energi tabet betyde celle skade af endothelet (se figur 3).

Når endothelet er ødelagt, vil det medføre et tab af cerebrospinalvæskens autoregulation, tab af CO₂ reaktivitet af cerebrale kar og øget permeabilitet af plasma stoffer. Dette fører til vasogen cerebral ødem og øget intrakranial tryk. Men trykstigning skyldes ikke kun vasogent ødem men også cytotoxisk ødem. Cytotoxisk ødem opstår pga. leukocyt infiltration, interstitial ødem (pga. blokade af spinalvæskens normale afløb) og øget blod volumen i hjernen (se figur 4). Intrakranielt trykstigning kan medføre cerebral herniation eller nedsætte cerebral perfusion, begge dele kan give irreversibel hjerneskade og i værste tilfælde medføre død.

Hjerne skader og "neurologiske" død hos en patient med meningitis skyldes altså ikke selve bakterien, men opstår pga. værtens immunologiske reaktion på bakteriens komponenter.

5. Symptomer

I lærebøger beskrives symptomerne hos meningitis patient under et som meningealgi, som omfatter hovedpine, kvalme, opkastninger og nakke-rygstivhed. Sygdommen kan udvikle sig livstruende på

få timer eller, det almindeligste, i løbet af nogle døgn. Initialt kan sygdommen ligne influenza. Inden for 1-2 døgn stiger temperaturen til 38-40 grader eller mere. Temperaturstigningen kan indtræde pludselig og være ledsaget af kulderystelser og kramper. Nakkestivhed viser sig ved nedsat mulighed for fleksion i halsen, mens de øvrige halsbevægelser ikke er indskrænkede som ved fx lidelser i columna cervicalis. Hos børn og unge skal hagen normalt føres helt ned til brystet mens hos ældre mennesker kan bevægeligheden være indskrænket. Andre kliniske tegn er Kernig symptom, som er positivt, når man mærker en fjedrende modstand ved forsøg på at ekstendere i knæleddene hos en patient, som ligger på ryggen med flekteret hofte og knæ. Kernig og Brudzinki symptomer har i en prospektiv undersøgelse vist sig at være for dårlige kliniske tegn hos voksne (25). Opistotonus betegner en karakteristisk stilling i sideleje med bagoverbøjet hoved og knæ. Karakteristik for patienter med forhøjet intrakranielt tryk og ses især hos børn. Hos børn kan man også mærke spændt frontanelle som tegn på forhøjet intrakranielt tryk. Frontanelle kan være indsunket pga. dehydrering, som følge af opkastning eller manglende væskeindtagelse, hvormed det kan sløre den kliniske vurdering af intrakranielle tryk.

I en undersøgelse med 493 voksne meningitis patienter har man prøvet at vurdere de kliniske tegn, diagnose, behandling og dødelighed (26). Her viste det sig at 2/3 dele af patienterne havde den klassiske triade med feber, nakke-rygstivhed og ændring i bevidsthedsniveauet, medens alle patienterne havde mindst et af disse symptomer.

Den samme undersøgelse viste også, at feber kunne ses hos 95 % af patienterne og feberen gennemsnitlig varede i 4 dage. Nakke-stivhed blev konstateret hos 88 %, og der var ikke nogen signifikant forskel mellem børn og ældre. Desuden var der nogle af patienterne (11 %), der fik petekkier, som oftest ses i forbindelse med meningokok meningitis, men i undersøgelsen var der også andre bakterier, der var årsag. Bevidsthedsniveauet hos de fleste patienter var også nedsat, 51 % var konfuse, 22 % reagerede kun på smerte stimuli og 6 % var der ingen respons. Kun 22 % havde normalt bevidsthedsniveau.

De kliniske tegn varierer meget alt efter patientens alder, andre underliggende sygdomme, hvor hurtigt sygdommen progredierer og den bakterielle ætiologi (27).

