

2008 Årsrapport
for Dansk Bakteriel Meningitis Gruppe

DBMG - 2008

(7. År)

**Christian N Meyer, Jens Jørgen Christensen, Jette Bangsborg, Henrik C
Schønheyder, Niels Høiby, Jens K Møller, Xiao Hui Nielsen, Kåre Mølbak.**
(DBMG styregruppe)

Resumé

DBMG samarbejdet har været landsdækkende i år 2008, idet de klinisk mikrobiologiske afdelinger (KMA) i alle 15 tidligere amtskommuner har deltaget. Rapporteringen har omfattet episoder med positive spinalvæskefund, som er forenelige med reel bakteriel meningitis.

Parakliniske og i mindre omfang kliniske oplysninger har desuden været til rådighed.

Som noget nyt indgår fra i år formelt set desuden årets data fra Epidemiologisk Afdeling, SSI.

I alt 144 episoder af bakteriel meningitis (BM) blev identificeret efter eksklusion af neurokirurgiske patienter. *Streptococcus pneumoniae* udgjorde 48%, *Neisseria meningitidis* 18%, *Listeria monocytogenes* 2,8%, streptokokker (non-pneumoniae) 12,5%, *Eschericia coli* 2,8%, *Staphylococcus aureus* 3,5%, *Haemophilus influenzae* 4,9%, og andre bakteriearter udgjorde de sidste 6,9%.

Blandt *S. pneumoniae* isolater fandtes 3 af 69 (4%) undersøgte isolater moderat nedsat følsomme for penicillin. Undersøgte *N. meningitidis* isolater (n=26) var fuldt følsomme for penicillin. Undersøgte *L. monocytogenes* isolater fandtes følsomme for ampicillin (n=4), gentamycin (n=1) og meropenem (n=1). Af de 7 *H. influenzae* isolater var 5 følsomme for ampicillin og alle fuldt følsomme for ceftriaxon; resistensmekanisme var uoplyst. De 5 testede *S. aureus* isolater var følsomme for meticillin (dicloxacillin), men resistente for penicillin. De 4 *E. coli* isolater var nedsat følsomme/resistente for ampicillin i 2 af 4 tilfælde (50%) (62% i 2006, 55% i 2007) og ingen var nedsat følsomme overfor ceftriaxon/cefotaxim (ingen i 2006, 18% i 2007).

Ved sammenligning med Epidemiologisk Afdeling, SSI's 2008 opgørelse fandtes som ved tidligere årsopgørelser, at i DBMG udgjorde *S. aureus*, Gram-negative stave, non-pneumoniae streptokokker og "andre bakterier" fortsat en væsentlig større andel og et større absolut antal af de fundne isolater, end blandt de faktisk anmeldte.

DBMG samarbejdet leverer således fortsat relevante opdaterede data vedrørende det bakteriologiske spektrum ved BM såvel som data om antibiotika følsomhed. Færdiggørelsen af DBMG-årsrapporten har i år taget 10 måneder (tidligere 6-11 måneder).

En lokal vurdering af kontamination såvel som validering af mikrobiologiske data vil fortsat være afgørende for validiteten af data.

Den anvendte afrapporteringsmåde for antibiotika følsomhed varierede også i 2008; dog benyttede det store flertal af KMA'er et SIR kompatibelt system. En yderligere standardisering af rapportformatet for antibiotika følsomhed (og for dato/klokkeslæt) ville fremme en valid, sikker og mere automatiseret behandling af data og vil også kunne fremskynde årsrapporterne.

Registrering af +/- nosokomial infektion (erhvervet i "sygehus regi") samt af +/- reel infektion (ej kontamination) foretages i betydeligt omfang og vil fortsat være særdeles relevant.

Dokumentation af de initiale biokemiske CSV-fund samt af CSV/blod-glukose ratio i KMA's eget informationssystem vurderes fortsat at være relevant i forbindelse med den kliniske rådgivning.

Korrespondance: *Christian N Meyer*, Medicinsk Afdelings sekretariat, Roskilde Sygehus, 4000 Roskilde, e-mail: cnm@dadlnet.dk, og *Jens Jørgen Christensen*, Afdeling for Bakteriologi, Mykologi og Parasitologi, Statens Serum Institut, Artillerivej 5, 2300 Kbh S., e-mail: jjc@ssi.dk

Formål

Formålet med DBMG-arbejdet er

- 1) at registrere bakteriel ætiologi til dyrkningspositiv meningitis i Danmark
- 2) at registrere antibiotika-følsomhed for disse bakterier
- 3) at opstille kvalitetsindikatorer for den initiale hospitalsmæssige håndtering af cerebrospinalvæsker (CSV) til mikrobiologisk undersøgelse og rådgivning vedrørende bakteriel meningitis,
- 4) om muligt at opgøre anmeldelsesfrekvensen på landsplan, for de enkelte KMA optageområder samt for de enkelte bakteriearter.

Deltagelse af alle landets klinisk mikrobiologiske afdelinger (KMA) har nu for 7. år i træk muliggjort indsamling af komplette bakteriologiske data. Det muliggør overvågning af ændringer i det bakterielle spektrum og antibiotika følsomhed. Dette kan igen støtte evidensbaserede rekommandationer af optimale behandlingsregimer.

Da data nationalt set er komplette, har de nu kunnet danne grundlag for de første kliniske undersøgelser med deraf følgende høj validitet.

I DBMG-regi bliver der arbejdet på mulige forskningsprojekter, der inkluderer oprettelsen af en national CSV-biobank (koordineret af ovl. Jens K Møller, Skejby).

