

Rekommandationer for initial behandling af akut bakteriel meningitis hos voksne

Udgiver: Dansk Selskab for Infektionsmedicin

Arbejdsgruppe: Anne-Mette Lebech, Birgitte Rønde Hansen, Christian Brandt, Hans Rudolf von Lüttichau, Jacob Bodilsen, Lothar Wiese, Lykke Larsen, Trine Mogensen.

Tovholdere: Anne-Mette Lebech, Birgitte Rønde Hansen, Christian Brandt

Korrespondance:

Referenter: Åse Bengård Andersen, Kirsten Møller, Christian Østergaard

Korrektur: Ulla Balslev Handest

Første udkast: 01.02.2018

Diskuteret på Hindsgavl: 04.05.2018

Korrigeret udkast:

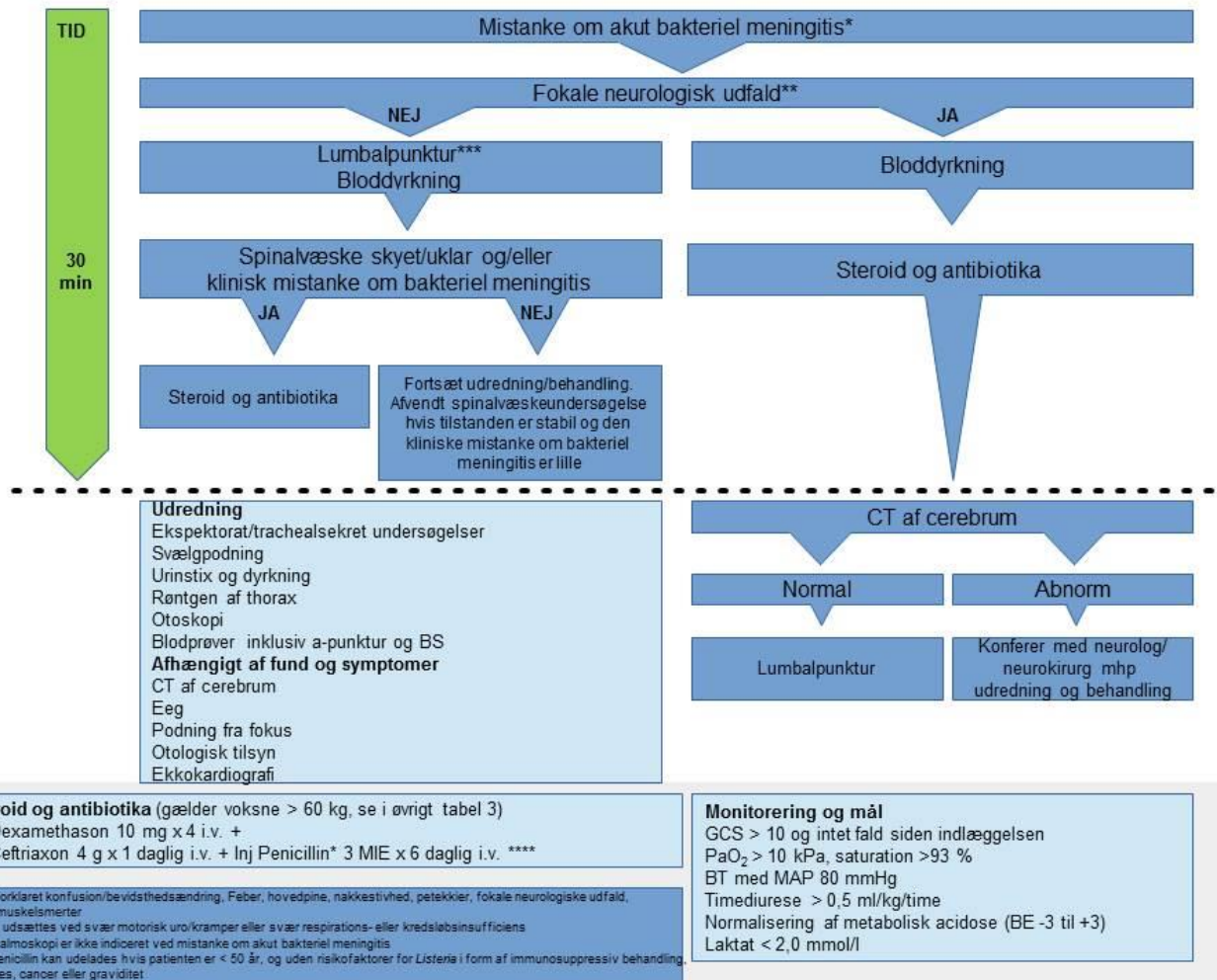
Endelig guideline:

Aktuel version: 4 (15.05.2018)

Guideline skal revideres senest:

Afgrænsning: Denne vejledning er tiltænkt initial diagnostik og behandling af formodet akut bakteriel meningitis. For håndtering og behandling af patienter med formodet encefalitis eller viral meningitis henvises til guidelines herfor på <http://infmed.dk/>. Der er ikke foretaget en gradering af evidensniveau, da der ikke foreligger solid evidens for store dele af feltet, udover anvendelse af antibiotika og steroid.

Quickguide



Indledning

Baggrund

Akut bakteriel meningitis er en relativt sjældent forekommende, men livstruende sygdom, hvor hurtig diagnostik og behandling er afgørende for prognosen, og komplikationer kan opstå overraskende hurtigt og ses relativt hyppigt.

Definitioner

Akut bakteriel meningitis defineres som inflammation af meninges på bakteriel baggrund. Voksne defineres som patienter ≥ 18 år

Symptomer

Symptomer forenelige med akut bakteriel meningitis betragtes som en eller flere af følgende:

- Uforklaret konfusion/bevidsthedsændring
- Feber
- Hovedpine
- Nakkestivhed
- Petekkier
- Fokale neurologiske udfald
- Dybe muskelsmerter

Den klassiske triade af feber, nakkestivhed og ændret bevidsthedstilstand ses kun hos ca. halvdelen af patienterne.

Anbefalinger til henvisende læge

- Ved mistanke om meningokoksygdom (feber og petekkier):
 - Benzylpenicillin 5 MIE i.v./i.m. eller ceftriaxon 2 g i.v./i.m.
 - Ved Penicillin allergi: Ceftriaxon 2 g i.v./i.m.). Dosis og tidspunkt anføres på indlæggelsessedlen
- Det er ikke nødvendigt at give steroid. Dette gøres ved indlæggelse på hospital.
- Omgående indlæggelse med kørsel 1. Lægeledsagelse anbefales

Isolation (dråbesmitte)

Patienter, der ved indlæggelse mistænkes for meningitis, isoleres på enestue. Der anvendes overtrækskittel, mundbind og handsker på stuen.

Isolation kan ophæves efter én af følgende:

- Ved anden ætiologi end meningokokker
- 24 timer efter 1. dækkende antibiotikadosis

Initial behandling

Klinisk initial håndtering

Målet er at patienten skal påbegynde behandling med steroid/antibiotika indenfor 30 min. fra ankomst til hospital.

- ABCDE vurdering (sikre frie luftveje, respiration og cirkulation (ABC), funktions- og bevidsthedsvurdering (D), og helkropsundersøgelse (E))
- IV adgang
- Bloddyrkning og blodprøver (se nedenfor); må dog ikke forsinke stillingtagen til lumbalpunktur
- Vurdering af kontraindikation for lumbalpunktur/indikation for akut CT af cerebrum før lumbalpunktur
- Lumbalpunktur mhp at opnå cerebrospinalvæske (CSV) til diagnostik (oftalmoskopi er ikke indiceret forud for lumbalpunktur)
- Ved klar CSV, hvis mistanken om meningitis er lille, og såfremt patienten er stabil, kan man afvente laboratorieanalyse før start af steroid og antibiotika. Almindelig udredning fortsættes. Ved klinisk mistanke om bakteriel meningitis påbegyndes altid behandling med steroid og antibiotika uanset spinalvæskens udseende.
- Det tilstræbes at foretage lumbalpunktur inden antibiotisk behandling gives, men hvis lumbalpunkturen grundet forhold hos patienten eller organisatoriske forhold på hospitalet ikke kan foretages inden for 30 minutter, gives antibiotika før lumbalpunktur. Manglende lumbalpunktur må ikke være en barriere for at indlede antibiotisk behandling. Vagthavende anæstesiolog kan tilkaldes, såfremt der er behov for assistance til lumbalpunktur og evt. sedation.