Diagnostik

Diagnosen meningitis stilles ved mikroskopi og dyrkning af spinalvæsken. Spinalvæskeforandringerne består af pleocytose, dvs. øget mængde leukocytter, forøget proteinkoncentration og evt. nedsat glukosekoncentration. Indtil slutningen af 1970 blev lumbal punktur udført hos stort set alle, der var mistænkt for en CNS infektion, men de sidst 20 år undlader flere og flere at udføre lumbal punktur i frygt for iatrogene komplikationer (28) herunder hjerne inkarcuration som følge af punktering af spinalkanalen ved forhøjet intrakranielt tryk. Man diskuteret stadig om, fx et barn med kliniske tegn på meningitis og petekkier, skal have undladt lumbal punktering. Nogle mener, at det er en yderligere belastning for det syge barn, mens andre argumenterer med vigtigheden af at kende ætiologien for korrekt antibiotiskbehandling, profylakse og epidemiologiske undersøgelser (29).

Latex agglutinations test til spinalvæske og blod kan bruges til hurtigt, at finde en mulig bakterielårsag. Det er en hurtig og nem undersøgelse, men har vist sig at være for uspecifik og upålidelig. Derfor anbefaler nogle forskere, at man ikke skal benytte sig af agglutinations test, da det ikke gavner patienten (30). Ultralyd (enhancement) har været benyttet sammen med agglutinations testen og dette har øget sensitiviteten (31).

Computer tomografi (CT) og Magnetisk Resonans Scanning (MR) bruges oftest for at udelukke en differentialdiagnose fx ved mistanke om tumorer, blødning eller absces. CT anvendes også til vurdering af intrakranielle tryk, bl.a. udfra størrelsen af lateral ventrikel i hjernen. Men på grund af den individuelle variation af lateral ventrikel hos mennesker er det svært altid at vurdere det intrakranielle tryk hos patienten. Der har været tilfælde, hvor lumbal punktur har medført inkarcuration, selvom CT umiddelbart var normal (32).

Blod dyrkning skal altid foretages hos patienter mistænkt for meningitis. Aspiration fra mellemøret kan være af diagnostisk værdi, hvis mikroskopi og dyrkning har været negativ. Podning fra næse og svælg har ikke den store værdi. Desuden kan man også ved negativ dyrkning undersøge blodet vha en meningokokantistof test (MAT) (33). Aspiration fra evt. pettekier bliver sjældent udført, men en undersøgelse har vist, at hos 2/3 af patienter kunne man finde meningokokker ved dyrkning af aspiratet (34).

Polymerase Chain Reaction (PCR) har betydet en revolution for mikrobiologien og metoden er også undersøgt for spinalvæsker hos meningitis patienter. PCR metoden har vist sig at være nyttig diagnostisk ved meningitis, navnlig når dyrkning og latex agglutination begge har været negative evt. på grund af en tidlig antibiotisk behandling (35). PCR metoden er meget hurtig og pålidelig (36). Det har været mulig for nogle forskere, at opstille en protokol, hvor bakterien fra spinalvæsken er blevet identificeret inden for 7 timer og med en sensitivitet og specificitet på > 95% (12). I fremtiden kan PCR måske bruges til at vurdere prognose for meningitis. En undersøgelse har nemlig vist, at mængden af meningokok DNA i blodet bestemt vha. PCR er korreleret til sygdommens sværhedsgrad (37).

7. Behandling

7.1 Antibiotikabehandling

Initialbehandling er bredspektret antibiotikum, som erfaringsmæssig dræber de hyppigste bakterier i den respektive aldersgruppe. Effektiviteten af antibiotika behandlingen afhænger af tre faktorer: evnen til at passere blod-hjerne barrieren, koncentration og den baktericide effekt. Når blod-hjerne barrieren er intakt, er det svært for medicinen at nå spinalvæsken, men som beskrevet under patofysiologi afsnittet, ved meningitis bliver endothelet og tights junctions ødelagt således, at der bliver øget permabilitet. Koncentrationen af antibiotika for en optimal baktericid effekt er ikke kendt præcist. Men undersøgelser har vist, at den maksimal baktericide effekt fås ved ca. 10-30 gange mindste baktericide koncentration (38).