Baggrund

Bakteriel meningitis (BM) er en akut og yderst alvorlig sygdom med en betydelig dødelighed (10-30 %) og med invaliderende senfølger hos en del af de overlevende patienter¹⁻³. Nylige danske undersøgelser har påvist at den rekommanderede antibiotiske initialbehandling varierer både mellem og inden for de enkelte amter i Danmark⁴. Medvirkende hertil er sandsynligvis den manglende evidens for de aktuelle behandlingsregimer på baggrund af inkomplette anmeldelser, idet anmeldelsesfrekvens synes at afhænge af de enkelte bakteriearter⁵. Der er således usikkerhed om den nøjagtige fordeling af det bakterielle spektrum af BM⁵. Da laboratoriedata fra KMA antageligt er et mere komplet udgangsmateriale (end Landspatientregisteret alene⁵) med henblik på at registrere alle dyrkningsverificerede tilfælde af BM, har vi valgt fortsat at benytte KMA-databaserne som udgangspunkt for DBMG undersøgelserne.

Materiale og Metoder

I august 2002 blev alle danske KMA'er tilbudt deltagelse i DBMG-samarbejdet med det hovedformål at registrere bakteriologisk ætiologi samt antibiotika-følsomhed af bakterier forårsagende bakteriel meningitis. Fra 2003 deltog alle KMA'er, hvorved DBMG-registreringen blev landsdækkende. Spinalvæske, der i aften- og nattetimerne er sendt til KMA i et andet amt, er helt overvejende opgjort under den modtagende KMA. PCR positive prøver er inkluderet i materialet siden 2007.

Fra 2008 er supplerende data fra Epidemiologisk Afdeling, SSI indgået i rapporten, hvilket tillige inkluderer resultater specifikt vedrørende meningokok meningitis.

Tuberkuløs meningitis og *Borrelia* meningitis blev ikke inkluderet i DBMG undersøgelsen. Retsmedicinske prøver blev ligeledes ekskluderet. De rapporterede data bestod af følgende:

patientidentifikation; spinalvæske mikroskopi- og dyrkningsfund; evt. samtidige bloddyrkningsfund; antibiotika-følsomhed; tidspunkter for prøvetagning og efterfølgende modtagelse i KMA regi; biokemiske data for spinalvæsken når disse forelå; den klinisk mikrobiologiske vurdering af fundene. Neurokirurgiske patientprøver er ikke medtaget i undersøgelsen, da patienter med dræn, shunts og postoperative komplicerede forhold med mulig ventriculitis afviger fra andre patienter med bakteriel meningitis, hvad angår fortolkning af fund, det forventede ætiologiske spektrum samt prognose.

DBMG

DBMG består af DBMG-styregruppen samt en lægelig deltager fra hver af de medvirkende KMA. Seks medicinstuderende har været tilknyttet DBMG i forbindelse med gennemførelse af deres udvidede obligatoriske selvstændige valgfrie opgaver (OSVAL-2).

De DBMG-tilknyttede læger

Fra de enkelte KMA deltog i 2008 *XiaoHui Nielsen*, KMA-Rigshospitalet (**RH**), *Jens J. Christensen*, ABMP, Statens Serum Institut (**SSI**), *Jenny Dahl Knudsen*, KMA-Hvidovre Hospital (**HH**), *Jette Bangsborg*, KMA- Herlev Hospital (**Herlev**), *Brita Bruun* KMA-Hillerød Sygehus (**Hillerød**), *Henrik Friis* KMA-Slagelse Sygehus (**Slagelse**), *Ram Dessau* KMA-Næstved Sygehus (**Næstved**), *Hanne Holt* KMA-Fyns Amt (**Odense**), *Poul Kjældgaard* KMA-Sønderborg Sygehus (**Sønderborg**), *Kjeld Truberg Jensen* KMA-Sydvestjysk Sygehus i Esbjerg (**Esbjerg**), *Per Schouenborg* KMA-Vejle Sygehus (**Vejle**), *Jørgen Prag* KMA-Viborg Sygehus (**Viborg**), *Jens K. Møller* KMA-Skejby Sygehus (**Århus**), *Helga Schumacher* KMA-Herning Sygehus (**Herning**), *Henrik C. Schønheyder* KMA-Aalborg Sygehus (**Aalborg**). Rasmus Køster-Rasmussen, Hvidovre Hospital; André Korshin, Rigshospitalet (begge klinisk arbejdende; også med udvidede DBMG data); *Gry St-Martin*, Epidemiologisk Afdeling, **SSI**.

DBMG-Styregruppen

Koordinator og initiativtager ovl. *Christian N. Meyer*, Medicinsk afd., Roskilde Sygehus ovl.dr.med. *Jens Jørgen Christensen*, ABMP, SSI ovl.dr.med. *Jette Bangsborg* KMA Herlev Hospital, prof.ovl.dr.med. *Niels Høiby* KMA Rigshospitalet, ovl.dr.med. *Jenny Dahl Knudsen* KMA Hvidovre Hospital, afdelingschef, dr.med. *Kåre Mølbak* Epidemiologisk Afd. Statens Serum Institut, res. *Xiao Hui Nielsen* KMA Rigshospitalet. prof.ovl.dr.med. *Henrik C. Schønheyder* KMA Aalborg Sygehus ovl.dr.med. *Jens K. Møller* KMA Skejby Sygehus Fra Dansk Selskab for Infektionsmedicin (DSI): ovl. *Thomas Benfield*, 1.res. *Iben Ørsted*. Ledende ovl. *Johan Kjærgaard* HS Enhed for Klinisk Kvalitet BBH, Kompetancecenter for Kliniske Databaser, Region Øst er associeret til DBMG.

Godkendelser og anmeldelse

Projektet er anmeldt til Datatilsynet og godkendt d.8.7.2002 med Christian Meyer som dataansvarlig. Informationer om projektet er tilgængelige på hjemmesiden www.Datatilsynet.dk under jr.nr. 2007-41-1550 (oprindeligt jr.nr. 2002-41-2172). I DBMG-arbejdet er der ikke tale om lægemiddelafprøvning, patientintervention eller anden patientbehandling, hvorfor ansøgning om godkendelse i Videnskabetiske Komité ikke var relevant.

