

**Revision av inf.-läkarföreningens  
Vårdprogram för bakteriella CNS-  
infektioner (vuxna)  
Spec.: Initial handläggning av akut  
bakteriell meningit**

April 2010

Martin Glimåker

## **Deltagare**

Arbetsgruppen består av följande 7 infektionsläkare:

- **Jonas Bläckberg, Lund Universitetssjukhus**
- **Magnus Brink, Östra Sjukhuset, Göteborg**
- **Mats Ericsson, Umeå Universitetssjukhus – Akademiska sjukhuset Uppsala**
- **Martin Glimåker, Karolinska Universitetssjukhuset-Solna (ordförande)**
- **Bibi Johansson, Karolinska Universitetssjukhuset – Huddinge**
- **Lars Lindquist, Karolinska Universitetssjukhuset – Huddinge**
- **Jan Sjölin, Akademiska Sjukhuset, Uppsala**

# Akut bakteriell meningit (ABM)

**Mortalitet:** Totalt 10-30 %  
Koma 35-50 %

Inklämning/cerebral ischemi är dominerande dödsorsak

Ibland fulminant förlopp – snabbt sjunkande medv.-grad till koma och död pga inklämning inom 24-72 h.

Initialt oklar klinisk bild:

30-50% klassisk triad (feber+huvudvärk+nackstel)

90-95% minst 2 av följande symtom:

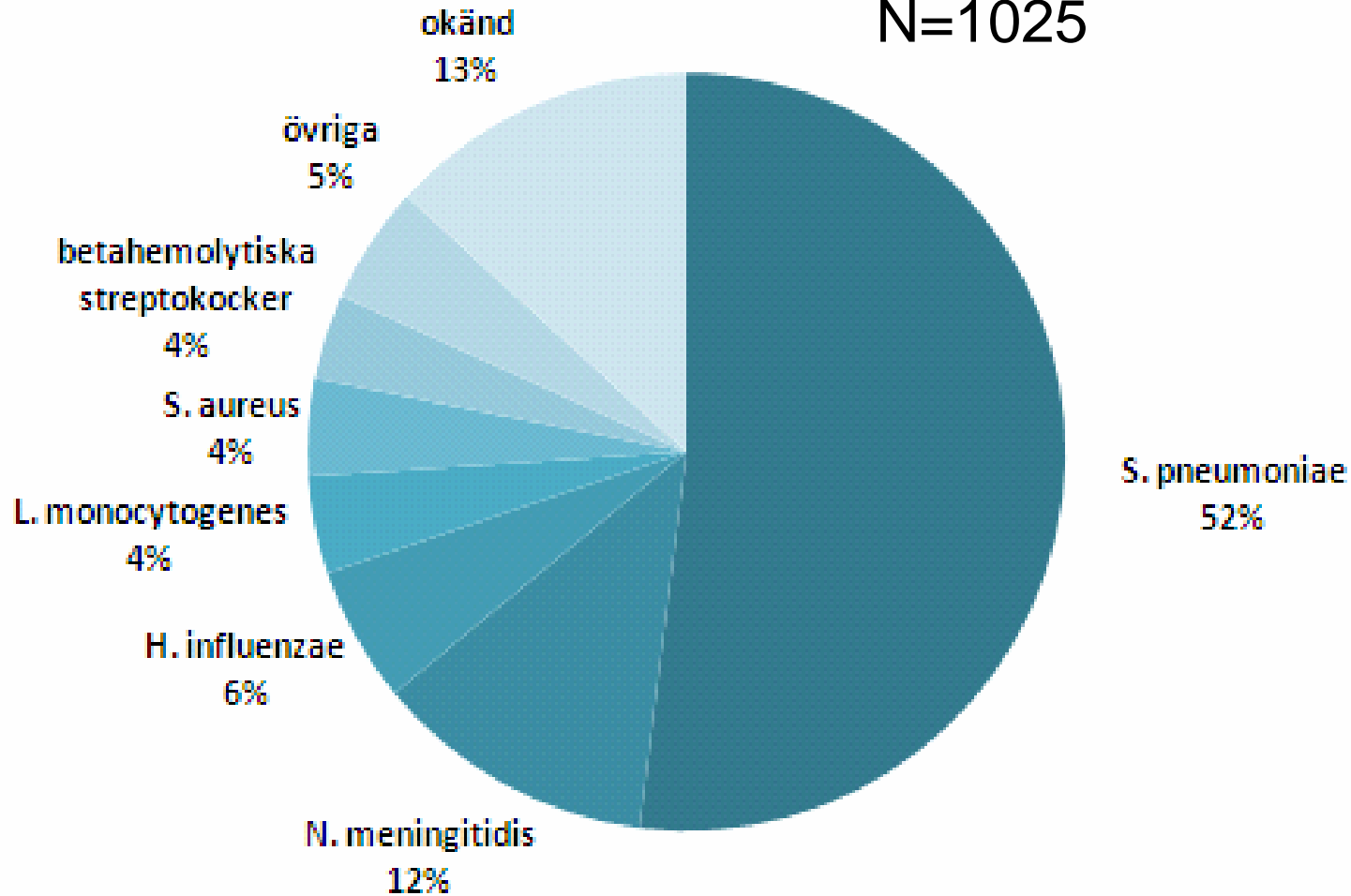
feber, huvudvärk, nackstelhet, påv vakenhet