I Danmark afhænger initialbehandlingen af hvilket hospital patienten indlægges i. Rigshospitalets Epidemiklinik giver bredspektret antibiotika i.v., ceftriaxon plus ampicilin, idet denne behandling initialt vil dække de hyppigste bakterier, *N.meningitidis*, *S. pneumoniae*, *L. monocytogenes*, *H. influenzae*, *E. coli*, *S. agalacticae* og *S. aureus*. Ved mistanke om meningokok anbefales penicillin og ved penicillin-/cefalosporinallergi gives meropenem (39). Andre hospitaler bruger et andet behandlings regime. I en opgørelse ved danske hospitalsafdelinger i 2000, fordeler den initiale behandlingsstrategi ligeligt mellem: et tredje generationscefalosporin plus et penicillin eller penicillinmonoterapi. Sidstnævnte bliver suppleret med et aminoglykosid på enkelte afdelinger (40).

7.2 Vedligeholdelsesbehandling

Vedligeholdelsesbehandlingen afpasses efter mikroskopi- og dyrkningsfund (evt. PCR). I følge Lægeforeningens Medicinfortegnelse 2003/4 gives benzylpenicillin ved *N. meningitidis* og *S. pneumoniae* og ved *H. influenzae* gives ampicillin, forudsat at bakterien er følsom overfor dette, hvis ikke benyttes cefotaxim (41).

Behandlingstiden afhænger af bakterien som er årsag til infektionen. *S. pneumoniae* og *H. influenzae* skal behandles i 10-14 dage, mens *N. meningitidis* behandles i en uge. Ved meningitis med *L. monocytogenes* og streptokokker gr. B skal antibiotikum gives i 14-21 dage. Gram negative stave skal behandles i minimum tre uger (38).

I flere lande er der observeret et øget antal penicillin og cefhalosporin resistente *S. pneumoniae*. I 1999 startede European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS), som er et samarbejde mellem 28 forskellige lande og over 600 mikrobiologiske afdelinger. EARSS's formål er at samle data om resistente mikroorganismer og overvågning af disse. I Danmark er problemet ikke så stort sammenlignet med en lang række andre lande i Europa. I Frankrig og Spanien er 25-50 % af pneumokokkerne penicillin resistente (42). Indtil 1995 er det et næsten ukendt fænomen med resistente pneumokokker i Danmark, men herefter bliver der en stigende tendens. I 1999 er der ca. 4 % pneumokokisolater med nedsat følsomhed overfor penicillin, hvorefter det igen faldt til 2,4 % i 2002. Antallet af makrolid resistente pneumokokker er også steget frem til 2000 hvor andelen er 5 %, herefter er det stagneret og i 2004 er der 4,7 % (43). I Danmark stiger antallet af makrolid resistente pneumokokker efter introduktionen af azithromycin og stigning af resistens stiger parallelt med øget forbrug af azithromycin. Efter 1999 standsede stigningen af forbruget, hvilket kan forklare stagnationen af makrolid resistente *S. pneumoniae*. (figur fra DANMAP 2002).

7.3 Understøttende behandling

Understøttende behandling herunder intubation, ventilation og væsketerapi er vigtige. Desuden skal optræk til kramper forebygges. Derudover har man længe diskuteret om dexamethason (glukokortikoid), som hæmmer de inflammatoriske processer, har gavnlig effekt ved bakteriel meningitis. I 1988 blev en artikel publiceret, hvor forskerne, på baggrund deres viden fra dyreeksperimentelle forsøg med corticosteroider, undersøgte effekten på mennesker. I deres studie var der 200 patienter; alle børn og unge, som blev tilfældig fordelt i en gruppe, der fik adjuverende

behandling med dexamethason og en gruppe, som ikke fik dette. Studiet viste, at de der får dexamethason som adjuverende behandling har mindre chance for moderat til svær bilateralt høretab end den anden gruppe (44). Siden har der været flere kliniske studier, som har vist gavnlig effekt af dexamethason hos børn (45), mens studier hos voksne har vist modstridende resultater (27).

