

Dexametason ska ges vid meningit hos barn och vuxna

Dexametason bör ges till vuxna och till barn från 3 månaders ålder vid verifierad eller misstänkt bakteriell meningit. Licenspreparatet dexametason bör finnas på alla sjukhus. Det är oklart om betametason kan ersätta dexametason, och rekommenderad dos är enbart en gissning.

The Cochrane Library har den systematiska översikten av kortikosteroider vid akut bakteriell meningit nyligen uppdaterats [1]. Den omfattar nu 24 randomiserade, placebokontrollerade studier med 4 041 patienter. Nyfödda ingick inte i översikten, men alla andra åldrar, och 1 517 var vuxna, det vill säga äldre än 16 år. Interventionsgruppen behandlades vanligen med dexametason 0,10–0,15 mg/kg × 4 i 4 dagar.

Mortaliteten i steroidgruppen och placebogruppen skilde sig inte signifikant, men flera handikapp var vanligare i placebogruppen (Tabell I). En subgruppsanalys visade att steroider halverade förekomsten av svåra hörselskador hos barn i höginkomstländer (relativ risk, RR = 0,54) men inte i låginkomstländer (RR = 1,00). Men om meningit orsakats av andra bakterier än *Haemophilus influenzae* var minskningen inte statistiskt signifikant. Meningit orsakad av pneumokocker hade högst dödlighet, men dödligheten sänktes signifikant av steroider.

I Tabell I har komplikationer i samtliga fall högre förekomst i placebogruppen än i

steroidgruppen även om skillnaderna inte alltid är statistiskt signifikanta.

Man kan bli förvirrad av att försteförfattaren till Cochraneöversikten, Diederik van de Beek, också är försteförfattare till en metaanalys i *Lancet Neurology* i år med delvis motsatt budskap, det vill säga att dexametason vid meningit reducerar hörselskador något men i övrigt inte har säkerställda positiva effekter: »The benefit of adjunctive dexamethasone for all or any subgroup of patients with bacterial meningitis thus remains unproven« [2].

Denna studie är en metaanalys av individuella data från 2 029 fall av bakteriell meningit i fem randomiserade studier publicerade åren 2002–2007, av vilka fyra kommer från låginkomstländer. Orsaken till att metaanalysen bara omfattar dessa studier är att data från individuella patienter var tillgängliga för endast dessa fem studier. Den enda studien från

ett höginkomstland (Holland) innefattade inga barn. Därför visar denna metaanalys inte hur vi i Europa ska behandla meningit, i alla fall inte hos barn, och de två studierna från van de Beek är inte motsägelsefulla.

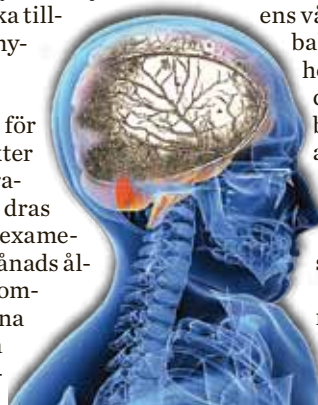
I Cochraneöversikten granskar van de Beek sin egen artikel i *Lancet Neurology* 2010. Han och hans medförfattare kommer fram till att det skulle krävas en gigantisk multinationell studie med 13 500 meningitpatienter för att ge ett säkert svar på hur olika subgrupper ska behandlas. Men, fortsätter författarna, någon sådan studie kommer nog inte att göras under nästa decennium, och vi ska därför fortsätta ge dexametason till barn och vuxna med bakteriell meningit i höginkomstländer.

Om dexametason är bra för nyfödda med meningit vet vi inte. Kortikosteroider är toxiska för den nyfödda hjärnan, varför man ska tillföra dem till nyfödda endast om det finns stark evidens för positiva effekter [3, 4]. I Cochraneöversikten dras gränsen för dexametason vid 1 månads ålder men i rekommendationerna från brittiska NICE (Natio-

nal Institute for Clinical Excellence) vid 3 månaders ålder [5]. Det finns inga data som säger att kortikosteroider är till nytta före 3 månaders ålder. Jag drar därför slutsatsen att före 3 månaders ålder tippar vågskålen över från nytta till skada och att vi i Sverige bör följa råden från NICE och sätta 3 månaders ålder som nedre gräns för profylax med dexametason.