Diagnos endast via LP

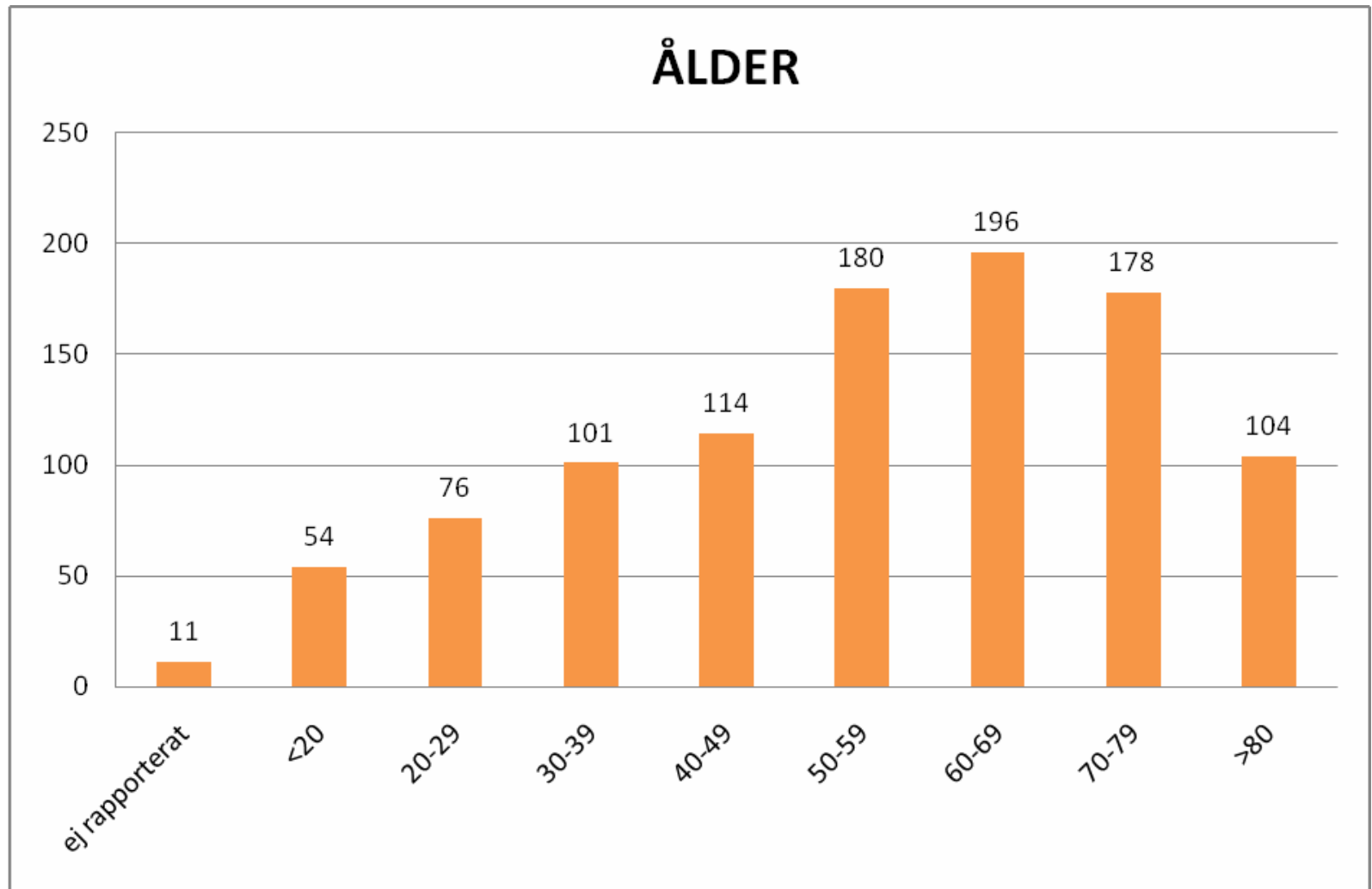
Inom några minuter – utseende (grumlig/klar) + tryck  
timmar – kem.lab.-analyser  
dagar – odling/PCR

## ETIOLOGI

ABM 1994-2007 i Sv.  
N=1025



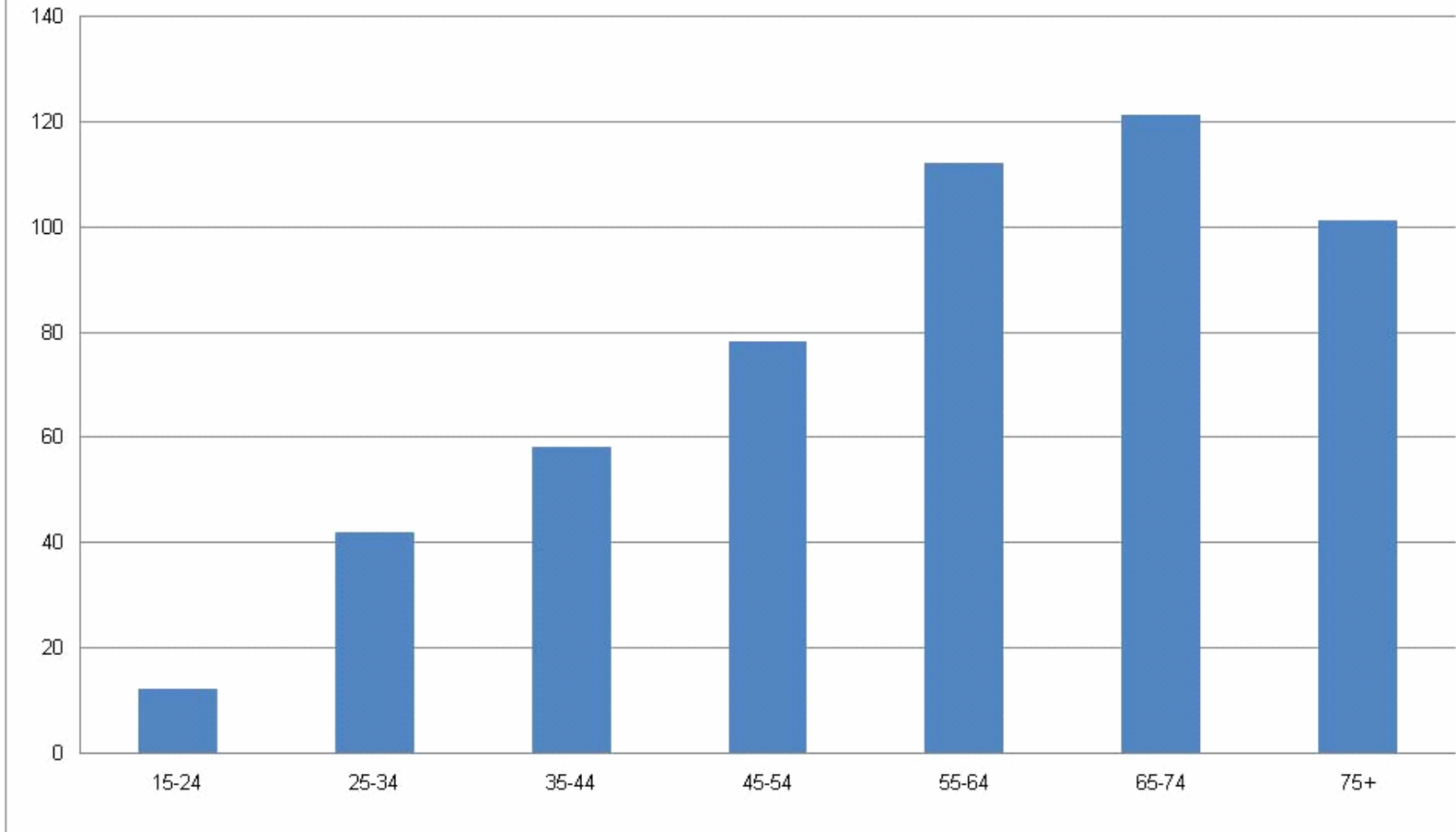
B Johansson, Inf.-läkarföreningens kval.-register