- Ved skyet/uklar (purulent) CSV påbegyndes straks:
- Steroidbehandling
- Antibiotisk behandling
- Volumenterapi
- Udredning med henblik på fokus

Ad Lumbalpunktur

CSV undersøgelse:

- Klinisk biokemi: CSV-leukocytter + differentialtælling, CSV-glukose, CSV-laktat, CSV-Erythrocytter og CSV-protein (2 glas á 20 dråber)
- Klinisk mikrobiologi: Mikroskopi og dyrkning (1 glas á 20 dråber)
- Ekstra glas (2 glas á 20 dråber) til eventuel supplerende diagnostik (PCR)
- Retningslinjer for prøveindsamling kan variere fra hospital til hospital, og disse bør følges lokalt
- Det anbefales, at de sidst tagne glas sendes til klinisk biokemisk undersøgelse for at undgå artefakt fra blodtilblanding ved indstik
- Korrektion af spinalvæskeleukocytter ved blodtilblanding:
 - Korrigeret spinalvæske-leukocytter = spinalvæske-leukocytter - (blod-leukocytter x spinalvæske-erythrocytter/blod-erythrocytter); hvilket ca. svarer til at fratække CSV leukocyt antallet 1 per 1000 CSV-erythrocytter

Eksakte grænser for spinalvæskeforandringer ved akut bakteriel meningitis findes ikke ^{3, 4}.

Ved bakteriel meningitis ses ofte en eller flere af følgende:

- CSV > 400 x10⁶ leukocytter/L, og > 75 % neutrofile granulocytter,
- CSV/blod glukoseratio < 0,4,
- CSV protein > 0,5 g/L,
- CSV-laktat > 3,5 mmol/L
- Mikroorganismer ved akut CSV mikroskopi.

Trykmåling ved lumbalpunktur:

- Hvis muligt måles det intrakranielle tryk (ICP) med et engangsmanometer (påsættes lumbalpunkturnålen, når den første CSV ses ved åbningen). Patienten skal være i sideleje.
- Normalt indgangstryk er højst 20 cm H₂O (op til 15 mm Hg). Forhøjet ICP (> 15 mmHg) kan komplicere forløbet af bakteriel meningitis. Måling af intrakranielt tryk har betydning for behandlingsmål for blodtryk (MAP) og behandling i Intensiv regi. Se i øvrigt nedenfor afsnit om kritisk forhøjet ICP.

Lumbalpunktur skal udsættes ved:

- Klinisk tegn på truende inkarceration eller intrakraniell proces i form af fokale neurologiske udfald (eksempelvis dilateret lysstiv pupil, hemiparese).

Lumbalpunktur kan udsættes ved:

- Svær (ukontrollerbar) motorisk uro/kramper eller svær respirations- eller kredsløbsinsufficiens, der kræver tiltag
- Lokale hudinfektioner sv.t. indstikssted for lumbalpunktur

I disse tilfælde iværksættes

- Bloddyrkning
- Empirisk steroid og antibiotika
- Lumbalpunktur udsættes, til der er fortaget akut CT-cerebrum (med kontrast, medmindre særlige forhold taler imod det, og/eller patienten er stabiliseret
- Transport til CT skanning bør ske under ledsagelse af kvalificeret personale

Ad Steroidbehandling:

Steroid er vist at forbedre overlevelsen samt at reducere høretab og neurologiske sekvelae

- Dexamethason 10 mg i.v. x 4 i fire døgn påbegyndes samtidig med antibiotisk behandling hos alle patienter med formodet/verificeret akut bakteriel meningitis
- Dexamethason skal ikke gives i tilfælde, hvor adækvat antibiotisk behandling i meningitisdoser allerede har været givet i 4 timer
- Steroid kan seponeres, hvis, patienten ikke diagnosticeres med akut bakteriel meningitis, eller hvis de påviste bakterier er andre end pneumokokker eller *Haemophilus influenzae type B*
- Dexamethason er foretrukket, men kan erstattes af methylprednisolon (40 mg er ækvivalent til dexamethason 10 mg), indtil dexamethason kan fremskaffes

Ad Antibiotisk behandling:

- Inj Ceftriaxon 4 g x 1 daglig i.v. + Inj Penicillin* 3 MIE x 6 daglig i.v.

*Penicillin kan udelades hvis patienten er < 50 år, og uden risikofaktorer for *Listeria monocytogenes* i form af immunosuppressiv behandling, diabetes, cancer eller graviditet.

- Ved allergi overfor penicillin/cefalosporin: Inj. Meropenem 2 g x 3 daglig i.v..

Ad Volumenterapi:

Ved samtidig sepsis/shock vil vasodilatation og kapillærlækage føre til hypovolæmi og behov for væsketerapi. Væskebehovet er ofte adskillige liter i de første timer. Se i øvrigt "Rekommandationer for initial behandling af sepsis og septisk shock på www.dsinfm.dk.

- Der anvendes isoton NaCl (0,9 %) som infusionsvæske
- Hyposomolære væsker (Ringer, Na-K-Glucose og Glucose) anbefales ikke, da risikoen for hjerneødem øges.

Ad Udredning med henblik på fokus:

Omhyggelig og grundig objektiv undersøgelse af patienten med henblik på fokus i bl.a. ører, lunger, bihuler, hjerte og deraf afledte behov for relevante undersøgelser.

Der skal altid foretages:

- Bloddyrkning
- Ekspektorat/trakealsekret til mikroskopi og dyrkning samt PCR atypisk pneumoni
- Svælgpodning D+R
- Otoskopi
- Urindyrkning
- Røntgen af thorax

Afhængig af klinisk mistanke udføres eventuelt:

- CT af cerebrum med kontrast
- EEG ved mistanke om non-konvulsiv status eller vedvarende bevidsthedspåvirkning
- Podning/punkturer fra ansamlinger, sår eller lignende
- Otologisk tilsyn
- Ekkokardiografi
- Podning fra petekkier (prik gerne hul med steril venflon)

Undersøgelser i øvrigt:

- Arteriepunktur inkl. laktat.
- Hæmatologi, leukocytter, differentialtælling, CRP.
- Trombocytter, koag.faktor II+VII+X, APTT, d-dimer
- Levertal og nyre- og væske tal inklusiv se-Ca++
- Blodsukker
- EKG

Rådgivning

Patienter med akut bakteriel meningitis konfereres med regional infektionsmedicinsk afdeling med henblik på overflytning.

Hos patienter med klinisk mistanke om bakteriel meningitis, og hvor lumbalpunktur har været forsøgt, men ikke har kunnet gennemføres, bør foretages bloddyrkning og startes empirisk steroid og antibiotika inden overflytning.

Monitorering

Patienten skal observeres ved følgende (minimum):

- Respirationsfrekvens/15 min
- Perifer saturation/15 min
- Blodtryk/15 min
- Puls/15 min
- Timediurese
- Glasgow Coma Score/time
- A-punktur inkl. laktatbestemmelse ved indlæggelse og herefter ved klinisk forværring (min. hver 3. time hos patienter med GCS < 13)

Efter 30-60 minutter foretages status og lægges plan for det videre forløb, inkl. observationsniveau samt vurdering af behov for kontakt til intensiv afdeling. Klinisk vurdering er indiceret hver time, indtil tilstanden er stabiliseret.