Et nyere randomiseret, multicenterstudie tilføjer afgørende ny information til fordel for anvendelsen af dexamethason til voksne med meningitis (46). Undersøgelsen havde 301 voksne (>17 år, gennemsnits alder 45.), som fordeltes i to grupper: 1) patienter som fik dexamethason 15-20 min. inden antibiotisk behandling og 2) patienter som kun blev behandlet med antibiotikum. Dexamethason behandlingen nedsatte risikoen for dårlig "outcome" (15 % i forhold til 25 % i den anden gruppe, $P=0,03$) og nedsatte andelen af døde (7 % i forhold til 15 %, $P=0,04$). Forfatterne anbefaler derfor, at man giver dexamethason til alle patienter med akut bakteriel meningitis. Det er også vigtigt, at give dexamethason før eller samtidig med antibiotiskbehandling, da det har vist sig, at det har ikke effekt, hvis det bliver givet senere (47). Behandling med dexamethason i 2 dage er det optimale. I Danmark kan dexamethason kun fås efter indhentelse af dispensation, da dexamethason er afregistreret (48).

8. Konklusion

De data som er anvendt til at vurdere antal af meningitis tilfældet i Danmark er fra anmeldelser af sygdommen til SSI, men formentlig er der flere tilfælde end dem, der bliver anmeldt. Hvor mange flere er svært sige, da det er ikke muligt at finde publikationer om anmeldelsesfrekvensen hos læger i Danmark. Meningitis med *H. influenzae* er stort set forsvundet efter indførelse af hib-vaccination i børnevaccinationsprogrammet. Nye pneumokokvacciner og meningokokvacciner afprøves for tiden. Hvis disse vacciner viser sig tilstrækkelig sikre, effektive og billige, vil de sandsynligvis blive indført i det danske børnevaccinationsprogram. Så kan man håbe, at der vil ske det samme for pneumokok- og meningokokmenigitis, som der er sket med *H. influenzae* meningitis, nemlig at de bliver næsten udryddet.

Selvom om forekomsten af penicillin- og erythromycinresistente pneumokokker fortsat er lav i

Danmark, har der været en jævnt stigende tendens. Derfor mener jeg fortsat, at det er vigtigt at opretholde en restriktiv antibiotikapolitik, for dermed at undgå en øget forekomst af resistente stammer.

En større viden om patogenesen og patofysiologien af bakteriel meningitis har givet nye understøttende (dexamethason) behandlingsmetoder. Der forskes stadig på at forstå hvordan bakterier kommer fra blodet over i CNS. Nogle af de mekanismer er forklaret for *E.coli*, men mangler stadig for andre meningitis-bakterier. Når bakterien er i CNS, så sker der, pga. interaktioner mellem bakterien og værtens immunforsvar, en række inflammatorisk processer med pleocytose, destruktion af blod-hjerne-barrieren og skade på hjernevævet. På dyreforsøg prøver man vha. intercosternal administration af farmaka at nedregulere nogle af de cytokiner og kemokiner der fremkommer. Det bliver en udfordring for forskere at finde metoder til at nedregulere denne komplekse interaktion af cytokinerne uden, at det går udover andre af værtens immunologiske og cellulære funktioner. En faktor som er relevant for at bakterier giver meningitis er graden af bakteræmi, derfor er det vigtigt at kunne gribe ind med en korrekt antibiotisk behandling så tidligt så muligt ved mistanke om meningitis, for at undgå en multiplikation af bakterien i blodet idet over 1/3 af patienterne ikke har den klassiske triade med feber, nakke-rygstivhed og ændring i bevidsthedsniveauet.