Resultater

Data for dyrkningsverificeret bakteriel meningitis (BM) blev samlet for år 2008 fra alle danske KMA'er med fund af 144 dyrkningspositive tilfælde hos 5,42 mio. indbyggere (pr. 1.1.2006) sammenlignet med 199 tilfælde i 2007 (168 tilfælde i år 2006).

Ætiologi

Fordelingen af verificeret bakteriel ætiologi på den enkelte KMA fremgår af *Tabel 1*. Fem CSV-prøver var sterile (3 KMA Hillerød, 1 KMA Vejle, 1 KMA Aalborg) hos patienter med et klinisk billede foreneligt med BM. Heraf 3 med positiv bloddyrkning; to havde alene positiv mikroskopi. Alle bakteriearter fundet i årene 2003-2008 er anført i *Figur 1* og mere detaljeret i *Tabel 2*.

Tabel 1. Bakteriel ætiologi for BM i 2008, opført efter KMA med befolkningsunderlag ifølge Danmarks Statistik (www.dst.dk) eksklusive neurokirurgiske prøver fra hjerneventrikelvæsker og dræn.

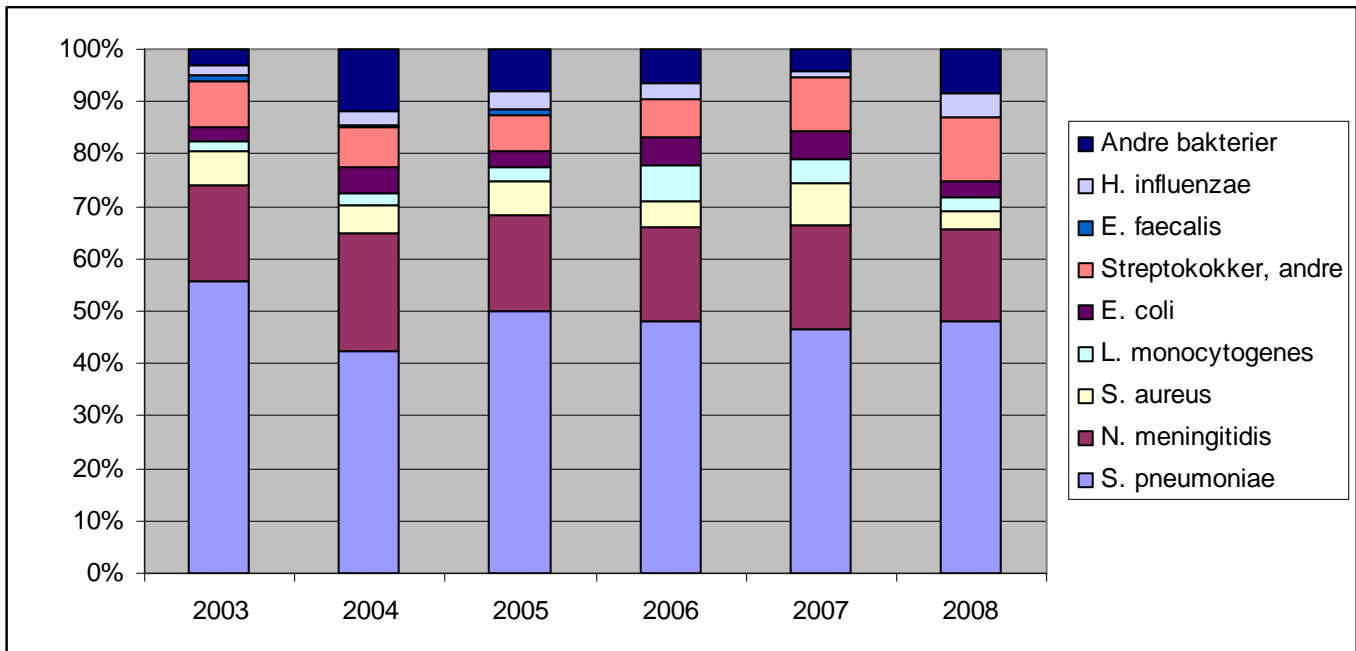
(KMA:) 2008	S. pneu.	N. men.	S. aur.	L. mon.	E. coli	H. infl.	andre strep	nh strept	andre G-neg	andre	Ialt ¹	£neg. Csv	Befolkn. x1000
RH [§]	4						1			2	7		593*
Hvidovre	7	1					2			1	11		*
Herlev	8	1								1	10		619*
SSI	8	1					1				10		285*
Hillerød	4	1				2	2			1	10		379
Næst/Sla	14	5					1				20		570
Odense	1	1				1	2			1	6		478
Sønderb						1					1		252
Esbjerg	1	1			1			2			5		224
Viborg	1	1					1	1			4		235
Vejle	5	2	3	1		2		1			14		361
Herning	1	4	2	1	1						9		275
Århus	8	3		1	1		3		1	2	19		661
Aalborg	7	5		1	1	1	1			2	18		495
DK i alt	69	26	5	4	4	7	14	4	1	10	144		5427

Københavns og Frederiksberg Kommuner "befolkning" samt Hvidovre Hospitals optageområde er optalt samlet under "RH". KMA Hvidovre undersøger også prøver fra Bornholms Amt. Optageområder svarer omtrent til de fhv. amter.

** Omfatter Roskilde Amt. £: Ved "neg CSV dyrkning" fandtes CSV-biokemi forenelig med BM, og ofte PCR positive.

§: 1stk S.pneum og 1 stk "andre strep" er initialt modtaget på anden KMA og indgår derfor ikke under RH.

