Bakteriell meningitt hos barn i Sør-Trøndelag 1988–2007

Sammendrag

Bakgrunn. Bakteriell meningitt er en alvorlig og fryktet sykdom. Vi har studert bakteriell meningitt hos barn under 16 år i Sør-Trøndelag fylke i 20-årsperioden 1988–2007.

Materiale og metode. Artikkelen er bygd på retrospektiv journalgjennomgang av barn ved St. Olavs hospital med funn av bakterier i spinalvæsken eller klinisk diagnosekode bakteriell meningitt.

Resultater. 112 tilfeller av bakteriell meningitt forekom hos barn < 16 år i Sør-Trøndelag fylke fra 1988 til 2007. Det var høyest forekomst blant barn under to år med en gjennomsnittlig årlig insidens for hele 20-årsperioden på 42,3 per 100 000, mens insidensen i aldersgruppen 2–16 år var 5,7 per 100 000. Hyppigheten har falt fra 19,1 per 100 000 per år i perioden 1988–92 til 6,9 per 100 000 mellom 2003 og 2007. Det var 31 tilfeller av *Haemophilus influenzae* type b, 26 *Neisseria meningitidis* gruppe B, 26 *Streptococcus pneumoniae* og 19 tilfeller forårsaket av andre mikrober. Forekomsten av *H influenzae* type b og *N meningitidis* gruppe B har falt, mens *S pneumoniae* har økt. Av 112 pasienter døde seks (5,4 %) og sekvele oppsto hos 34 (30,4 %). I en multivariat logistisk regresjonsanalyse justert for alder og utløsende mikrobe var maksimal CRP-verdi forbundet med økt risiko for sekvele.

Fortolkning. Forekomsten av bakteriell meningitt blant barn i Sør-Trøndelag har falt betydelig og er nå en sjelden sykdom. Meningitt rammer hyppigst barn under to år, og infeksjonen er fremdeles forbundet med høy risiko for død og nevrologisk sekvele.

Øyvind Skoe
oskoe@stud.ntnu.no
Weidemannsvei 5 D
7014 Trondheim

Henrik Døllner
Institutt for laboratoriefag, barne- og kvinnesykdommer
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet og
Barne- og ungdomsklinikken
St. Olavs hospital

Bakteriell meningitt hos barn er en fryktet og alvorlig sykdom, som er forbundet med høy letalitet og nevrologisk sekvele (1). Tilstanden er viktig å diagnostisere og behandle tidlig, da en forsinkelse i administrasjon av antibiotika gir dårligere prognose (2). I neonatalperioden er de vanligste agenser *Streptococcus agalactiae* (gruppe B-streptokokker) og *Escherichia coli*, i alderen mellom 1 måned og 2 år er *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* og *S agalactiae* vanligst og i alderen 2–18 år er *S pneumoniae* og *N meningitidis* de vanligste agensene (3). De enkelte mikrobene utviser forskjellige karakteristika med hensyn til dødelighet (1), sekvele (4) og resistensmønstre (5). Det rapporteres internasjonalt om økt antibiotikaresistens blant bakteriene som forårsaker meningitt, spesielt gjelder dette *S pneumoniae* (6).

Insidens og fordeling av agenser har endret seg betydelig i løpet av de siste 20 årene (7). Historisk har *H influenzae* type b vært et av de vanligste agenser for bakteriell meningitt hos barn. Det ble innført en konjugatvaksine mot *H influenzae* type b i Norge i november 1992 (3, 7–10), og tall fra Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) viser at det har vært nedgang i antallet av alle typer invasive infeksjoner med *H influenzae* siden da (11). Her i landet har vi hatt en landsomfattende epidemi av invasiv meningokokkinfeksjon som varte over 20 år, fra 1970-årene til 1990-årene (11, 12), da forekomsten av sykdommen falt uten at årsaken er kjent. En 7-valent konjugatvaksine mot *S pneumoniae* ble innført 1.7. 2006 for barn født i 1998 eller senere. Det forventes at denne vil føre til en nedgang i antall tilfeller av pneumokokkmeningitt blant barn (13).