De seneste studier, der er lavet med anvendelse af dexamethason til behandling af akut bakteriel meningitis, viser overbevisende at både mortalitet og morbiditet bliver halveret, forudsat, at dexamethason gives før eller samtidig med første dosis antibiotika til patienter med formodet eller verificeret bakteriel meningitis og dexamethason bør derfor indgå i behandlinger af meningitis. Man skal imidlertid tage højde for, at alle antibiotika ikke er lige gode til at penetrere blod-hjerne-barrieren, således når vancomycin dårligere spinalvæsken end penicillin, og man kan forstille sig, at ved brug af dexamethason inden vancomycin, vil der ses lavere koncentration af vancomycin i spinalvæsken og dermed en forringelse af antibiotisk behandling. Dexamethason er imidlertid afregistreret, men anvendelse af et andet glukokortikoid i stedet for dette vil ikke være hensigtsmæssigt, da det primært har været dexamethason, som har været brugt i kliniske studier og dyreforsøg. Hvis andre steroider skal tages i anvendelse bør klinisk kontrollerede forsøg udføres med henblik på at vise ligestilling mellem dexamethason og andre steroider.

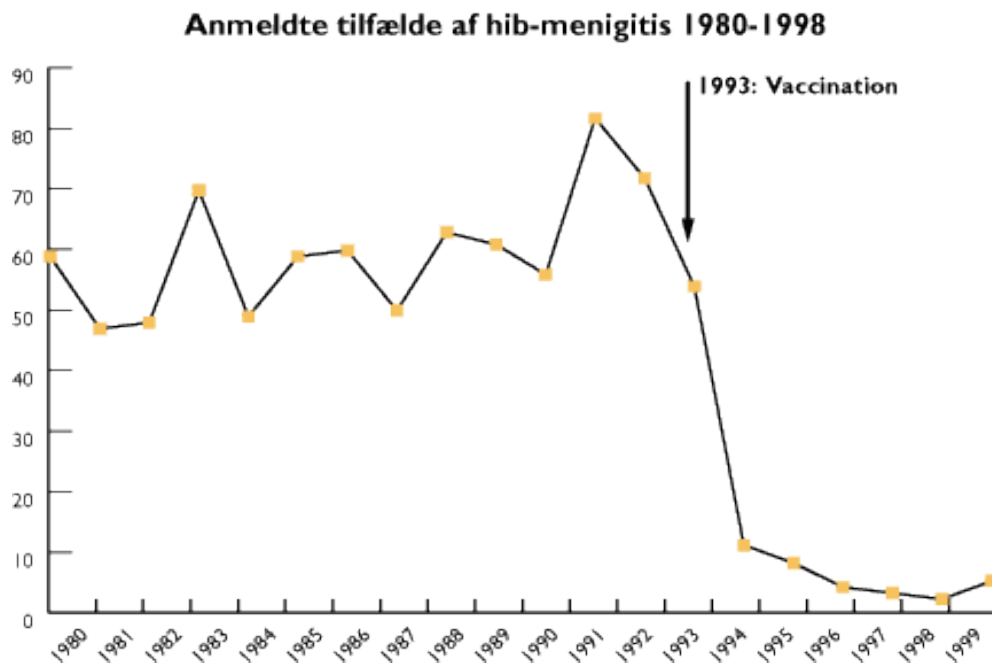
9. Litteraturliste

1. Flexner S. The results of serum treatment in thirteen hundred cases of epidemic meningitis. J Exp Med 1913, 553-576.
2. Gantz NM, Tkatsch LS. Nosocomial central nervous system infections. In : Mayhall CG, eds. Hospital epidemiology and infection control. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1999: 301-322.
3. [Bekendtgørelse om lægers anmeldelse af smitsomme sygdomme m.v. af 14. april 2000.](#)
4. www.ssi.dk
5. Sussanne Samuelsson. Purulent meningitis 2002. Epi-nyt. 2003: 35.
6. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS, Swartz M. Acute bacterial meningitis in adults. The New England Journal Of Medicine 1993; 328:21-28.
7. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. American journal of infection control. 1988; 16: 128-140.
8. Scheld MW & Farr BM. Central Nervous System Infections. In: Hospital Infections, 4th Edition. 1998 Lippincott-Raven Publisher, Philadelphia.
9. Sussanne Samuelsson. Meningokoksygdom 2001. Epi-nyt. 2002: 16.
10. Memish ZA, Alrajhi AA. Meningococcal disease. Saudi Med J. 2002 Mar; 23: 259-64
11. Vandenberg MFQ, Verbrugh HA. Carriage of Staphylococcus aureus: epidemiology and clinical relevance. J Lab Clin Med 1999;133:525-534.
12. Uchihara T, Yokota T, Watabiki S, et al. *Flavobacterium meningosepticum* meningitis in an adult. Am J Med 1988;85:738-739.
13. Dronda F, Garcia-Arata I, Navas E, et al. Meningitis in adults due to *Campylobacter fetus* subspecies fetus. Clin Infect Dis 1998;27:906-907.
14. Ruhnau BK, Laub MS & Permin H. Mollarets meningitis. 1998 Ugeskr Læger 160;6083-6084.
15. Tunkel AR, Scheld WM. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. Clin Microbiol Rev 1993;6:118-136.