ABM 1994-2007 i Sv. N=1025

B Johansson, Inf.-läkarföreningens kval.-register

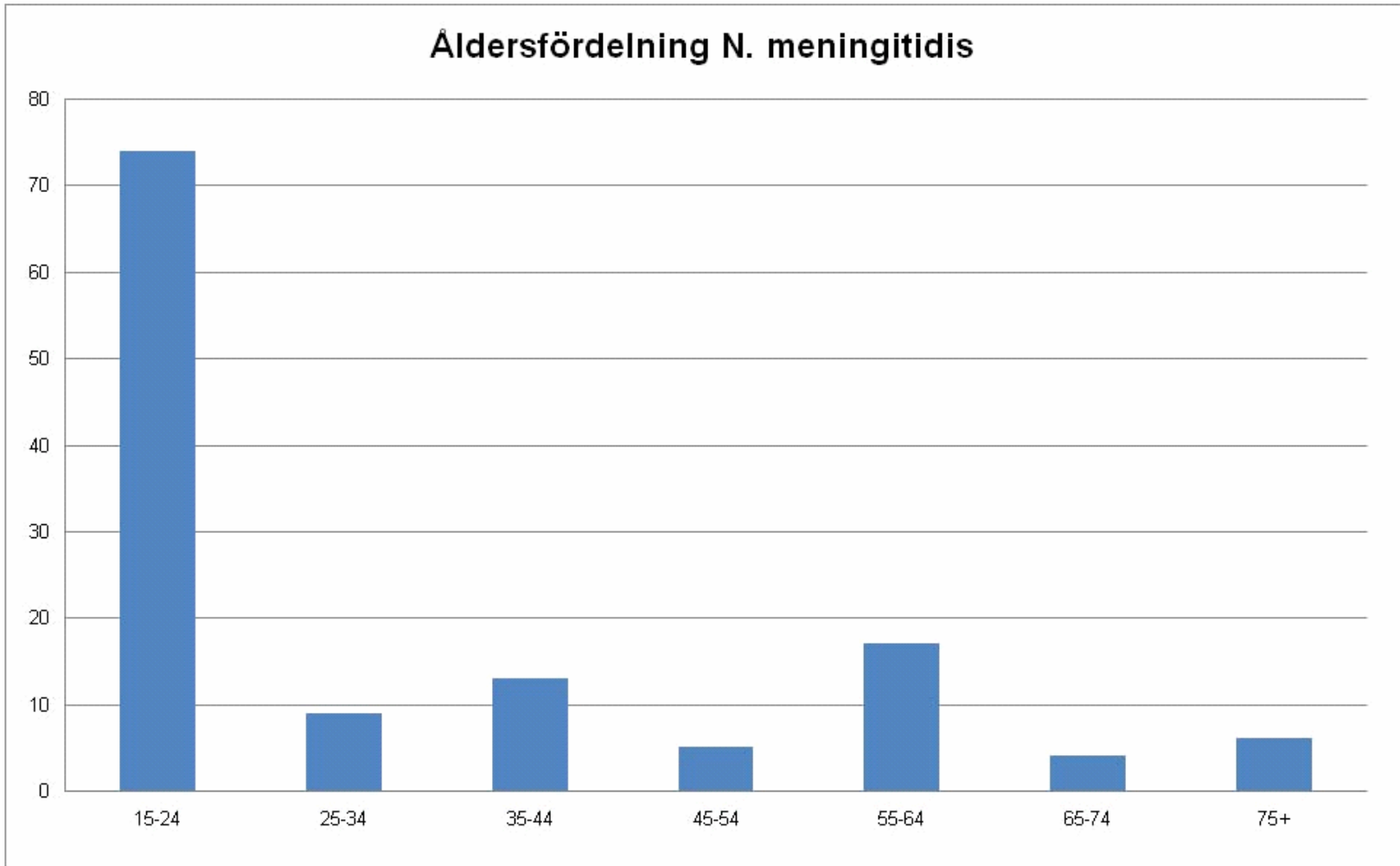
### Åldersfördelning *S. pneumoniae*



ABM 1994-2007 i Sv. N=1025

B Johansson, Inf.-läkarföreningens kval.-register

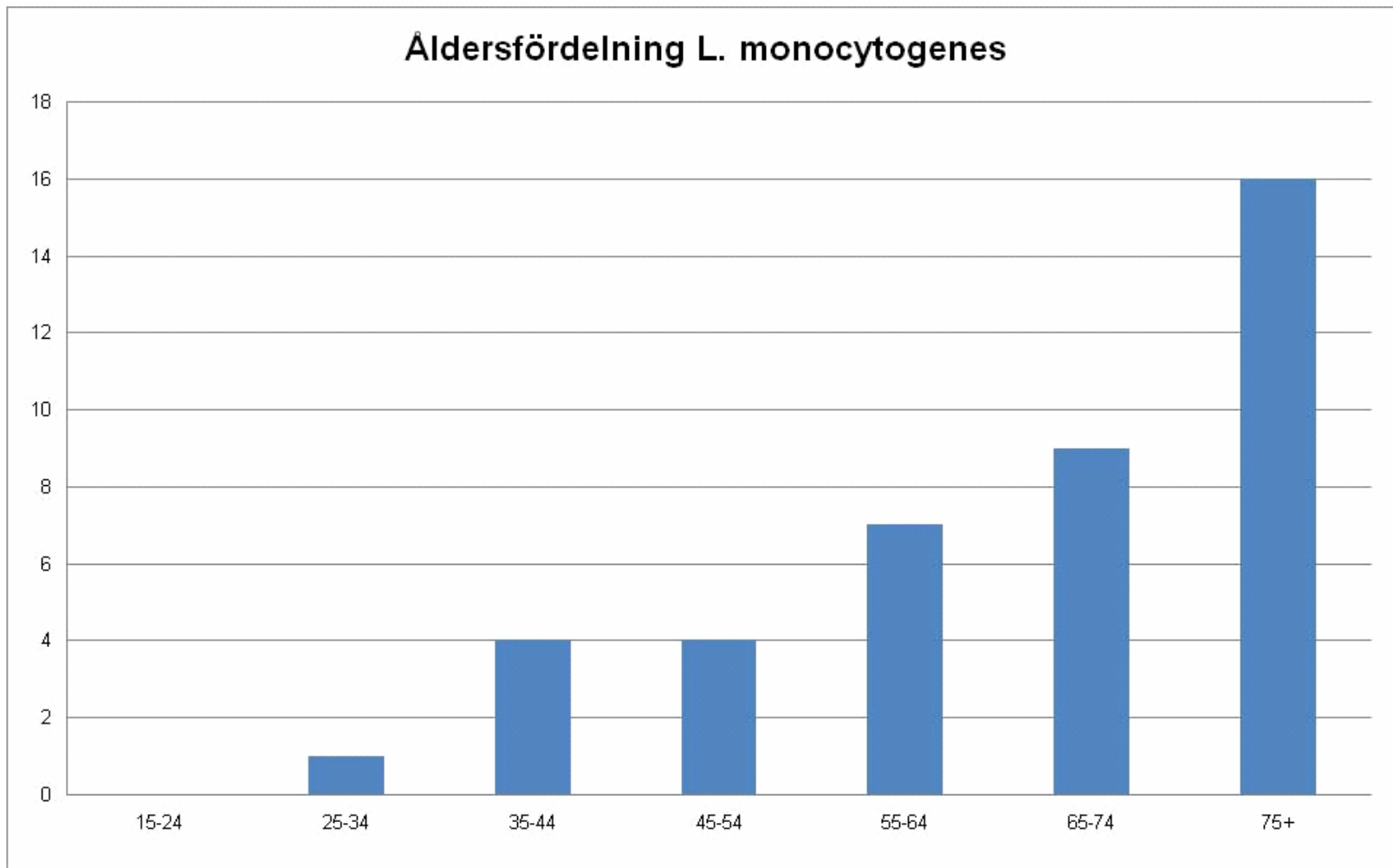
### Åldersfördelning N. meningitidis



ABM 1994-2007 i Sv. N=1025

B Johansson, Inf.-läkarföreningens kval.-register

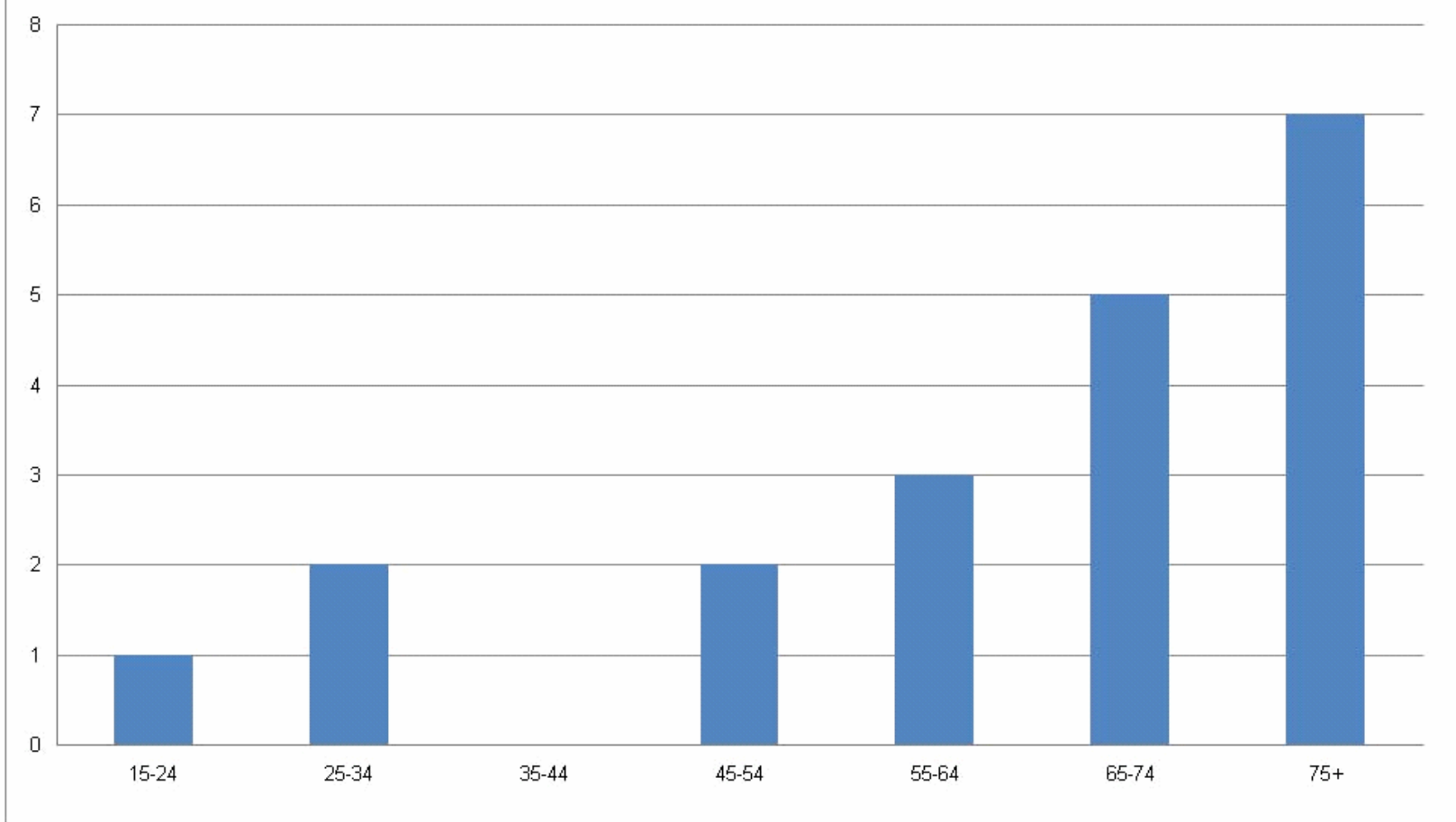
## Åldersfördelning *L. monocytogenes*



ABM 1994-2007 i Sv. N=1025

B Johansson, Inf.-läkarföreningens kval.-register

## Åldersfördelning gramnegativa tarmbakterier



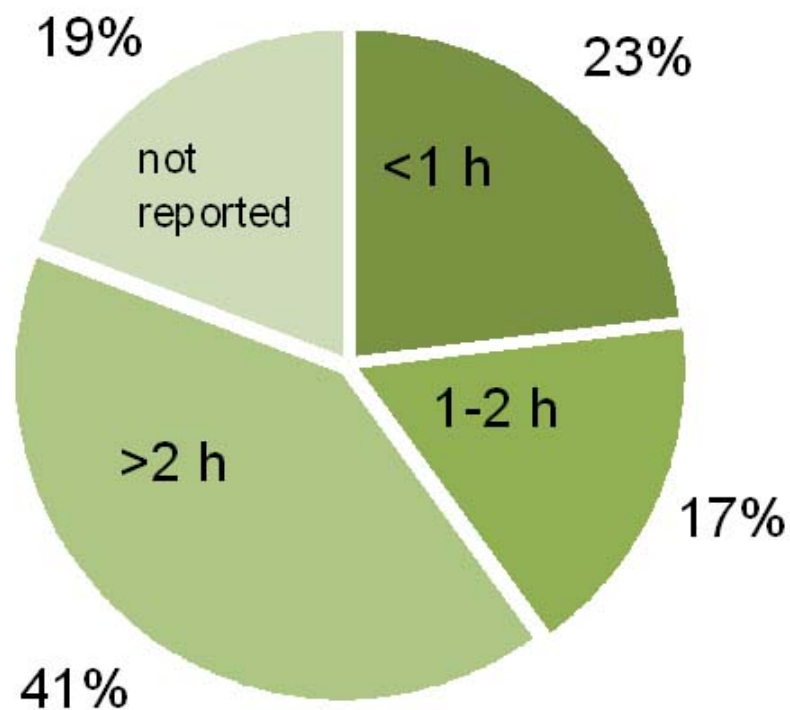
ABM 1994-2007 i Sv. N=1025

B Johansson, Inf.-läkarföreningens kval.-register

# Tid till insättande av adekvat antibiotikabehandling hos svenska vuxna med bakteriell meningit

1994-2007, N=1025

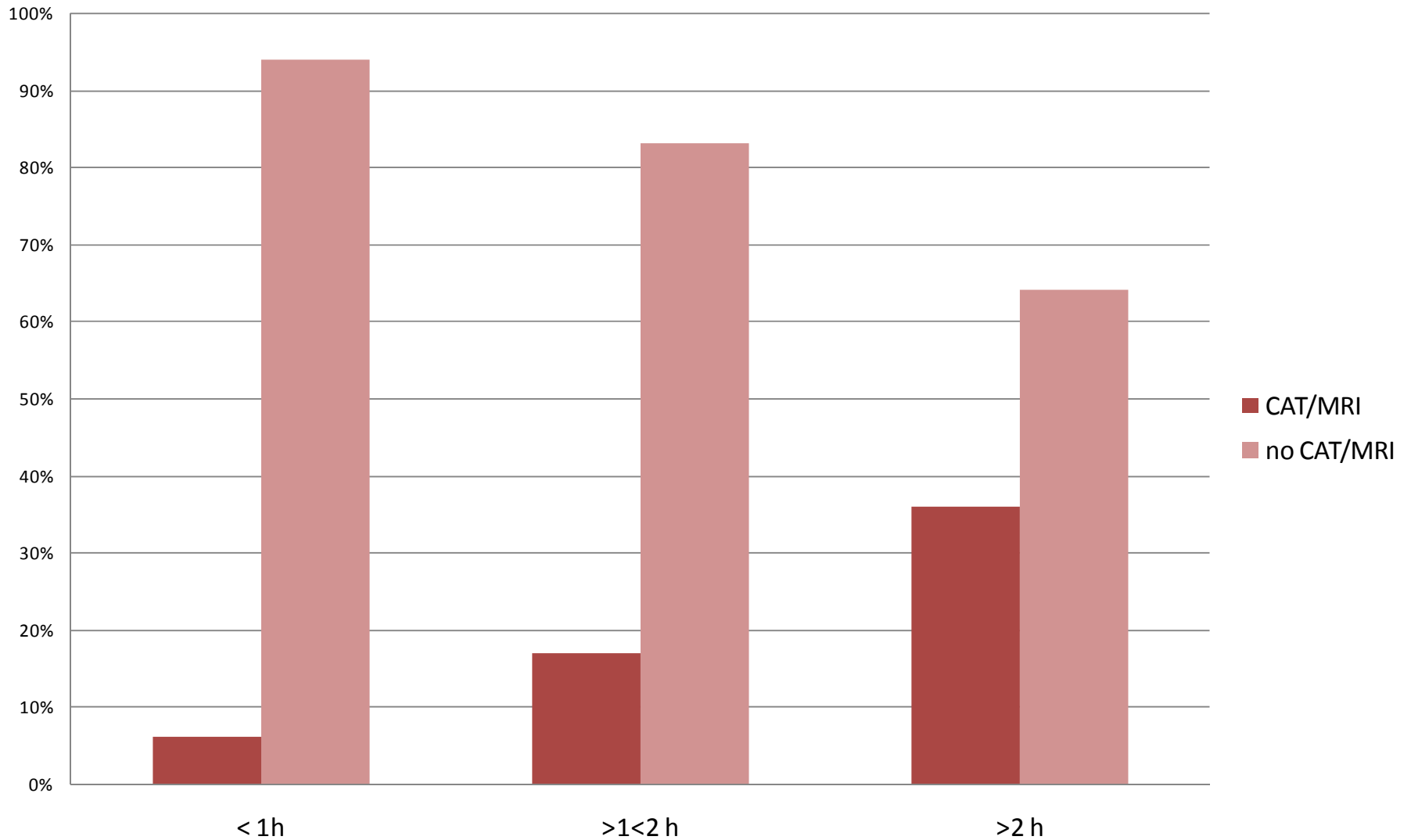
B Johansson, Inf.-läkarföreningens kval.-register



ABM 1994-2007, N=1025