Det finnes få studier om bakteriell meningitt blant norske barn. På Lillehammer fant man i tiårsperioden 1970–80 en gjennomsnittlig insidens i alle aldersgrupper på 5–6 per 100 000 innbyggere og en letalitet på

19 %, men barnegruppen ble ikke spesielt omtalt (14).

Formål

Vi vil beskrive forekomsten av bakteriell meningitt i Sør-Trøndelag fylke i 20-årsperioden 1988–2007. I tillegg vil vi se på hvor hyppig de enkelte patogene mikrober har forekommet, hvordan resistensmønstret har vært, og beskrive noen tidlige kliniske manifestasjoner av sykdommen. Til slutt vil vi se på overlevelse og utvikling av sekvele etter meningitt.

Materiale og metode

I Sør-Trøndelag innlegges alle barn med meningitt på Barne- og ungdomsklinikken, St. Olavs hospital. Den gjennomsnittlige populasjonen av sør-trønderske barn under 16 år i 20-årsperioden 1988–2007 var på 54 242. Det ble søkt i de pasientadministrative systemer på sykehuset etter bakteriell meningitt (diagnosekoder 320 i ICD-9 og G00 i ICD-10) mellom 1988 og 2006. I tillegg ble det søkt i det elektroniske registeret på Avdeling for medisinsk mikrobiologi på St. Olavs hospital etter spinalvæsker med funn av mikroorganismer fra registerets opprettelse i 1990 til og med 2007. Hver journal ble gjennomgått retrospektivt og et standardisert skjema ble fylt ut for hver pasient.

Bakteriell meningitt ble definert som kliniske symptomer og funn forenlig med diagnosen, og purulent spinalvæske med høy leukocyttkonsentrasjon med eller uten typiske endringer i glukosenivå (lavere enn 50 % av blod glukosekonsentrasjon) eller økt proteinnivå (aldersspesifikke grenseverdier). Diagnosen ble i de fleste tilfellene bekreftet enten med bakteriell vekst i spinalvæsken, eller med positiv PCR-test for pneumolysin-gen som ble vurdert til å være *S pneumoniae*. To pasienter som ikke var spinalpunkttert ble inkludert fordi de hadde et typisk klinisk forløp.

33 pasienter ble vurdert å ha ventrikulitt

Hovedbudskap

- I løpet av de siste 20 år har bakteriell meningitt hos barn blitt en sjelden sykdom
- Bakteriell meningitt hos barn er fortsatt forbundet med en betydelig letalitet og forekomst av langtidsekvele

Figur 1 Forekomst av bakteriell meningitt hos barn i Sør-Trøndelag i femårsperioder 1988–2007

Figur 2 Forekomst av de hyppigste utløsende mikrober ved bakteriell meningitt hos barn i Sør-Trøndelag i perioden 1988–2007

Figur 3 Mortalitet og sekvele ved bakteriell meningitt hos barn i Sør-Trøndelag i perioden 1988–2007

uten tegn til meningitt, og ble ekskludert fra analysene. 11 pasienter fikk meningitt utenfor Sør-Trøndelag og ble kun sendt til St. Olavs hospital pga. komplikasjoner, og ble derfor ekskludert fra studien. Diagnosen bakteriell meningitt kunne ikke bekreftes hos to barn ut ifra kliniske og mikrobiologiske funn og disse ble således også ekskludert fra analysene. En journal lot seg ikke spore opp elektronisk eller i papirform. All resistenstesting er basert på de aktuelle metoder og tolkingskriterier benyttet ved Avdeling for medisinsk mikrobiologi, St. Olavs hospital.

Alle statistiske analyser ble utført ved bruk av statistikkprogrammet SPSS, versjon 15.0. Det ble benyttet ikke-parametriske (khikvadrat og Kruskal-Wallis) tester, og en p-verdi < 0,05 ble ansett som statistisk signifikant. Vi anvendte logistisk regresjonsanalyse til å vurdere hvilke faktorer som uavhengig var forbundet med risiko for å utvikle sekvele. Følgende forklaringsvariabler ble først analysert med univariat analyse: innleggelsesår, alder, kronisk sykdom, sykdomsvarighet før innleggelse, mikrobe, forebyggende steroider tidlig i forløpet, maksimal CRP og høy konsentrasjon av spinalvæskeprotein. I den multivariate analysen justerte vi for alder, og anvendte «stepwise forward selection» på de inkluderte forklaringsvariabler med $p < 0,05$ i de univariate analyser (mikrobe, maksimal CRP). Populasjonsmaterialet fra Sør-Trøndelag i den aktuelle perioden ble hentet via søk i Statistisk sentralbyrås nettsider.