16. Dietzman DE, Fisher G, Schoenknecht FD. Neonatal *Escherichia coli* septicemia- bacterial counts in blood. J Pediatr 1974; 85:128-130
17. Sullivan TD, LaScolea LJ & Neter E. Relationship between the magnitude of bacteremia in children and the clinical disease. Pediatrics 1982;69:699-702.
18. Moxon ER & Ostrow PT. *Haemophilus influenzae* meningitis in infant rats: role of bacteremia in pathogenesis of age-dependent inflammatory responses in cerebrospinal fluid. J Infect Dis 1977;135:303-307.

19. Ferrieri P, Burke B & Nelson J. Production of bacteremia and meningitis in infant rats with group b streptococcal serotypes. *Infect Immun* 1980;27:1023-1032.
20. Kim KS. *Escherichia coli* translocation at the blood-brain barrier. *Infect Immun* 2001;69:5217-5222.
21. Kim KS. Pathogenesis of bacterial meningitis: From bacteremia to neuronal injury. *Nature* 2003; 4: 376-385.
22. Chung JW, Hong SJ, Kim KJ, et al. 37-kDa laminin receptor precursor modulates cytotoxic necrotizing factor 1-mediated RhoA activation and bacterial uptake. *J Bio Chem* 2003;278:16857-16862.
23. Kim K, Elliott SA, Dicello, et al. The K1 capsule modulates trafficking of *E. coli*-containing vacuoles and enhances intracellular bacterial survival in human brain microvascular endothelial cells. *Cell Microbiol* 2003;5:245-252.
24. Scheld MW, Koedel U, Nathan B, Pfister HW. Pathophysiology of bacterial meningitis: Mechanism(s) of neuronal injury. *J Infect Diseases* 2002;186(suppl 2):S225-233.
25. Thomas KE, Hasbun R, Jekel J & Quagliarello J. The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzink's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. *Clin Infect Dis* 2002;35:45-52
26. Duran ML, Calderwood, SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS, Swartz MN. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 Episodes. *New Eng J Medicine* 1993;328: 21-28.
27. Tunkel AR. Bacterial meningitis. 2001 Lippincott Williams & Wilkins.
28. Kneen R, Solomon T, Appelton R. The role of lumbar puncture in suspected CNS infection- a disappearing skill? *Arch Dis Child* 2002;87:181-3.
29. Bashir HE, Laundry M, Booy R. Diagnose and treatment of bacterial meningitis. *Arch Dis Child* 2003;88:615-620.
30. Perkins MD, Mirrett S, Reller LB. Rapid bacterial antigen detection is not clinically useful. *J Clin Micro* 1995;33:1486-1491.
31. Barnes RA, Jenkins P, Coakley WT. Preliminary clinical evaluation of meningococcal disease and bacterial meningitis by ultrasonic enhancement. *Arch Dis Child* 1998;78:58-60.
32. Shetty Ak, Desselle BC, Craver RD, et al. Fatal cerebral herniation after lumbar puncture in a patient with a normal computed tomography scan. *Pediatrics* 1999;103:1284-7.
33. Colding H & Schouneborg. Bakteriell meningitis. Juni 1993. *Månedsskr Prakt Lægegern*.