Jag har bara hittat en studie som använt annan dosering än dexametason intravenöst 0,10–0,15 mg/kg × 4 i 4 dagar [6]. Vi vet att denna dosering skyddar hjärnan i vissa fall av meningit utan att det ger farliga biverkningar. Andra doseringar kan vara effektivare, men det är inte undersökt. Vid misstänkt eller verifierad bakteriell meningit hos barn (inte nyfödda) och vuxna i höginkomstländer ska man alltså ge dexametason iv 0,15 mg/kg × 4 i 4 dagar.

Infektionsläkarföreningens vårdprogram för bakteriell meningit hos vuxna anger dexametason och betametason som alternativ [7]. I Läkemedelsboken 2009/2010 (kapitel 1) sägs att man ska ge steroider till barn och vuxna med meningit, men Betapred anges som enda steroid.



TABELL I. Mortalitet och handikapp (procent) i metaanalyserna. Studierna innehåller barn och vuxna i låg-, mellan- och höginkomstländer. I höginkomstländer är skillnaderna större än i totalmaterialet.

	Steroider	Placebo	Signifikant skillnad (95 % konfidensintervall)
Mortalitet	18	20	Nej
Hörselnedsättning (all)	14	19	Ja
Hörselnedsättning (svår)	6	9	Ja
Andra neurologiska skador <6 veckor efter hemgång	18	22	Ja
Andra neurologiska skador >6 veckor efter hemgång	15	17	Nej



INGE AXELSSON
överläkare, barn- och ungdomskliniken;
FoU-enheten,
Östersunds sjukhus
inge.axelsson@miun.se

Dexametason i injektionslösning är numera licenspreparat i Sverige. Betametason är lättillgängligt (Betapred), men dess effekt vid meningit är inte studerad, och det har sämre penetration till CNS än dexametason.

Det går inte att enkelt över-sätta doser av en kortikostero-roid till en annan. Jag anser att barn- och infektionsklini-ker alltid ska ha dexametason i injektionslösning i medicin-rummet och att Betapred ska användas endast i nödfall, om man inte snabbt får fram dexametason.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden:* Inge Axelsson arbetar inom the Cochrane Acute Respiratory Infections Group vars ansvarsområde omfattar meningit. Han är korresponderande redaktör för den Cochraneöversikt som diskuteras i artikeln och har i viss mån påverkat innehållet.

REFERENSER

1. Brouwer MC, McIntyre P, de Gans J, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(9):CD004405.
2. van de Beek D, Farrar JJ, de Gans J, Mai NTH, Molyneux EM, Peltola H, et al. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. Lancet Neurol. 2010;9:254-63.
3. Barrington KJ. The adverse neuro-developmental effects of post-natal steroids in the preterm infant: a systematic review of RCTs. BMC Pediatr. 2001;1:1.
4. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1):CD001146.
5. Visintin C, Muggleston MA, Fields EJ, Jacklin P, Murphy MS, Pollard AJ; Guideline Development Group; National Institute for Health and Clinical Excellence. Management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people: summary of NICE guidance. BMJ. 2010;340:c3209.
6. Syrogiannopoulos GA, Lourida AN, Theodoridou MC, Pappas IG, Babilis GC, Economidis JJ, et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children: 2- versus 4-day regimen. J Infect Dis. 1994;169(4):853-8.
7. Vårdprogram. Bakteriella CNS-infektioner. Stockholm: Svenska infektionsläkarföreningen; 2010. http://www.infektion.net/vardprogram/Vardpr_CNS_100916.pdf

KOMMENTAR:

Betametason accepterat alternativ till dexametason

En strikt hållning med dexametason som enda rekommenderade preparat riskerar att leda till att en stor andel patienter blir helt utan steroidbehandling eller att man i akutsituationen kan komma att fördröja den ojämförligt viktigaste komponenten i behandlingen; omedelbar antibiotikabehandling.

I sin artikel i detta nummer av Läkartidningen presenterar Inge Axelsson det aktuella kunskapsläget för adjuvant behandling med glukokortikoider vid akut bakteriell meningit. Precis som Infektionsläkarföreningens arbetsgrupp för bakteriella CNS-infektioner anser han att vi, trots vissa motsägelser, fulla rapporter i den aktuella litteraturen, bör ge glukokortikoider tillsammans med antibiotika under de fyra första behandlingsdygnen.