Etikk

Regional komité for medisinsk forsknings-etikk godkjente gjennomføringen av prosjektet. Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste godkjente datahåndtering og opprettelse av et register. På forlangende fra Sosial- og helsedirektoratet ble alle overlevende pasienter, eller deres foresatte dersom barna var under 16 år, skriftlig informert om opprettelsen av dette registeret. Sjøflegen ved St. Olavs hospital ga tillatelse til å hente ut de aktuelle pasientjournalene fra sentralarkivet. Sosial- og helsedirektoratet ga dispensasjon fra taushetsplikten i forbindelse med innhenting av aktuelle opplysninger fra journalene.

Resultater

Det ble registrert 112 tilfeller av bakteriell meningitt i aldersgruppen 0–16 år i hele perioden 1988–2007, noe som tilsvarer en gjennomsnittlig årlig insidens på 10,5 per 100 000. Av disse ble 102 mikrobiologisk verifisert, mens det i åtte tilfeller var manglende oppvekst og to barn var ikke spinalpunkttert. Blant de 112 barna var det 59 gutter (52,7%) og 53 jenter (47,3%). Ni barn ble syke i neonatalperioden, 51 var mellom fire uker og to år, og 52 var i alderen 2–16 år. Det var høyest forekomst blant barn under to år, med en gjennomsnittlig årlig insidens på 42,3 per 100 000, mens insidensen i aldersgruppen 2–16 år var 5,7 per 100 000.

Det har vært et markant fall i forekomsten av bakteriell meningitt i Sør-Trøndelag i perioden (fig 1). Det var 34 tilfeller av H influenzae (31 type b, to type a og en type c), 30 N meningitidis (26 gruppe B, to gruppe A og to gruppe C), 26 S pneumoniae, tre S agalactiae og ni tilfeller av andre bakterier (Borrelia burgdorferi (n = 3), E coli (n = 1), Listeria monocytogenes (n = 1), Proteus mirabilis (n = 1), Stomatococcus mucilaginosus (n = 1), PCR mest forenlig med Burkholderia (n = 1) og polymikrobiell vekst (n = 1). Forekomsten av H Influenzae og N meningitidis er blitt lavere, mens S pneumoniae har økt i perioden (fig 2).

I aldersgruppen under en måned (neonatalperioden) var det ni tilfeller av meningitt i hele perioden, forårsaket av S agalactiae (n = 1), E coli (n = 1), S pneumoniae (n = 1), N meningitidis gruppe B (n = 1), L monocytogenes (n = 1) og P mirabilis (n = 1), mens det ikke var oppvekst i tre tilfeller. Av 112 barn var 89 tidligere friske (79,5%), mens for fire manglet informasjon om tidligere sykdom. 23 (20,5%) hadde mulige risikofaktorer som prematuritet (n = 6), korioamnionitt (n = 1), residiverende otitter (n = 4), behandling for malign sykdom (n = 2) eller andre (n = 10). Av 112 pasienter døde seks, noe som gir en letalitet på 5,4%. Letalitetsraten har økt i perioden (fig 3). I neonatalperioden overlevde alle ni meningittpasientene, i alderen mellom 1 måned og to år døde tre av 51 (5,9%) og i aldersgruppen 2–16 år døde tre av 52 (5,8%). Alle 31 pasienter med meningitt forårsaket av H influenzae type b overlevde, mens tre av 26 (11,5%) med S pneumoniae døde, og en av 26 (3,8%) med N meningitidis gruppe B døde.