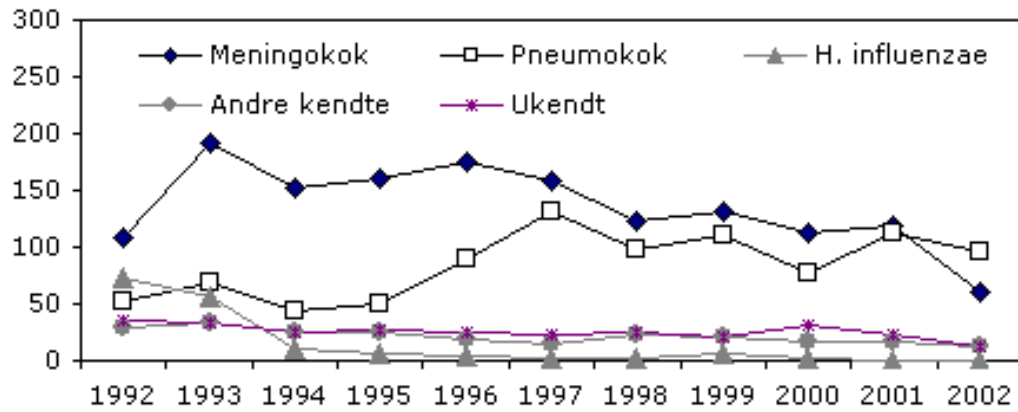
34. van Deuren M, van Dijke BJ, Koopman RJ, et al. Rapid diagnosis of acute meningococcal infections by needle aspiration or biopsy of skin lesions. *BMJ* 1993;306:1229-32.
35. Cherian T, Lalitha MK, Manoharan A, et al. PCR-enzyme immunoassay for detection of *streptococcus pneumoniae* DNA in cerebrospinal fluid samples from patients with culture-negative meningitis. *J Clin Micro* 1998;36:3605-3608.
36. Balganes M, Lalitha MK & Nathaniel R. Rapid diagnosis of acute pyogenic meningitis by a combined PCR dot-blot assay. *Mole Cellu Probes* 2000;14:61-69.
37. Hackett SJ, Guiver M, Marsh J, et al. Meningococcal bacterial DNA load at presentation correlates with disease severity. *Arch Dis Child* 2002;86:44-6.
38. Bashir HE, Laundry M & Booy R. Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. *Arch Dis Child* 2003;88:615-620
39. Permin H, Moser C & Høiby N. Diagnostik ved infektionssygdomme. *Ugeskr Læger* 2001;32:4174-4175.
40. Meyer CH. Antibiotisk initialbehandling ved purulent meningitis hos voksne. *Ugeskr Læger* 2003;1:34-37
41. Aldershvile J, Hansen MS, Kampmann JP, Vej-Hansen B, eds. *Lægeforeningens medicinfortegnelse*. København: Lægeforeningens forlag, 2000.
42. www.earss.rivm.nl
43. Heuer OE, Jensen VF, Emborg HD et al. DANMAP 2002 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. 2002 Datagraf Auning AS.
44. Lebel MH, Freij BJ, Syrogiannopoulos GA, et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis: results of two double-blind, place-controlled trials. *N Engl J Med* 1988;319:964-71.
45. Odio CM, Faingezicht I, Paris M et al. The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1991;324:1525-31.
46. de Gans J & van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*, 2002;347:1549-1556.
47. McIntyre PB, Berkey CS, King SM, et al. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis: a meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *JAMA* 1997;278:925-931.
48. Møller K, Pedersen SS & Skinhøj P. Dexamethason til voksne med akut bakteriel meningitis. *Ugeskrif Læger* 2003;165(3):243-244