Med utgångspunkt från farmakokinetiska överväganden och att man i alla relevanta studier har gett steroiden dexametason framhåller Axelsson att det är just detta preparat som ska användas. Han ifrågasätter här Infektionsläkarföreningens rekommendation om betametason som ett acceptabelt preparat [1]. Mot bakgrund av svårigheten att få tillgång till dexametason (preparatet är numera licensbelagt) riktar Axelsson en uppmaning till landets infektionskliniker och barnkliniker att hålla dexametason i lager. Ur strikt evidensmedicinsk synpunkt är Axelssons uppfattning naturligtvis riktig.

Om dexametason hade varit fullt tillgängligt hade vi också förordat detta preparat före betametason, men nu är dexametason inte registrerat i Sverige. Därför har vi från

Infektionsläkarföreningens sida valt en mer pragmatisk ståndpunkt. Vår inställning grundar sig på det faktum att majoriteten av patienter med akut bakteriell meningit når sjukvården via de allmänna akutmottagningarna, och det är där som diagnosen ställs och behandlingen omedelbart måste påbörjas. Med tanke på diagnosens sällsynthet (årlig incidens ca 2/100 000 inv) och det stora antalet akutmottagningar, varav majoriteten finns på sjukhus som saknar såväl infektions- som barnkliniker, har vi funnit det orimligt att alla dessa enheter söker dispens och håller dexametason i lager. Vi finner det rimligt att framhålla betametason som ett acceptabelt alternativ. Betametason har förvisso inte prövats i kliniska meningitstudier men har farmakologiska och farmakodynamiska egenskaper som är snarlika dexametasonets. Djurmodeller har även visat att betametason har god effekt vid meningit [2]. Betametason är också det dominerande preparatet i neurokirurgisk praxis vid cerebralt ödem och vid förhöjt intrakraniellt tryck.

Sedan 2004 har de flesta svenska sjukhus använt betametason vid bakteriell meningit i enlighet med de rekommendationer vi då publicerade [3]. Enligt Infektionsläkarföreningens meningitregister har vi med nuvarande regim internationellt sett goda resultat med en total mortalitet kring 10 procent [4]. Resultaten beror naturligtvis inte bara på den generella användningen av glukokortikoider men motsäger inte att betametason och dexametason i klinisk praxis kan ha likvärdig effekt vid bakteriell meningit.

Enligt vår bedömning kan en strikt hållning med dexametason som enda rekommenderade preparat riskera att leda till att en stor andel av patienterna blir helt utan steroidbehandling eller, ännu värre, att man i akutsituationen i väntan på att få fram »rätt« steroid kan komma att fördröja den ojämförligt viktigaste komponenten i behandlingen; omedelbar antibiotikabehandling.

REFERENSER

1. Vårdprogram. Bakteriella CNS-infektioner. Stockholm: Svenska infektionsläkarföreningen; 2010. http://www.infektion.net/vardprogram/Vardpr_CNS_100916.pdf
2. Worsøe L, Brandt CT, Lund SP, Østergaard C, Thomsen J, Cayé-Thomasen P. Systemic steroid reduces long-term hearing loss in experimental pneumococcal meningitis. Laryngoscope. 2010;120:1872-9.
3. Vårdprogram för bakteriella CNS-infektioner 2004. Stockholm: Svenska infektionsläkarföreningen; 2004. http://www.infektion.net/klinik/cns/vardprogram_CNS-inf_2004-3.pdf
4. Kvalitetsregister för infektionssjukdomar: Bakteriell meningit. Stockholm: Svenska infektionsläkarföreningen. http://www.infektion.net/kvalitetsregister_infektionssjukdomar10.html

Magnus Brink

överläkare, infektionskliniken, Östra sjukhuset, Göteborg

Mats Ericsson

överläkare, infektionskliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Lars Lindquist

professor, infektionskliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge

Jan Sjölin

professor, infektionskliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Martin Glimåker

överläkare, infektionskliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Samtliga tillhör Infektionsläkarföreningens programgrupp för Bakteriella CNS-infektioner.