B Johansson, Inf.-läkarföreningens kval.-register

### TREATMENT DELAY IN RELATION TO CAT/MRI



# Rädsla att utföra LP hos svårt sjuka patienter

## Påstådd risk för LP-orsakad inklämning

### Fallrapporter (Joffe 2007);

Totalt ~120 fall med försämring vid LP

- Drygt 85% barn
- Ev kausalsamband tolkade i efterhand (review-artiklar)
- Status ofta ej noterat innan LP. Många med koma?
- Osäkra tidssamband
  - 11% före LP
  - 37% <3 h från LP?
- Inklämning dåligt definierat, få verifierade via obduktion/radiologi
- Kortison med första antibiotikadosen inte givet
  - Antibiotikaorsakad bakterielys – cytokinpåslag - inflammation - högt ICP - risk för inklämning och död (Scheld 1980, Tauber 1985).
  - Första antibiotikadosen (i sbd med LP) kan bidra till inklämning.

### Vuxna; Komplikationer <3 h från LP

- Inklämning <3 h från LP;
  - Max 16. Verifierat 4
- Död <3 h från LP;
  - Max 10. Verifierat 1 (RLS 7 före LP, Grände 2002)

## **Goda erfarenheter av LP vid högt ICP**

Masson 1927

200 pat med hjärntumör, 144 med staspapiller

Schaller 1933

103 pat med " högt ICP "

Sencer 1956

56 pat med papillödem

Korein 1959

70 pat med staspapiller

Rosenberg 1989

453 barn med svår ABM

van de Beek 2004

313 ABM, GCS<10/fokalneurologi

96 komatösa (GCS<8)

Glimåker 2009

29 komatösa ABM-pat

# Varför inte göra DT-hjärna först? Man kan ju starta behandling innan!

- DT-hjärna utesluter inte risk för inklämning
  - Gopal 1999, Hasbun 2001, Kastenbauer 2002, Baker 1994. Winkler 2001
- Behandlingen fördröjs ofta pga oklar klinisk bild;
  - Sv inf.-läkarföreningens kval.-register
    - DT före behandling i c:a 50% 2009
    - Beh ofta först efter LP
  - van de Beek 2004;
    - DT före LP i 48% (337/696)
    - Beh. startades först efter DT i 65% av dessa 337 fall
- Försämrad prognos när behandlingsstart fördröjs;
  - Koster-Rasmussen 2008, Miner 2001, Aubertin 2006, Hussein 2000, Proulox 2005. Sv Inf.-läkarföreningens kval.-register

Varför inte göra DT-hjärna först?

Man kan ju starta behandling innan!

- Risk att etiologisk diagnos missas vid ABM;
  - ~40% neg likvorodl vid ABM (Sv inf.-läkarför. kval.-reg.)
  - Ökande problem om resistensutv. (pneumokocker)
  - Försvårar antibiotikaval, längre vårdtid
- Differentialdiagnostik försenas (herpesencefalit)
- Kraftigt förhöjt likvortryck kan missas (lumbal tryckmätning)
  - Försenad intensivvård
  - Försenad/utebliven ICP-beh.

## Konklusion

- Samtliga – barn+vuxna: Ingen evidens att LP kan orsaka inklämning/död vid ABM
- Vuxna: LP säker vid ABM även om kraftigt förhöjt ICP föreligger
- Att initialt avstå från LP vid cerebral påverkan där meningit inte kan uteslutas innebär risker då adekvat behandling i praktiken ofta startas först efter LP
- Den obefogade rädslan att utföra LP har tyvärr bidragit till att de flesta ABM-patienter idag får adekvat behandling för sent.