10. Figurer

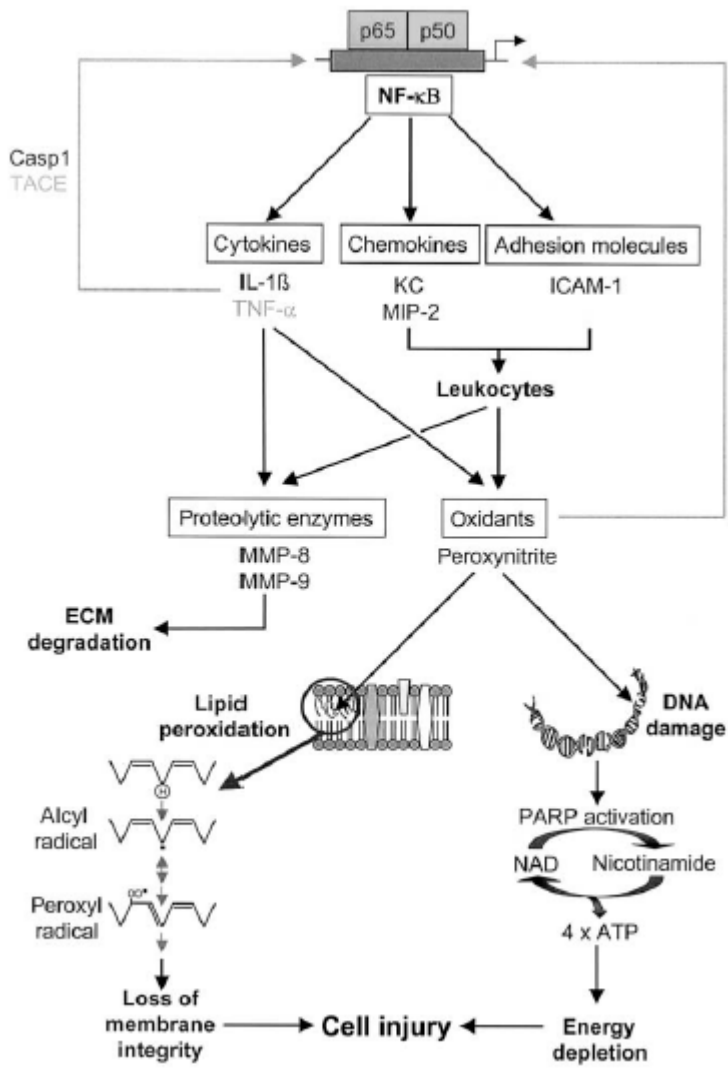


Figur 1. Hib-vaccination blev indført i Danmark i 1993, hvorefter sygdommen stort set er udryddet. (Kilde: Sundhedsstyrelsen).

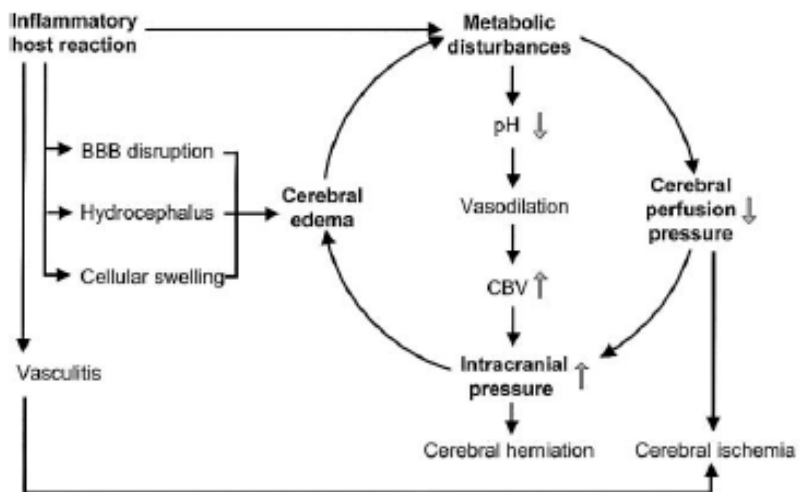
Antal anmeldte patienter med purulent meningitis fordelt på bakteriologisk ætiologi, 1992-2002



Figur 2. Antallet af tilfælde af meningokokmeningitis er for første gang lavere end antal tilfælde af pneumokokmeningitis. (Kilde: EPI-NYT uge 35, 2003).



Figur 3. Mekanismen for vævsskade ved pneumokokmeningitis. (Kilde: 24. Scheld et al.).



Figur 4. Ond cirkel af patofysiologiske forandringer, som medfører neuronal skade ved bakteriel meningitis. (Kilde: 24. Scheld et al.).