Effekt mål

- GCS > 10 og intet fald siden indlæggelsen
- PaO₂ > 10 kPa, saturation >93 %
- BT med MAP 80 mmHg
- Timediurese > 0,5 ml/kg/time
- Normalisering af metabolisk acidose (BE -3 til +3)
- Laktat < 2,0 mmol/L

Intensiv terapi med sedation og respiratorbehandling

Sedation af patienter med svær bakteriel meningitis kan reducere den cerebrale metaboliske aktivitet, forebygge/behandle kramper samt bidrage til et stabilt MAP og/eller ICP f.eks. grundet agitation eller smerter. Evidensen på området er sparsom, men intensiv bør kontaktes ved:

- Anamnese med hurtigt GCS fald fra 13-15 til 10-11 på få timer
- GCS < 10
- Bevidsthedssvækkelse, der medfører truede luftveje (øvre obstruktion, fejlsynkning, opkastning eller lign.)
- Kramper
- Ukontrollabel uro eller agitation
- Respiratorisk svigt, med saturation < 96 % på maksimal behandling
 - Stigende pCO₂
- Cirkulatorisk svigt (sideløbende sepsis eller septisk shock) eller manglende stabilisering
- Stigende laktat/faldende pH

Såfremt det vurderes, at en patient med akut bakteriel meningitis ikke kan observeres på forsvarlig vis i afdelingen, tages kontakt til intensiv læge.

Komplikationer

Forhøjet ICP

En væsentlig del af symptomatologien ved meningitis kan relateres til hjerneødem og dermed forhøjet ICP.

Kritisk forhøjet ICP

Tilfælde hvor hjernens perfusionstryk anses for truet.

Faldende GCS inden for halve til hele timer stigende til koma.

Kliniske symptomer på herniering af hjernen eller dele heraf med:

- Stigende blodtryk.
- Bilateral pupildilatation med svækkelse af pupillernes lysreaktion, ensidig dilatation af pupil.
- Hjerrestop og respirationsstop.

Behandling af forhøjet ICP

- Opretholdelse af cirkulation med MAP > 75. Der anvendes isoton NaCl (0,9 %) og evt. hypertone væsker
- Ilt-tilskud til saturation $\geq 93\%$, > 10 kPa
- Eleveret hovedgærde til 25-30 grader. Hoveddrejning undgås
- Konference med Intensiv afdeling mhp. overflytning til dyb sedation og respiratorbehandling
- Mål pCO₂ 4,5-4,8 kPa (dette kan opnås i respirator) og MAP > 75 mm Hg

Behandling af patienter med tegn til kritisk forhøjet ICP eller truende incarceration

Behandling jf. punkterne ovenfor.

- Respiratorbehandling
- Spontan hyperventilation hos patienten opretholdes på niveau på a-punktur før respiratorbehandling, ellers er målet pCO₂ 4,0-4,2 kPa
- Der administreres hypertont saltvand som bolus 60 ml i koncentrationen 1 mmol/L i.v., over 15 min. Dette kan gentages
- Overflytning til Intensiv afdeling med adgang til mulighed for neurokirurgisk intervention

Øvrige cerebrale komplikationer

Faldende GCS, infarkt, hæmoragi, septisk thromboflebitis, subduralt empyem, ventrikel ekspansion/hydrocefalus, absces.

Udredning af bevidsthedstab, fokale neurologiske udfald, stigende infektionstal kan omfatte CT af hjernen med kontrast, eventuelt re-punktur og eftersøgning af sekundære foci.

Ved mistanke om trombose/hæmoragi skal der suppleres med angiosekvens pga. risiko for vaskulitis som udløsende årsag.

Behandling af ventrikel ekspansion/hydrocefalus eller absces konfereres med neurokirurgisk afdeling.