S. pneu.= *S. pneumoniae*, N. men.= *N. meningitidis*, S. aur.= *S. aureus*, L. mon.= *L. monocytogenes*, H. infl.= *H. influenzae*, "andre strep" = non-pneumoniae streptokokker

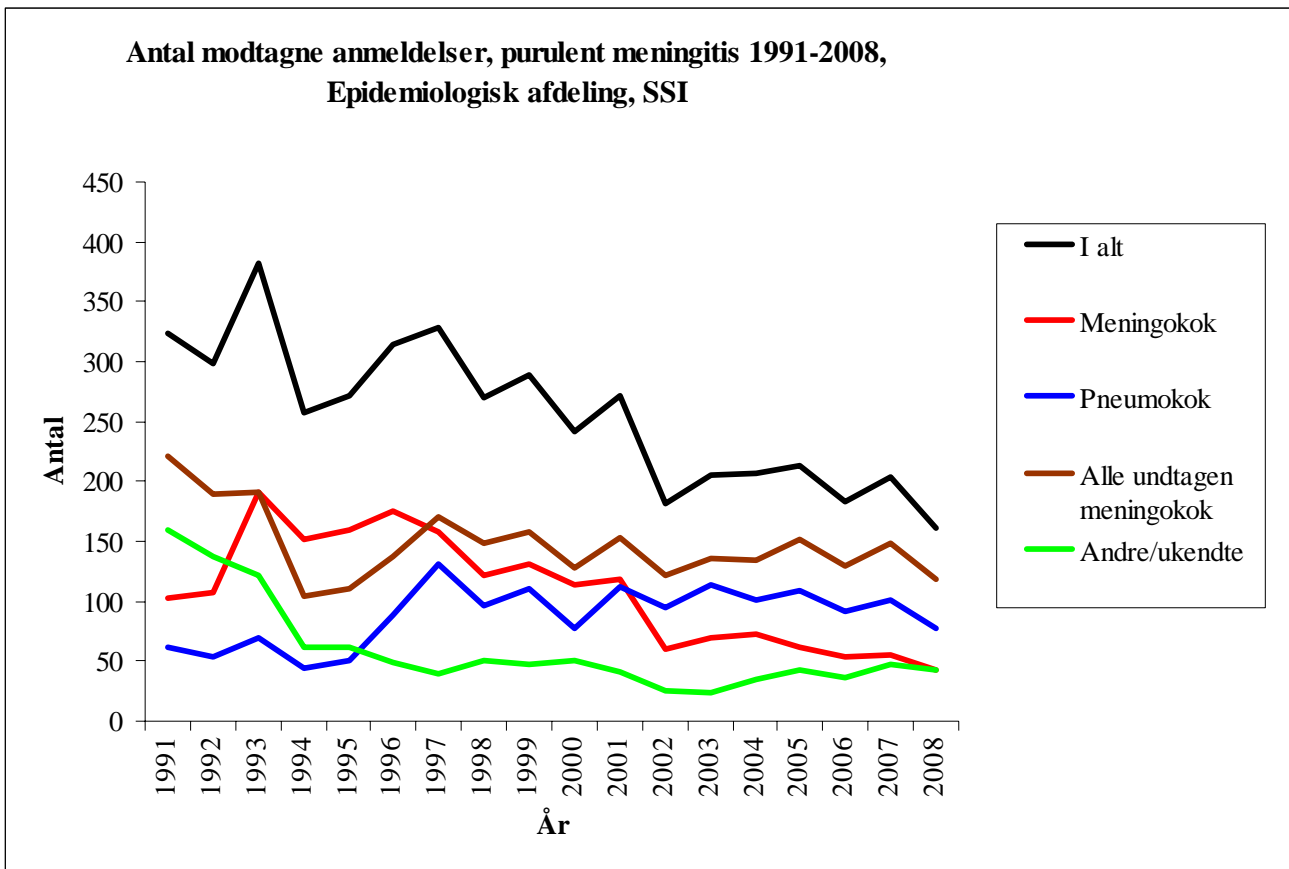
Figur 1: Den relative fordeling af bakteriel ætiologi i DBMG 2003-2008.**Tabel EPI-1:** Ætiologi og aldersincidens af anmeldte tilfælde af purulent meningitis i 2008 til SSI

Alder	S. pneu	N. men	S. aur	L. mon	E. coli	H. infl	andre strep	andre G-neg	ukendt	I alt	Incidens pr 100.000
0	7	8			1	1	8			25	38,4
1-5	5	11				1			4	21	6,4
6-10		7								7	2,1
11-15	1	2	1						1	5	1,4
16-20		7							3	10	3,0
21-30		2		1					4	7	1,1
31-40	7								2	9	1,2
41-50	10					2			1	13	1,6
51-60	12	1			1		1		1	16	2,2
61-70	20	1				1	2		2	26	4,2
71+	15	3				2	1	1		22	4,0
2008	77	42	1	1	2	7	12	1	18	161	2,9
2007	101	55	2	7	1	2	15	0	24	207	3,8

Tabel 2. Det bakterielle spektrum af dyrkningsverificeret meningitis i Danmark i 2004-2008 i DBMG (KMA regi) sammenholdt med anmeldte tilfælde til Epidemiologisk Afd., SSI*.