Det forelå oppfølging med kontroll-EEG og hørselstest på majoriteten av pasientene, men systematisk oppfølging med tanke på senere motorisk og kognitiv utvikling forelå ikke eller var kun utført over kort tid. Sekvele oppsto hos 34 av 112 pasienter (30,4%) i studien. Hos 11 pasienter (9,8%) ble det påvist bilateralt hørselstap, 7 (6,3%) unilateralt hørselstap, 6 (5,4%) hydrocephalus, 4 (3,6%) epilepsi, 8 (7,1%) mistenkte lærevansker og 14 (12,5%) motorisk sekvele av forskjellig alvorlighetsgrad. Ni (29%) med H influenzae type b meningitt fikk sekvele, ti (38,5%) fikk sekvele etter S pneumoniae-meningitt og tre (11,5%) av barna som hadde meningitt forårsaket av N meningitidis gruppe B fikk sekvele. Sekvele oppsto noe hyppigere hos barn under to år (22 av 51, 43,1%) enn i alderen 2–16 år (12 av 45, 26,7%; p = 0,09).

Pasientene presenterte mange klassiske meningittsymptomer (data ikke vist), men det var ingen sammenheng mellom deres symptomer og funn, og prognosen (data ikke vist). Letaliteten var derimot assosiert med høyere CRP ved innkomst (p = 0,03), høyere maksimal CRP under oppholdet (p = 0,04) og høyere celletall i spinalvæske (p = 0,04). Høyere forekomst av sekvele ble sett ved

høyere inntakst-CRP (p = 0,04), høyere maksimal CRP (p = 0,05), høyere proteinverdi i spinalvæske (p = 0,04) og lavere minsteverdi av trombocytter i blod (p = 0,04). Leukocytter i blod, pH i blod og ratio mellom glukose i spinalvæske og glukose i blod var ikke assosiert med overlevelse eller sekvele.

Steroider ble gitt initialt i behandlingsforløpet til 19 barn (17%), men det forelå informasjon om sekvele hos kun 15. I gruppen som hadde fått steroider, fikk fem (33,3%) sekvele og to (10,5%) døde. Sekvele oppsto hos 27 (35,1%) av de 93 pasientene som ikke hadde fått steroider og fire (4,6%) døde. Det var ikke signifikant forskjell på de to gruppene.

Vi undersøkte sammenhengen mellom flere forklaringsvariabler og risikoen for sekvele (tab 1). Alder, annen mikrobiotype enn meningokokker og maksimal CRP var forbundet med økt risiko for sekvele. Den multivariate regresjonsanalysen viste at maksimal CRP-verdi var assosiert med økt risiko for sekvele. En økning i den maksimale CRP-verdi på 100 mg/l var forbundet med 56% økt risiko for sekvele (tab 1).

I hele perioden var 97,3% av mikrobene fullt følsomme for kloramfenikol og 92,0% for penicillin G, mens 95,0% var fullt følsomme for cefuroxime. Det var full følsomhet for disse tre antibiotika hos N meningitidis og S pneumoniae, mens 96,7% av H influenzae type B isolatene var sensitive for kloramfenikol, 90,0% sensitive for penicillin G og 96,6% sensitive for cefuroksim. Blant pneumokokkisolatene var to (11,8%) resistente mot erytromycin.

Diskusjon

Vi fant en gjennomsnittlig årlig forekomst av bakteriell meningitt hos sørtrønderske barn på 10,5 tilfeller per 100 000 i 20-årsperioden 1988–2007. Det foreligger oss bekjent ingen