Anmeldelse

Snarest efter diagnosen bakteriel meningitis er stillet, anmeldes det telefonisk til overlæge i Styrelsen for Patientsikkerhed af vagthavende læge.

Hverdage i dagtid tlf 72 22 74 50. Døgnvagt øst for Storebælt: 70 220 268. Vest for Storebælt 70 220 269.

Endvidere skal alle tilfælde anmeldes skriftligt på formular 1515 senest 5 dage efter behandlingsstart.

Profylakse

Indikation for profylakse skal vurderes, når der påvises *Neisseria meningitidis* (meningokokker).

Risikoen for, at nære kontakter til et tilfælde af meningokok sygdom selv bliver syge inden for de næste 30 dage, vurderes at være ca. 0,3 %, hvis der ikke gives forebyggende behandling. Antibiotikaprofylakse gives med henblik på:

- At udrydde bærertilstand med meningokokker hos personer, der har haft bakterien i næsesvælget i lang tid og dermed har opbygget en vis immunitet (disse personer kan smitte andre personer).
- At udrydde bærertilstand hos nyligt smittede (som har en risiko for selv at blive syge).

Effekten af vaccination supplerer effekten af antibiotikaprofylakse og har til formål at forhindre nye tilfælde på lidt længere sigt. Det estimeres, at man skal vaccinere mindst 1.000 personer for at forebygge yderligere ét tilfælde af meningokoks sygdom.

Forebyggende behandling tilbydes personer, der bor eller har sovet hos patienten indenfor de sidste 10 døgn, eller har kysset patienten. Behandlingen aftales mellem den behandlingsansvarlige læge og læge i Styrelsen for Patientsikkerhed ifm. telefonisk anmeldelse af Akut bakteriel meningitis. Den behandlingsansvarlige læge tager i samråd med lægen i styrelsen stilling til, om der er personer ud over husstandskontakter, der skal tilbydes profylaktisk behandling, og når type foreligger, evt. vaccination. Øvrige kontakter og institutioner vil blive kontaktet af Styrelsen for Patientsikkerhed mhp. stillingtagen til profylaktisk behandling. Husstandskontakter informeres om symptomer og tegn på meningitis, samt at profylakse og vaccination ikke giver 100 % beskyttelse.

Der er vaccine mod gruppe A, B, C, W135 og Y. Når gruppebestemmelse foreligger, kan overlæge i Styrelsen for Patientsikkerhed tage stilling til vaccination. De berørte vil få brev herom. Vaccination skal gives senest 4 uger efter eksposition, og det er egen læge, der rekvirerer vaccinen gratis fra SSI og vaccinerer. Konsultationsgebyr i forbindelse med vaccination er betalt af regionen.

Pneumokokvaccination anbefales til patienter med invasiv pneumokoksygdom, inklusiv pneumokokmeningit (anvisninger herfor i "Pneumokokvaccination udenfor børnevaccinationsprogrammet i Danmark", SSI, 2014)

Profylaktisk behandling:

Som engangsdosering gives:

- Tbl ciprofloxacin 500 mg p.o. eller 20 mg/kg (børn højst 500 mg)
- Ved allergi/graviditet inj. ceftriaxon 250 mg i.m. (Børn < 15 år 125 mg i.m.)

Ved engangsdosering er ciprofloxacin ikke kontraindiceret til børn, ammende kvinder, eller hos personer med epilepsi

Ambulant kontrol

- Udskrivning kan efter ukompliceret forløb normalt ske efter ca. 2 uger, eventuelt tidligere.
- Ambulant kontrol efter 2, 4 og 12 uger mhp. vurdering af sekvelæe.
- Kontrol af hørelse ved øre-næse-halsafdeling efter udskrivelse anbefales.
- Hvis der ved den ambulante kontrol er mistanke til kognitive deficits, eller nærmeste pårørende oplyser om problemer af psykisk karakter, anbefales henvisning til vurdering ved neuropsykolog.

Interessekonflikter

Ingen.