	DBMG						SSI*					
	2004	2005	2006	2007	2008	%	2004	2005	2006	2007	2008	%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	104	100	81	93	69	47,9	101	109	92	101	77	47,8
<i>Neisseria meningitidis</i>	56	37	30	39	26	18,1	72	62	54	55	42	26,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	13	13	8	16	5	3,5		3		2	1	0,6
<i>Listeria monocytogenes</i>	5	5	12	9	4	2,8	4	3	10	7	1	0,6
<i>Escherichia coli</i>	13	6	9	11	4	2,8	3	3		1	2	1,2
<i>Haemophilus influenzae</i>	7	7	5	3	7	4,9	4	5	4	2	7	4,3
Andre streptokokker							4	2		15	12	7,5
β-hæm gr.A streptokokker	1	3	2	3	2	1,4		4	2			
β-hæm gr.C streptokokker	1				1	0,7						
β-hæm gr.D/G streptokokker			1	2	1	0,7			2			
β-hæm gr.B streptokokker	10	9	7	8	9	6,3		5	6			
<i>Streptococcus anginosus</i>	3			1								
<i>Streptococcus intermedius</i>	1				1	0,7						
Non-hæm streptokokker	1	2	1	2	2	1,4						
<i>Streptococcus oralis</i> (nhs)				1	1	0,7						
<i>Streptococcus sanguinis</i> (nhs)			1									
<i>Streptococcus salivarius</i> (nhs)				2	1	0,7						
<i>Streptococcus mitis</i> (nhs)	1			1								
<i>Micrococcus</i> spp	1			1								
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>		1										
<i>Staphylococcus capitis</i>		1										
Koag. neg. stafylokopper	14	2	2	2	2	1,4						
<i>Corynebacterium</i> spp	2				1	0,7						
<i>Bacillus cereus</i>												
<i>Actinomyces israelii</i>	1						1					
<i>Stomatococcus mucilaginosus</i>												
<i>Moraxella catarrhalis</i>		1										
<i>Enterococcus</i> spp	1	2		1	3	2,1		1				
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>		1										
<i>Citrobacter freundii</i>		1	1									
<i>Haemophilus paraphrophilus</i>		1										
<i>Pasteurella</i> spp	2						2					
<i>Morganella morganii</i>			1									
<i>Enterobacter cloacae</i>		1										
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	3	2				1		2			
<i>Klebsiella oxytoca</i>		1			1	0,7						
<i>Capnocytophaga canimorsus</i>			1		2	1,4						
<i>Acinetobacter</i> spp												
<i>Pseudomonas</i> spp	3	1	1	1			1					
<i>Bacteroides fragilis</i>		1										
<i>Bacteroides</i> spp	1		2									
<i>Propionibacterium</i> spp	4											
<i>Clostridium baratii</i>		1										
<i>Mycoplasma</i>				1								
Ukendt							14	16	11	24	18	11,2
"anden"			1	2	2	1,4					1	0,6
I alt	246	200	168	199	144	100,0	207	213	183	207	161	100,0

* ref. 6. Inkluderer også tilfælde diagnosticeret ved serologi, MAT, PCR eller forenelig klinik uden positiv CSV-dyrkning.

Figur EPI-1: Ætiologi og antal af anmeldte tilfælde af purulent meningitis 1991-2008.**Tabel EPI-2:** Diagnosemetode og aldersincidens, anmeldte tilfælde af *meningokok*-meningitis 2008

Alder (år)	Dyrkning, grp B	Dyrkning, grp C	PCR, grp B	MAT	Mikroskopi	Klinisk	I alt	Incidens pr 100.000
<1	7	0	0	0	0	1	8	12,3
1-2	5	2	0	1	0	0	8	6,1
3-6	4	0	0	1	0	0	5	1,9
7-13	2	3	0	0	0	1	6	1,2
14-17	2	2	1	0	0	0	5	1,8
18-29	3	0	0	0	1	1	5	0,7
40+	2	3	0	0	0	0	5	0,2
I alt	25	10	1	2	1	3	42	0,8

Kommentarer:

Hvert tilfælde er kun talt 1 gang. Hvis en patient er positiv i både dyrkning og PCR, er det registreret som dyrkning PCR- MAT- mikroskopi- og kliniske tilfælde i tabellen er således negative ved dyrkning (eller dyrkning er ikke udført)

Mikroskopi

Der fandtes delvist diskrepans mellem mikroskopi og det efterfølgende dyrkningsfund for en enkelt af episoderne (mikro: enkelte Gram negative kokker; vækst af *H. influenzae*).

Antibiotikafølsomhed

Af 69 undersøgte *S. pneumoniae* isolater var 66 fuldt følsomme for penicillin, mens 3 isolater fandtes intermediært følsomme. Alle 26 undersøgte *N. meningitidis* isolater var fuldt følsomme for penicillin ligesom undersøgte isolater fandtes fuldt følsomme for ciprofloxacin (n=16). Alle 4 *L. monocytogenes* isolater fandtes fuldt følsomme for ampicillin ligesom undersøgte isolat(er) fandtes følsomme for gentamycin (n=1) og meropenem (n=1). Af de 7 *H. influenzae* isolater var 5 følsomme for ampicillin og alle fuldt følsomme for ceftriaxon; resistensmekanisme var uoplyst.

De fundne *S. aureus* isolater (n=5) fandtes alle resistente for penicillin, men følsomme for dicloxacillin, cefuroxim og gentamycin. Af de 4 *E. coli* isolater var 2 følsomme og 2 resistente for ampicillin, mens alle var følsomme for cefuroxim, gentamycin og ceftriaxon/cefotaxim

Anmeldte tilfælde til Statens Serum Institut

Sammenligning med Epidemiologisk Afdeling, SSI's opgørelse (Tabel 2) viser fortsat en inkomplet anmeldelse for især *S. aureus* og *E. coli*. Antallet af SSI anmeldte meningokok- og pneumokok-episoder overstiger det DBMG registrerede, da DBMG kun rapporterer de mikroskopi- eller dyrkningspositive meningitis patienter. Således er de tilfældene hvor diagnosen stilles alene klinisk, ved PCR, specifikke antigen og/eller antistof detektioner ikke medtaget i DBMG (Tabel 2).

Tabel EPI-1 og Tabel EPI -2 samt Figur EPI -1 fremviser for anmeldte tilfælde af purulent meningitis henholdsvis resultaterne vedrørende aldersincidens og ætiologi, aldersincidens og diagnosemetode samt antal modtagne anmeldelser de seneste 18 år.

Der blev tidligere foretaget en sammenligning mellem de lovpligtigt anmeldte tilfælde af purulent meningitis via SSI og tilfældene af BM registreret i DBMG-databasen på individniveau for 2003⁷ (men ikke efterfølgende for 2004-2008).