## **LP ska utföras akut vid minsta misstanke om ABM.**

0,7-0,9 mm nål

Mät likvortrycket med stigrör

Visuell u.s. – grumlig?

≥3 rör - bakt.-lab. (odl.+PCR)

- kylskåp (ev. virusdiagnostik)

- kem.-lab. (celler, laktat, glukos, protein)

## **LP får inte fördröja behandlingsstart mer än c:a 15 minuter**

### **Fördröjd LP:**

#### **Koma / kraftig psykomotorisk oro (svårt att göra LP):**

- 1) ABM-behandling omedelbart efter blododling
- 2) Snabbt till IVA - sedering och adekvat ventilation
- 3) LP

#### **Kramper:**

- 1) ABM-behandling omedelbart efter blododling
- 2) Kramplösande behandling (diazepam, propanolol)
- 3) LP ½-1 timme efter avslutade kramper.

## **Tecken till pågående inklämning;**

Medvetslöshet plus:

Ljusstela pupiller

Blodtrycksstegring med bradycardi

Rubbat andningsmönster

Sträckkramper, opistotonus

- a) Omedelbar intensivvård
- b) Assisterad ventilation (hyperventilation?) + sedering
- c) Kontakt med neurokirurg/neurolog/neurointensivist  
Ventrikeldränage (likvoranalyser) + ICP-sänkande terapi?  
Mannitol?
- d) DT-hjärna
- e) LP med tunn nål ( $\leq 0,7$  mm) om tillståndet stabiliseras, DT-hjärna inte visar kontraindikation och neurokir intervention ej startats

# Ventrikeldrånage (VD) + ICP-sänkande beh på neuro-IVA Vuxna (16-75 år) med ABM och koma (RLS $\geq$ 4, GCS $\leq$ 8)

Glimåker M, Johansson B, Dept Infectious Diseases

Halldorsdottir H Wanecek M, Dept Anesthesiology

Elmi-Terander A, Bellander BM, Dept Neurosurgery

	VD int. to treat (n=35)	VD per protocol (n=31*)	Controls (n=47)
Mortality	4/35 = 11%	3/31 = 10%	17/47 = 36%
GOS 2-4 in survivors (sequele)	5/31 = 16%	5/28 = 18%	10/30 = 33%
GOS 1-4 (dead or sequele)	9/35 = 26%	8/31 = 26%	27/47 = 57%

## **Kontraindikationer avseende LP;**

### **1) Misstänkt hjärnabscess/fokal expansiv process;**

Lång (>3 dagar) eller atypisk anamnes med tydlig fokalneurologi (ej kranialnervspares).

### **2) Känd blödningsbenägenhet (INR $\geq$ 1,8, TPK $<$ 25x10<sup>9</sup>/l);**

Pågående waranbehandling alt känd blödningsjukdom.

Koag.-status behöver inte tas innan LP på septiska patienter

### **Om initial kontraindikation;**

Tag 2 blododlingar varefter antibiotika + kortisonbehandling startas.

Därefter:

Enligt 1: DT-hjärna med kontrast. Om hjärnabscess/fokal expansivitet utesluts utförs LP snarast

Enligt 2: Korrigering av koagulationsstatus. Därefter LP

## **Steroidbehandling vid akut bakteriell meningit**

- Initialt till alla vuxna patienter med ABM.
- Första steroiddosen ges strax innan eller samtidigt med första antibiotikadosen.

### **Betametason (Betapred®)**

- Ges i dosen 0,12 mg/kg x 4 iv. i fyra dagar. Max 8 mg per dos.

### **Dexametason (Decadron®) är sedan 2002 ett licenspreparat.**

- Ges i dosen 0,15 mg/kg x 4 iv. i fyra dagar. Max 10 mg per dos.

## **Empirisk antibiotikabehandling – ABM hos vuxna**

- Första antibiotikados inom 30 min efter ankomst till akuten.
- Undvik fördröjning – transport, undersökning - DT.

**Cefotaxim 3 g x 4 iv + Ampicillin 3 g x 4 iv**

*Eller (i andra hand)*

**Meropenem 2 g x 3 iv**

**PC-allergi; Svår allergisk reaktion;**

anafylaktisk chock, bronkospasm, Quinkes ödem eller mucokutant syndrom på beta-laktamantibiotikum ges;

**Moxifloxacin 400 mg x 1 iv + Vancomycin 1 g x 3 iv**

**+ Trimetoprim-sulfa 20 ml x 2 iv**

Om *Listeria* anses vara mycket osannolik kan trimetoprim-sulfametoxazol uteslutas.

## Fall med ABM där intensivvård är indicerad:

- Kraftig psykomotorisk oro/agitation/konfusion.
- Snabbt sjunkande medvetandegrad.
- RLS  $\geq 3$ , GCS  $\leq 10$ .
- Progredierande fokala cerebrala symptom.
- Kramper.
- Lumbalt likvortryck  $>40$  cmH<sub>2</sub>O.
- Cirkulatorisk påverkan/chock.

## **Mätning och behandling av cerebral hypertension bör övervägas vid följande klinisk bild**

- GCS <9, RLS >3
- GCS 9-12, RLS 3 om klinisk försämring under de första timmarna. Kraftigt förhöjt lumbalt likvortryck (>40 cmH<sup>2</sup>O) ökar indikationen.
- Upprepade kramper.
- Kraftig agitation/psykomotorisk oro.
- Abducensparees.
- Pupillardilatation/okulomotoriusparees.
- Hypertoni i kombination medoch bradykardi.
- Papillödem (utv sent i förloppet, ögonspeglning är inte obligat).
- DT/MR visar kraftigt förhöjt ICP (DT visar tecken till högt ICP i endast ca 50 % trots påvisat förhöjt ICP).