sammenliknbare norske studier. Vi observerte et markant fall fra slutten av 1980-årene frem til i dag, noe som overveiende skyldes nedgang i forekomst av H influenzae type B og N meningitidis gruppe B. Etter innføringen av konjugatvaksinen i 1992 er bare ett barn blitt behandlet ved St. Olavs hospital for meningitt forårsaket av H influenzae type b. Tall fra MSIS viser at alle typer systemiske H influenza type b-infeksjoner har minsket på landsbasis (11). Våre data bekrefter at det har vært et svært effektivt tiltak å innføre konjugatvaksinen mot H influenzae type B i det norske vaksinasjonsprogrammet. Hyppigheten av N meningitidis falt til en sjettedel fra den første til den andre tiårsperioden i studien. I Norge har det vært en gradvis nedgang i forekomst av invasiv meningokokk sykdom siden siste halvdel av 1980-årene (11). I Europa har man sett en liknende nedgang noe senere, etter en topp i insidens på 2,7 per 100 000 i 1998 (5). New Zealand har derimot vært rammet av en epidemi av N meningitidis type B som startet i 1991 (15–17), men denne har nå minsket etter innføring av en effektiv vaksine. I Afrika, sør for Sahara, ble et meningittbelte først beskrevet i 1963 av Lapeyssonnie, omtalt av Teyssou & Muros-Le Rouzic (18), hvor meningitt forårsaket av N meningitidis opptrer endemisk i tørkesesongen (19). Årsakene til det spesielle epidemiiske eller endemiske mønsteret som ses ved meningokokk sykdom, er fremdeles lite kjent.

Selv om tallene er små, bekrefter våre data at pneumokokkmeningitt har økt blant barn de siste årene. Tall fra MSIS viser en tredobling i insidensen av alle typer systemiske pneumokokkinfeksjoner i hele befolkningen i tiden 2002–07 (11). Dette er bakgrunnen for innføringen av den 7-valente konjugatvaksinen mot pneumokokker i vaksinasjonsprogrammet fra 2006. Det er frem-

Tabell 1 Risiko for sekvele etter bakteriell meningitt hos barn i Sør-Trøndelag i perioden 1988–2007

Variabel	Ujusterte effekter			Justerte effekter		
	OR	95 % KI	P-verdi	OR	95 % KI	P-verdi
Innleggelsesår	1,06	0,99–1,15	0,10	Ikke inkludert		
Alder (år)	0,89	0,78–1,00	0,05	0,91	0,80–1,04	0,16
Annen sykdom						
Frisk	1,0			Ikke inkludert		
Kronisk sykdom	0,96	0,36–2,56	0,93			
Varighet før innleggelse (d)	0,91	0,70–1,19	0,49	Ikke inkludert		
Profylaktiske steroider						
Nei	1,0			Ikke inkludert		
Ja	0,93	0,29–2,99	0,90			
Mikrobe						
Neisseria meningitidis	1,0			1,0		
Alle andre	4,46	1,24–16,8	0,02	3,08	0,77–12,8	0,11
Maksimal CRP (100 mg/l)	1,532	1,021–2,299	0,04	1,558	1,034–2,347	0,03
Spinalvæskeprotein (g/l)	1,15	0,89–1,50	0,28	Ikke inkludert		

deles for tidlig å vurdere effekten av dette tiltaket i vår populasjon. Nye data fra Folkehelseinstituttet for hele landet viser oppmuntrende nok mer enn en halvering av alle typer invasive pneumokokkinfeksjoner hos barn fra 2005 til 2007 (20).

Vi fant som forventet bakteriell meningitt hos barn i alle aldre, men barn under to år hadde nesten åtte ganger høyere risiko i forhold til større barn. Våre data bekrefter at bakteriell meningitt er alvorlig også hos norske barn, med seks dødsfall og en total letalitetsrate på 5,4 %. Den samlede letaliteten er femdoblet fra 1988–92 til 2003–07, og er nå 10 %, noe som skyldes økningen i pneumokokkmeningitt og færre tilfeller forårsaket av H influenzae og N meningitidis.

Det var lite resistens mot de antibiotika som benyttes mot bakteriell meningitt, som penicillin, kloramfenikol og kefalosporiner. Andre land rapporterer høy forekomst av penicillin- og erytromycinresistente pneumokokker. Alle våre pneumokokkisolater var fullt følsomme for penicillin, mens det var to tilfeller av resistens mot erytromycin (11,8 %). I Norge viser NORM-rapporten fra 2006 liknende resultater, med kun 1,9 % nedsatt følsomhet for penicillin, mens 12,4 % var resistente mot erytromycin. Tidligere har vi ved St. Olavs hospital benyttet kombinasjonen av penicillin G og kloramfenikol ved mistenkt bakteriell meningitt etter nyfødtpérioden, men nå anbefales cefotaksim som førstevalg pga. eksperimentelle holdepunkter for at cefotaksim raskere steriliserer spinalrommet (21). En vedvarende bekymring i forbindelse med bruk av bredspektrede antibiotika som kefalosporiner er økende resistens, men bakteriell meningitt er nå så sjelden at dette neppe vil bidra i noen vesentlig grad.