Data-teknisk

De rapporterede data omfattede CSV-fund og antibiotika-sensitivitet, se *Tabel 5*. En **manuel omregistrering** af resistens data for 3 KMA (Vejle, Esbjerg og Sønderborg) var fortsat nødvendigt for at undgå betydningsfulde fejltolkninger ved den nationale monitorering.

Otte KMA benyttede MADS laboratorieinformationssystem, og 3 KMA benyttede ADBakt.

Biokemiske data forelå nu fra færre (2 stk) KMA. Et mindretal af KMA havde konkret registreret, hvorvidt **nosokomial** infektion forelå (Hvidovre, Hillerød, Aalborg), og få KMA havde anført klokkeslæt for CSV-prøvens modtagelse (SSI, Hvidovre). Færre havde fortsat ikke anført prøvetagningens **klokkeslet** (Hillerød, Herlev?, Sønderborg, Herning, Aalborg).

Vurdering om eventuel **forurening** forelå ikke fra 3 KMA (Esbjerg, Vejle, Viborg), og usikkerhed hvorvidt en vurdering var foretaget forelå for 1 KMA (Sønderborg).

Tre KMA (Hvidovre, Odense og Aalborg) angav **indlæggelses dato**.

ADBakt giver angiveligt ikke mulighed for automatiseret output fil med inklusion af **mikroskopi**-oplysning (Herlev), og dette var ej heller anført fra 2 MADS brugere (Næstved, Herning). Hverken MADS eller ADBakt har angiveligt indført parameteren **klokkeslet** for prøvemodtagelse som parameter i out-put fil/ registreres muligvis ikke lokalt. Prøvetidspunkt blev dog registreret hos mange MADS brugere.

En mindre fremtidig variation i data's format kunne lette data-bearbejdningen betydeligt og mindske fejl-mulighederne, og et ensartet databaseformat vil muliggøre en automatiseret data-overføring. Når dette er ensrettet, kunne en hyppigere data-opgørelse (1/2-årlig / kvartalsvist) være relevant.

Tabel 5. Specificeret databidrag* leveret fra den enkelte klinisk mikrobiologiske afdeling for 2008.

parameter	RH	Hvi	Herl	Hil	SSI	Næs /Sla	Od	Søn	Esb	Vejle	Hern	Vib	Århus	Aalb
System sens. ang	MADS 0123	AdB 123	AdB sir	0123	Flexilab sir	MADS 0123	0123	MADS 0-1	MADS 0-1-2	MADS 0-1-2	MADS sir	MADS 0123	MADS sir	AdB sir
Dyrkning	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Resistens	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Mikro bakt	+	+	0	+	+	0	+	+	+	+	0	+	+	+
Mikro cell	+	+	0	+	+	0	+	+	+	+	0	+	+	+
Dato prøve	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(+)
Kl. prøve	+	+	0	0	+	+	0	0	+	0	0	+	+	0
Kl.modtag	0	6/11	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Foruren[£]	(+)	+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(0)	0	0	(+)	0	+	+
Biokemi	0	(+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
Indl.dato	0	+	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	+
Nosocom.	0	+	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+

* Resistensdata var anmodet leveret i formatet "123" sv.t. SIR. Mikr = Mikroskopi. £= som automatiseret separat parameter

Publikation

DBMG årsrapporterne har hidtil været til internt brug for de enkelte KMA. En artikel med opgørelse for 2002/2003 data er publiceret i Ugeskrift for Læger.⁷ En poster vedrørende registreringer i KMA-noterne af risikofaktorer, lokalitet for erhvervsen, og biokemiske fund blev præsenteret på ECCMID-2005, og et foredrag vedrørende klinisk behandling og outcome blev præsenteret på ECCMID-2007. En artikel vedrørende steroid behandling er publiceret i Scandinavian Journal of Infectious Diseases⁸, og én vedrørende outcome ved BM og antibiotika-delay er publiceret i Journal of Infection.⁹ Seks OSVAL-2 studerende har afsluttet deres opgaver med et godt resultat.

Diskussion

Hver KMA diagnosticerede på årsbasis relativt få patienter med BM (1-20 stk.), hvilket forklarer den betydelige variation i de regionale fund af de forskellige bakteriearter. I år 2008 bemærkes en fortsat generel reduktion i antallet af BM episoder, der kan tilskrives et fald i *S. pneumoniae* (efter iværksat vaccinationsprogram), meningokokker og flere andre bakterier af nogenlunde samme procentuelle størrelse. Talmæssigt er faldet størst for pneumokokker.

I de seneste 6 år har DBMG samarbejdet været landsdækkende med mikrobiologiske data. I dette års DBMG-rapport rettes igen opmærksomheden mod resistensforholdene for pneumokokker, *H. influenzae* og *E. coli*. Tallene kan være udtryk for en stigende forekomst af resistens, hvilket understreger vigtigheden af fortsat national overvågning af BM.

Penicillin monoterapi er i Danmark anbefalet behandling af meningokok- og pneumokok meningitis, såfremt fuld følsomhed for penicillin foreligger. I 2008 fandtes hos 3 af 69 *S. pneumoniae* isolater nedsat følsomme for penicillin, hvilket svarer til en uændret lav hyppighed i forhold til foregående år (i 2007 2%; i 2006 var 1% højresistent og 3% nedsat følsomme; i 2005 hhv. 2% og 4%; i 2004 ingen;

i 2003 var 2% nedsat følsomme). Da penicillinresistensen for invasive stammer i blod tidligere har været tilsvarende (2-4% i følge EARSS, www.earss.rivm.nl) bør dette område overvåges tidsnært. En fremtidig behandlingsrekommendation bør tage hensyn til alder, co-morbiditet, rejseaktivitet og andre betydende risikofaktorer i lighed med de hollandske retningslinier. Den landsdækkende registrering i DBMG regi kan bidrage løbende til evidensgrundlaget for sådanne nationale behandlingsrekommendationer.