Referencer

ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. van de Beek D, Cabellos C, Dzung O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, Leib SL, Mourvillier B, Ostergaard C, Pagliano P, Pfister HW, Read RC, Sipahi OR, Brouwer MC; ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). Clin Microbiol Infect. 2016 May;22 Suppl 3:S37-62. 2016 Apr 7.

Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. de Gans J, van de Beek D; European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. N Engl J Med. 2002 Nov 14;347(20):1549-56.

Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 12;(9)

Infectious meningitis and encephalitis in adults in Denmark: a prospective nationwide observational cohort study (DASGIB). Bodilsen J, Storgaard M, Larsen L, Wiese L, Helweg-Larsen J, Lebech AM, Brandt C, Østergaard C, Nielsen H; DASGIB study group. Clin Microbiol Infect. 2018 Feb 23. pii: S1198-743X(18)30087-9

Early versus late diagnosis in community-acquired bacterial meningitis: a retrospective cohort study. Bodilsen J, Brandt CT, Sharew A, Dalager-Pedersen M, Benfield T, Schönheyder HC, Nielsen H. Clin Microbiol Infect. 2018 Feb;24(2):166-170.

Vejledning om forebyggelse ved tilfælde af Meningokoksygdom. Version 1. Sundhedsstyrelsen, April 2017.

Appendix

Tabel 1: Glasgow Coma Score

PATIENTENS ØJNE	er åbne	4
	åbnes ved tiltale	3
	åbnes ved smertestimulation	2
	åbnes ikke	1
PATIENTENS MOTORISKE RESPONS	adlyder	6
	lokaliserer	5
	afværger/trækker extr. til sig	4
	fleksion (spastisk)	3
	ekstension	2
	ingen respons	1
PATIENTENS VERBALE RESPONS	orienteret	5
	desorienteret	4
	usammenhængende ord	3
	grynt, klagelyde	2
	ingen respons	1
Total		3-15

Tabel 2: Antibiotikavalg

		Præparat	Behandlingsvarighed
Vedligeholdelses behandling	Ukendt ætiologi	Ceftriaxon + penicillin*	10 dage (penicillin 2 første dage)
	Ukendt ætiologi – Penicillin allergi	Meropenem	10 dage
	<i>Neisseria meningitidis</i> (meningokokker)	Penicillin	7 dage
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (pneumokokker)	Penicillin	10**(-14) dage
	<i>Listeria monocytogenes</i>	Penicillin eller ampicillin	21 dage
	<i>Streptococcus agalactiae</i> (hæmolytisk streptokokker gruppe B)	Penicillin + evt. gentamicin	14 dage
	<i>Staphylococcus aureus</i> MSSA	Cefuroxim + evt. Rifampicin	Min 14 dage
	MRSA	Vancomycin + evt Rifampicin	
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Ceftriaxon	7**(-10) dage
	<i>Escherischia coli</i>	Ceftriaxon cefotaxime	14 dage

* Man kan undlade behandling med Penicillin til personer < 50 år og uden risikofaktorer i form af immunosuppressiv behandling, diabetes, cancer, eller graviditet da *Listeria* er meget sjælden hos denne patientgruppe.

** Behandling i 7 dage (*Haemophilus*) eller 10 dage (*S. pneumoniae*) alene til ukomplicerede tilfælde med fuld restitution under indlæggelsen og hos patienter som ikke har haft behov for behandling i respirator.

Tabel 3: Dosisstørrelse og –interval for antibiotika

Vægt (kg)	Penicillin (MIE)	Ampicillin (g)	Ceftriaxon (g)	Cefuroxim (g)	Meropenem (g)
40	2,0	1,35	3,0	2,0	1,6
50	2,5	1,65	4,0	2,5	2,0
> 60	3,0	2,0	4,0	3,0	2,0
Doser/døgn	6	6	1	3	3

Alle præparater: Dosisreduktion overvejes ved manifesteret nedsat nyrefunktion.
Dosis øgning ved vægt > 90 kg jvf regional vejledning.