Fire av fem pasienter (79,5 %) i materialet vårt var friske fra før. En femdel hadde en risikofaktor, men mange av faktorene oppfattes vanligvis som svake for meningitt, så det er vanskelig å forutsi hvem som får sykdommen.

Ved St. Olavs hospital har det vært rutine å følge opp meningittpasienter med hørselsundersøkelse og EEG, mens grundigere oppfølging bare er blitt foretatt på klinisk mistanke. I studien vår fant vi at nesten en tredel av barna (30,4 %) utviklet sekvele, hvorav hørselsskade og andre sekveler relatert til sentralnervesystemet, inklusive lærevansker og motoriske vansker, var hyppigst. Vi har registrert enhver journalført mistanke om lærevansker og motorisk sekvele, uavhengig av hvorvidt de ble bekreftet senere eller ikke, og man skal derfor være varsom med å tolke våre funn. I univariat analyse fant vi at lav alder, annen mikroorganisme og meningokokker samt den maksimale CRP-verdi under sykdommen var forbundet med økt risiko for å utvikle sekvele. Når vi justerte for alder, fant vi at bare maksimal CRP-verdi, som uttrykker graden av systemisk inflammasjon under sykdommen, var for-

bundet med økt risiko for sekvele. Steroider som er blitt anvendt i begrenset utstrekning på vår avdeling, beskyttet likevel ikke mot sekvele. Våre data er imidlertid for små til å vurdere om dette tiltaket virkelig har effekt. En nylig publisert engelsk studie sammenliknet eksamensresultatene fra ungdomsskolen for 461 16-åringer med gjennomgått meningitt i spedbarnsalderen med 289 kontrollpersoner (22). Her ble det funnet gjennomgående dårligere resultater hos barna med gjennomgått meningitt, også hvis barna var blitt vurdert friske ved femårskontrollen. I denne studien konkluderes det med at oppfølgingen av meningittbarn er utilstrekkelig i skolen og bør forbedres. En svensk studie sammenliknet 304 pasienter med gjennomgått meningitt med deres søsken og fant betydelig hyppigere problemer med hodepine, hørsel, balanse og hyperaktivitet i meningittgruppen (23). I lys av resultatene fra disse studiene mener vi at barn som har gjennomgått meningitt, bør følges opp i lengre tid enn det som har vært vanlig. Den lave forekomst av sykdommen i dag gjør at dette ikke vil binde opp ressurser i vesentlig grad.

Forekomsten av bakteriell meningitt hos barn vil sannsynligvis falle enda mer etter innføringen av den 7-valente vaksinen mot S pneumoniae i 2006 (Prevenar) som forventes å dekke om lag 75 % av de invasive pneumokokkstammene hos norske barn (24). Imidlertid vil ikke bakteriell meningitt kunne utryddes fullstendig med den aktuelle 7-valente vaksinen, og dette presenterer paradoksalt nok nye utfordringer for både foreldre og helsevesen. Man kan frykte at mindre søkelys på meningitt vil svekke kunnskapen om sykdommen hos foreldre og kompetansen innenfor alle deler av helsevesenet (25, 26).

Denne studien er retrospektiv, med risiko for unøyaktige data som svekker troverdigheten av resultatene. Det er imidlertid liten grunn til å tro at systematiske feil foreligger i materialet. Studien er populasjonsbasert fordi pasienter fra andre fylker ble ekskludert, og både diagnosekoder og mikrobiologiske data ble brukt til å identifisere pasienter. Det er også en styrke at studien strekker seg over en lang periode på 20 år, og dermed gir et godt bilde av trender og utvikling over lang tid.