Det er nyligt konstateret, at der i Danmark var varierende rekommandationer for empirisk behandling ved mistænkt BM mellem en række adspurgte afdelinger⁴. "Kitelbogen-2009", efterfølgeren til Lægeforeningens Medicinfortegnelse, www.medicin.dk angiver nu i deres antibiotika-anbefalinger kombinationsbehandling med ceftriaxon og et penicillin (til patienter > 2 måneder), forudgået af dexamethason administration.

Resistens eller nedsat følsomhed for penicillin hos *N. meningitidis* har været bemærket i andre lande, og ved overvågning på SSI har der tidligere været tendens til øgning i antal isolater med let øgede MIC værdier (<http://www.ssi.dk/graphics/dk/nyheder/mikrobionyt/nm67.pdf>), men det er fortsat uafklaret, om dette har nogen praktisk klinisk betydning i Danmark. I 2008 fandtes ingen isolater med nedsat penicillin følsomhed.

De 4 undersøgte *E.coli* isolater var følsomme for cefalosporiner. Alle *L. monocytogenes* (n=4) isolater fandtes følsomme for ampicillin og de af stammerne der blev undersøgt for følsomhed for gentamycin og meropenem fandtes ligeledes fuldt følsomme. Fem af de 7 undersøgte *H. influenzae* isolater fandtes følsomme for ampicillin, og alle isolater fandtes følsomme for ceftriaxon.

Sammenligninger og beregninger vedrørende lovpligtig anmeldelse af BM blev ikke behandlet på individ niveau for SSI 2008 data. Der henvises til publikationen i Ugeskriftet vedrørende 2002 og 2003 data⁷. Herfra kan sammenfattende nævnes at blot 68% af de registrerede DBMG-tilfælde var anmeldt til Epidemiologisk Afdeling med en uacceptabel lav anmeldelsesfrekvens for episoder med bakterierne *S. aureus* (4% anmeldt), *E. coli* (0%), *E. faecalis* (0%) og non-*pneumoniae* streptokokker (15%); - sammenlignet med *S. pneumoniae* (86% anmeldt) og *N. meningitidis* (99%), se Figur 2. Dog bemærkes, at der også i 2008 må være en betydelig inkomplet anmeldelse af *S. aureus*, *Listeria*, non-*pneumoniae* streptokokker og *E. coli* episoder (Tabel 2).

Neurokirurgiske patienter er udeladt fra DBMG-opgørelsen (eksklusionskriterium), og det er uafklaret, hvorvidt DBMG-associerede personer eller andre har ressourcer til og planer om en nærmere undersøgelse af denne patientgruppe. Der er tidligere publiceret en regional opgørelse fra Nordjyllands Amt vedrørende *S. aureus* infektioner, overvejende i denne patientgruppe¹⁰.

Fra SSI har man i nogen tid ønsket at styrke den nationale laboratoriebaserede overvågning og at integrere denne i den kliniske overvågning. Der er nu (maj 2008) kommet en politisk og økonomisk tilsagn omkring oprettelsen af en national mikrobiologisk databank på linie med "patobanken" som på sigt kan styrke datafangst både den nationale overvågningen og til DBMG, og Epidemiologisk Afdeling, SSI (Kåre Mølbak) er involveret heri. Fra 2010 kan dette nye system formentlig være landsdækkende, og datafangst fra herfra vil være relevant. Jens Jørgen Christensen, MADS udviklere og AdBakt-udviklere kan blive involveret i drøftelser vedrørende databasesystemet, samt muligheden for at tilkoble parametre af speciel interesse for også DBMG data-sættet.

Enkelte KMA har udtrykt specifikt ønske om tilkobling af mortalitet eller andre *outcome* data, for at øge værdien af oplysningerne.

Et ønske om at synliggøre de af KMA benyttede *breakpoints* er ligeledes blevet fremført, men er endnu ikke yderligere blevet bearbejdet. Medinddragelse og diskussion af anvendte artsspecifikke *breakpoints* vil være mest relevant i DSKM regi.

Det drøftes, om det ønskes eller er realistisk med en tilkobling af henholdsvis en biologisk bank samt en klinisk prospektiv registreringsdel til databasen i regi af Dansk Selskab for Infektionsmedicin (DSI) og Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi (DSKM). Et møde med invitation til repræsentanter for DSI blev derfor afholdt 27.maj 2008. Dette har endnu ikke udmøntet sig i forskningsmæssige eller praktiske tiltag, men der arbejdes på denne mulighed (koordineret af ovl Jens K Møller, Skejby).

Ligeledes har DBMG-styregruppen overvejet at oprette en national bio-bank med CSV-prøver til metodeudviklings- og forskningsmæssige formål, og en bio-bank med isolater planlægges. Datatilsynets accept dertil foreligger per 1.4.2008. De deltagende KMA (og principielt andre) kunne få adgang til undersøgelser på bio-bank materialet ved fremsendelse af projektforslag og protokol til DBMG-styregruppen. Der planlægges ansøgt midler til opstart og til den løbende drift af bio-banken, og de praktiske og formelle omstændigheder er afklarede, vil de potentielle bidragende KMA modtage nærmere oplysninger om biobanken, patient inklusionkriterier, prøvehåndtering (i lysis-buffer og fryserør), databaseoplysninger og kvartalsvis prøveforsendelse. Biobankens endelige placering overvejes aktuelt. Tidshorizonten for opbygning af biobanken af dedikerede KMA eller muligheden for ekstern medfinansiering er ikke afklaret for nuværende.