## Misstänkt ABM i primärvård:

- Kort anamnes + status
- RLS/GCS, neurologiskt status.
- Ambulans/helikopter transport - närmaste akutsjukhus med IVA.
- Syrgas
- I.v. infart. Ringer-acetat.
- Kontakta närmaste akutsjukhus med IVA.
- Om vänte- och transporttider >60 min:
  - en blododling
  - en dos antibiotika (helst Cefotaxim 3g) iv. + kortison (helst Betametason 8 mg).

## **Antibiotikaprofylax till närkontakter till patient med akut meningokocksjukdom - sepsis/meningit**

De som delat hushåll/rum veckan innan insjuknandet eller kyss-kontakter.

Skall ges så snart som möjligt med:

- Ciprofloxacin: som engångsdos p.o.
  - vuxna och barn >20 kg: 500 mg
  - barn <20 kg: 250 mg eller 20 mg/kg

Vid allergi mot ciprofloxacin:

- Rifampicin
  - vuxna och barn >12 år: 600 mg x 2 x II p.o.
    - *Eller*
- Ceftriaxon som engångsdos.
  - vuxna: 250 mg im. eller iv.
  - barn <12 år: 125 mg im. eller iv.

Vid graviditet:

- Ceftriaxon 250 mg im. eller iv. som engångsdos.

## Uppföljning av ABM

- Återbesök efter 1-2 månad;
  - Remiss för hörseltest
  - Ev immunologisk testning
  - Ställningstagande till sekundärprofylax
- Återbesök efter 3-6 månader
  - Slutbedömning av ev. sequelae
  - Ställningstagande till neuropsykiatrisk testning

## Neurokirurgisk meningit

### – empirisk antibiotikabehandling

### Meningit med eller utan externt ventrikeldränage

- cefotaxim 3g x 3-4 iv. + vancomycin 1g x 2-3 iv. (utan komplicerande faktorer)
- meropenem 2g x 3 iv. + vancomycin 1g x 2-3 iv. (komplicerande faktorer)

### Shuntinfektion

- Shuntextraktion. Externt ventrikeldränage. Ny shunt 5-8 dagar efter första negativa odling
- vancomycin 1g x 3 iv. + rifampicin 600 mg x 1-2 po. alt iv.

Till allmänpåverkad patient ges tillägg med

- Ceftazidim 2g x 3 eller meropenem 2 g x 3

För att förkorta behandlingstiden och minska risken för relaps

- **Intraventrikulär** vancomycin, gentamicin eller vancomycin + gentamicin beroende på orsakande agens.
- Initialdos; vancomycin 10-20mg, gentamicin 4-8 mg

# Standardbehandling TB-meningit

	Barndos/dygn	Vuxendos/dygn	Beh.-tid	CNS penetration
*isoniazid	10-20mg/kg, max 500 mg	600 mg x 1, >2 mån 300mg x1	9-12 mån	Ja
rifampicin	10-20 mg/kg max 600 mg	450 mg x1, <50kg 600mg x1, ≥50kg	9-12 mån	vid inflammation
pyrazinamid	30-35mg/kg. max 2000 mg	1,5 g, <50 kg 2,0 g, ≥50kg	2 mån	Ja
ethambutol	15-20 mg/kg, max 1000 mg	20 mg/kg max 2500mg	2 mån	vid inflammation
**amikacin	15-30/kg/d, max 1000 mg	15 mg/kg >2 v 3 doser/v	2 mån	vid inflammation

\* Pyridoxin 40 mg x1 mot neuropati

\*\* Alt till ethambutol för medvetslösa eller som tillägg vid starkt misstänkt resistens.

## Hjärnabscess

### Empirisk antibiotikabehandling

- cefotaxim 3 g x 3 iv. + metronidazol 1 g x 1 iv.

PC-allergi; vid tidigare svår allergisk reaktion såsom anafylaktisk chock, bronkospasm, Quinckes ödem eller mucokutant syndrom;

- kloramfenikol 1 g x 3 iv.

Vid postoperativa abscesser måste hänsyn tas till resistensläget på kliniken.

### Kortisonbehandling;

Om RLS  $\geq 3$  / inklämningsrisk; Betametason 4 mg x 4

## Tänkbara antibiotika för peroral uppföljning vid behandling av hjärnabscess.

Doseringsförslagen grundar sig på rekommendationer eller fallbeskrivningar och normal njur- o leverfunktion

- **Amoxicillin\*** 1 g x 3
- Clindamycin 300 mg x 3
- Kloramfenikol 1 g x 3
- **Ciprofloxacin\*** 750 mg x 2
- **Metronidazol\*** 400 mg x 3
- Trimetoprim/sulfametoxazol 160–320mg/  
800–1600 mg x 2
- Fusidinsyra 500 mg x 3
- Rifampicin 600 – 900 mg x 1

\* Ges i första hand om oklar etiologi

## Behandlingstider – Hjärnabscess

### A: Parenteral behandling

- Exciderad 3-4 v iv
- Aspirerad (en eller flera ggr) 3-6 v iv
- Små <2 cm, god prognos utan kirurgi 3-4 v iv
- Ej god prognos utan kirurgi  $\geq 6$  v iv

Poliklinisk vård senare delen: Ceftriaxon 4 g x 1 iv + Metronidazol 400 mg x 3 peroralt motsvarar parenteral behandling (CIII).

### B: Peroral behandling (enl ovan):

Behandling tills DT-bilden normaliserats.

Mindre kontrastuppladdning kan kvarstå under lång tid (Mathisen)

**Total beh.-tid 2-3 mån** om omgivande ödem försvunnit enl DT (CIII).

### Beh.-alt. för att korta den parenterala beh.-tiden (experimentell):

1. Cefotaxim plus Metronidazol enligt ovan
2. Om förbättrad klinisk bild + DT efter 2-3 v; övergå till peroral beh.
3. Ny DT efter 2 v, om försämring; åter parenteral beh.