Vi takker Frode Gran og Kåre Bergh ved Avdeling for medisinsk mikrobiologi, St. Olavs hospital for hjelp med innsamling av data og for konstruktive innspill ved utformingen av manus, og Stian Lydersen, NTNU, for statistikkraft.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 389–94.
- Radetsky MM. Duration of symptoms and outcome in bacterial meningitis: an analysis of causation and the implications of a delay in diagnosis. *The Pediatric infectious disease journal* 1992; 11: 694–8.

- Schuchat A, Robinson K, Wenger JD et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J* 1997; 337: 970–6.
- Grimwood KK, Nolan TTM, Bond LL et al. Risk factors for adverse outcomes of bacterial meningitis. *J Paediatr Child Health* 1996; 32: 457–62.
- Tzanakaki G, Mastrantonio P. Aetiology of bacterial meningitis and resistance to antibiotics of causative pathogens in Europe and in the Mediterranean region. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 621–9.
- Sáez-Llorens X, McCracken JGH. Bacterial meningitis in children. *The Lancet* 2003; 361: 2139–48.
- Theodoridou M, Vasilopoulou V, Atsali E et al. Meningitis registry of hospitalized cases in children: epidemiological patterns of acute bacterial meningitis throughout a 32-year period. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 101.
- Gold R. Epidemiology of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13: 515–25, v.
- Heath PT, McVernon J. The UK Hib vaccine experience. *Arch Dis Child* 2002; 86: 396–9.
- Makwana N, Riordan FA. Bacterial meningitis: the impact of vaccination. *CNS Drugs* 2007; 21: 355–66.
- Folkehelseinstituttet. Meldingssystem for smittsomme sykdommer. www.msis.no/emsisexternal-web/ [8.4.2008].
- Lystad AA, Aasen SS. The epidemiology of meningococcal disease in Norway 1975–91. *NIPH Ann* 1991; 14: 57–65.
- Hsu KK, Pelton SS, Karumuri SS et al. Population-based surveillance for childhood invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 17–23.
- Bakken JJS. Purulent meningitis. 10-year case material from Lillehammer county hospital. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1982; 102: 9–11.
- Baker MMG, Martin DDR, Kieft CCE et al. A 10-year serogroup B meningococcal disease epidemic in New Zealand: descriptive epidemiology, 1991–2000. *J Paediatr Child Health* 2001; 37: 9.
- Martin DDR, Walker SSJ, Baker MMG et al. New Zealand epidemic of meningococcal disease identified by a strain with phenotype B: 4: P1.4. *J Infect Dis* 1998; 177: 497–500.
- Dyet KK, Devoy AA, McDowell RR et al. New Zealand's epidemic of meningococcal disease described using molecular analysis: implications for vaccine delivery. *Vaccine* 2005; 23: 2228–30.
- Teyssou RR, Muros-Le Rouzic EE. Meningitis epidemics in Africa: a brief overview. *Vaccine* 2007; 25 (suppl 1): 7.
- Jackou-Boulama MM, Michel RR, Ollivier LL et al. [Correlation between rainfall and meningococcal meningitis in Niger]. *Med Trop* 2005; 65: 329–33.
- Vestheim DF, Løvoll Ø, Aaberge IS et al. Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in Norway. *Vaccine* 2008; 26: 3277–81.
- Prasad KK, Kumar AA, Gupta PPK et al. Third generation cephalosporins versus conventional antibiotics for treating acute bacterial meningitis. *Cochrane database syst rev* 2007; nr. 4: CD001832.
- de Louvois J, Halket S, Harvey D. Effect of meningitis in infancy on school-leaving examination results. *Arch Dis Child* 2007; 92: 959–62.
- Berg SS, Trollfors BB, Hugosson SS et al. Long-term follow-up of children with bacterial meningitis with emphasis on behavioural characteristics. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 330–6.
- Folkehelseinstituttet. Pneumokokkvaksinasjon. www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=30.4 [2008].
- Aronin SSI, Peduzzi PP, Quagliarello VVJ. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. *Ann Intern Med* 1998; 129: 862–9.
- Auburn MM, Wolff MM, Charpentier JJ et al. Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: the PNEUMOREA prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2006; 34: 2758–65.

Manuskriptet ble mottatt 5.8. 2008 og godkjent 26.2. 2009. Medisinsk redaktør Åslaug Helland.