En fremtidig benyttelse af et net-baseret klinisk database system kan muliggøre real-time feed-back; eksempelvis kunne benyttes systemet KMS (Klinisk MåleSystem, *Kompetencecenter for Kliniske Databaser*) eller andre fremtidige databasesystemer i samme regi. Det vil i givet fald kræve et EDB-mæssigt udviklingsarbejde. Der er tidligere udtrykt imødekommenhed for etablering heraf i regi af Kbh's Amt og HS med ligeværdig deltagelse af landets øvrige regioner. De økonomiske behov hertil er ikke afklarede, men udgør skønsmæssigt minimum 50.000-80.000 kr. til udviklingen det første år. Tilføjelse af yderligere (gerne prospektiv) indsamlede kliniske data fra den kliniske afdeling vil tillige være en mulighed i en relateret men separat elektronisk database og vil især have interesse vedrørende patienternes første døgn i indlæggelses-forløbene.

En regional retrospektiv undersøgelse har belyst, at der var plads til forbedringer vedrørende den kliniske håndtering ved den initiale patientdiagnostik og behandling, samt af den mikrobiologiske rådgivning^{4:5}. Derfor ønsker DBMG-styregruppen at støtte en systematisk registrering af kvalitetsindikatorer i KMA-regi:

- i) En rutinemæssig registrering af tidspunkterne for prøvetagning og prøvemodtagelse (rapporteret i KMA database-system) for CSV-prøver (som én indikator for kvaliteten af den forudgående praktiske prøvehåndtering) kan opfattes som del af patientbehandlingen.
- ii) God kvalitet i den initiale klinisk mikrobiologiske rådgivning afhænger tillige af vurderingen om infektionen er nosokomial; af opmærksomhed på specielle risikofaktorer; af en vurdering af de biokemiske parametre i CSV; samt af den tilrådede initiale behandling med antibiotika og dexametason, når relevant. Indarbejdelsen af eller benyttelsen af disse punkter kan udgøre en kvalitetsindikator i klinisk mikrobiologi.

APPENDIX: Datatekniske overvejelser i øvrigt

Datadækningen varierede mellem de enkelte KMA som anført i Tabel 5, hvor 11 KMA benyttede enten MADS eller ADBakt laboratorieinformationssystemerne. Dette kan muliggøre yderligere synkronisering af dataformat og datatype i fremtiden, hvilket DBMG-styregruppen vil anbefale.

Anvendt afrapporteringsmåde for antibiotika følsomhed varierede (5 afdelinger anvendte SIR, 1 anvendte 123, 5 anvendte 0123, 2 anvendte 012, og 1 anvendte 0-1). Ved den overordnede monitorering giver den fortsatte brug af 0-1 (Sønderborg) samt 0-1-2 (Vejle, Esbjerg) desværre principielt mulighed for central fejlregistrering og fejltolkning.

Hovedparten af KMA'er i 2008 brugte et SIR kompatibelt system (n=11), mens én KMA afveg mere markant (0-1), to i mindre grad (012). De 5 der benyttede (0123) opfattes helt som SIR kompatibelt.

Flertallet af KMA benyttede dato-formatet "ddmmyyyy", men en enkelt bruger benyttede dog "yyyymmdd" format (Herlev), og to KMA brugte forskelligt format i sin afsendelsesdato (ddmmyyyy) henholdsvis i sin modtagedato (yyyymmdd) (Næstved, Esbjerg,).

Der var i 2008 data ikke fra lokal side taget direkte stilling til, hvorvidt et positivt dyrkningsfund kunne være kontamination ved KMA i Esbjerg, Vejle og Viborg; og kun i KMA Hvidovre, Århus og Aalborg var denne mulighed anført systematisk og specificeret.

Biokemiske data var i 2008 rapporteret fra 2 KMA (Århus, Hvidovre).

Om infektionen var nosokomial var oplyst hos 3 KMA (Aalborg, Hvidovre og Hillerød).

Mikroskopifund var ikke indberettede i 2008 for enkelte KMA (Herlev, Næstved, Herning), hvilket formentlig skyldes *lokal opsætning* i ADBakt og MADS systemernes *out-put fil*, der i så fald bør tilrettes.

Opbygningen og formatet af mikroskopi-angivelserne i MADS-systemet er muligvis ikke optimalt i øjeblikket.

Reference List

1. 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.
2. Hussein AS, Shafran SD. Acute bacterial meningitis in adults. A 12-year review. *Medicine (Baltimore)* 2000;**79**:360-8.
3. Sigurdardottir B, Bjornsson OM, Jonsdottir KE, Erlendsdottir H, Gudmundsson S. Acute bacterial meningitis in adults. A 20-year overview. *Arch.Intern.Med.* 1997;**157**:425-30.
4. Meyer CN. Antibiotisk initialbehandling ved purulent meningitis hos voksne. *Ugeskr.Laeger* 2003;**165**:34-7.
5. Meyer CN, Samuelsson IS, Galle M, Bangsborg JM. Adult bacterial meningitis. Aetiology, penicillin susceptibility, risk factors, prognostic factors, and guidelines for empirical antibiotic treatment. *Clin Microbiol Infect* 2004;**10**:709-17.
6. Christiansen, A. H. and Samuelsson, I. S. Purulent meningitis 2003. EPI-NYT (uge 36). 2004.
Ref Type: Magazine Article
7. Meyer CN, Schønheyder HC, Bangsborg J, Nielsen XC, Møller JK, Mølbak K *et al.* Bakteriel meningitis i Danmark 2002 og 2003. Landsdækkende registrering baseret på laboratoriedata. *Ugeskr Laeger* 2007;**169**:503-6.
8. Korshin A, Koster-Rasmussen R, Meyer CN. Adjunctive steroid treatment: local guidelines and patient outcome in adult bacterial meningitis. *Scand.J.Infect.Dis.* 2007;**39**:963-8.
9. Koster-Rasmussen R, Korshin A, Meyer CN. Antibiotic treatment delay and outcome in acute bacterial meningitis. *J.Infect.* 2008;**57**:449-54.
10. Norgaard M, Gudmundsdottir G, Larsen CS, Schonheyder HC. Staphylococcus aureus meningitis: experience with cefuroxime treatment during a 16 year period in a Danish region. *Scand J Infect Dis* 2003;**35**:311-4.