

$$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$$

Antibiotikavejledning til almen praksis

Af Svend Stenvang Pedersen* og Bente Gahrn-Hansen**

Der er lavet nye retningslinjer for behandling med antibiotika i medicin.dk. Forfattergruppen udgøres af to infektionsmedicinere, to kliniske mikrobiologer og en speciallæge i almen medicin. Referenter udpeget af de tre videnskabelige selskaber har haft vejledningen til udtalelse. Mange anbefalinger er uændrede, men opbygningen af vejledningen er ændret. I den nye vejledning skelnes mellem de infektioner, der især behandles i primærsektoren, og de, der behandles under indlæggelse. Naturligvis afspejler så firkantet en opdeling ikke hele virkeligheden, idet der ikke sjældent vil forekomme situationer, der hører hjemme under begge kategorier. Opdelingen er valgt i forventning om, at den vil forekomme mere brugervenlig.

Hensigten med artiklen er at udbyde de kortfattede anbefalinger og bemærkninger i vejledningen i medicin.dk.

Rationel brug af antibiotika

Vi mener, at følgende kriterier skal være opfyldt, for at der er tale om rationel antibiotikabehandling:

- Sygdommen er forårsaget af en bakterie
- Antibiotisk behandling skal være til

gavn for patienten. Det vil sige, at et eller flere af følgende bør være opfyldt:

- behandling forventes at reducere risikoen for forværring eller død
- behandling forventes at forkorte sygdomsvarighed
- behandling forventes at forhindre komplikationer
- behandling forventes at nedsætte smitterisiko
- fordelene ved en mulig effekt er større end ulemperne ved en mulig bivirkning
- Antibiotikum vælges ud fra mistænkt eller påvist bakteriel ætiologi og resistensforhold
- Dosering og administrationsmåde skal sikre optimal antibakteriel virkning
- Hvor flere antibiotika kan anvendes, vælges det, der påvirker det mikrobielle økosystem mindst.

Evidensen for effekten af antibiotisk behandling af mange af de almindeligt forekommende infektioner hviler i høj grad mere på erfaring og ekspertkonsensus end på kliniske forsøg. Mange studier af behandlingseffekt er udført som undersøgelser, hvor forskellige antibiotika sammenlignes, og ikke som placebokontrollerede studier. Det er i lyset af dette, at kriteriet om, at antibiotisk behandling skal være til gavn for patienten, skal ses.

Akut bakteriel meningitis før indlæggelse

Dødeligheden forbliver, trods forbedrede behandlingsmetoder, omkring 10-30%. Blandt overlevende er der en betydelig risiko for udvikling af hørenedsættelse og andre neurologiske sequelae.

Praktiserende lægers rolle ved meningitis er at vurdere, om der er behov for at påbegynde præhospital antibiotikabehandling.

Værdien af præhospital antibiotisk behandling af mistænkt meningitis er uafklaret. Pragmatisk anbefales, at der gives antibiotika intravenøst, hvis der mistænkes akut bakteriel meningitis, og det vil tage mindst 30 minutter, inden patienten har mulighed for at komme under hospitalsbehandling.

Steroidbehandling nedsætter signifikant mortalitet, hyppighed af svær hørenedsættelse og risikoen for andre varige neurologiske sequelae. Effekten er vist både hos børn og voksne. Steroid skal gives før eller senest samtidigt med antibiotika.

Purulent konjunktivitis

Purulent konjunktivitis ses i alle aldre, hyppigst hos børn. De fleste tilfælde helbreddes spontant, hvorfor antibiotisk behandling bør reserveres til sværere eller længevarende tilfælde. Nyere placebokontrollerede undersøgelser omfattende kloramfenikol og fusidin har alene vist mikrobiologisk effekt af anti-

* Infektionsmedicinsk Afdeling.
** Klinisk Mikrobiologisk Afdeling.
Odense Universitetshospital.

biotikum, men ikke på symptomvarighed eller klinisk effekt. Lokalbehandling med kloramfenikol og fusidin er terapeutisk ligeværdige, selvom fusidin kun har effekt på grampositive bakterier som stafylokokker og streptokokker. Administrationen af kloramfenikol 4-6 gange dagligt gør det mindre praktisk anvendeligt end fusidin, der kun skal administreres 2 gange dagligt. Behandlingen gives til behandlingseffekt. Ved manglende effekt er mikrobiologisk diagnostik væsentlig. Nyfødte udgør et særligt problem, idet ætiologien her kan være gonokokker eller chlamydia, som kræver omgående systemisk antibiotikabehandling. Hos nyfødte bør mikrobiologisk diagnostik derfor altid udføres. Der henvises i øvrigt til Rationel Farmakoterapi 2002/5.

Akut otit hos børn

Akut otitis media hos børn er en godartet tilstand, der hos langt de fleste går spontant over i løbet af et par dage. Hovedsymptomet er øresmerter, og formålet med behandling er primært at lindre disse.

Effekten af antibiotika på varighed af smerteperioden er marginal i sammenligning med placebo. For at forhindre et barn i at have smerter efter 2-7 dage, skal 17 børn behandles med antibiotika. Antibiotika anbefales især til børn med komplicerede forløb. En ny metaanalyse har vist, at der især er effekt af antibiotika hos børn yngre end 2 år med bilateral otitis (NNT=4) og hos børn med øreflåd uanset alder (NNT=3).

Komplikationer er sjældne og vil oftest dreje sig om mastoiditis, og antibiotika skal ikke anvendes ved akut otitis media for at forebygge denne komplikation.

Antibiotika medfører ikke en reduktion i forekomsten af recidiver.

Akut tonsillit

En række bakterier og virus kan forårsage akut tonsillit, men behandling bør begrænses til tilfælde forårsaget af hæmolytiske streptokokker gruppe A. Effekten af penicillin er beskeden og medfører en reduktion i varigheden af feber og halssmerter på mindre end et døgn i forhold til ingen behandling.

Hos patienter med udtalte symptomer er effekten større.

Antibiotisk behandling er ikke vist at kunne reducere forekomsten af peritonsillær abscess. Glomerulonefrit og febris rheumatica er så sjældne komplikationer, at antibiotisk behandling ikke skønnes indiceret til patienter med tonsillit for at forhindre dette.

Antibiotika kan være indiceret til at bryde smittekæder i for eksempel en husstand, hvor en eller flere medlemmer har recidiverende tonsillit. Antibiotika gives til alle husstandens medlemmer, der har gruppe A-streptokokker i halsen.

Akut sinuit

Smerter over bihuler er det hyppigste symptom ved akut sinuit, almentilstanden er i reglen god, og ofte er der ingen feber. Tilstanden svinder ofte spontant eller ved anvendelse af detumescerende næsedråber, eleveret hovedgærde eller saltvandsopsugning.

Effekten af antibiotikabehandling er omdiskuteret. Det primære mål er at reducere smerter. Bedst undersøgt er effekten ved sinusitis maxilaris, hvor der i en metaanalyse er vist en mindre, men signifikant effekt på smerte af fenoxymetylpenicillin, men ikke af amoxicillin. Antibiotisk behandling bør reserveres til patienter med stærke smerter over kæbehulen, almensymptomer og CRP > 11 mg/l.

Antibiotisk behandling reducerer ikke hyppigheden af recidiver.

Akut bronkit

Akut bronkit forårsages primært af virus og er en mild og selvlimiterende tilstand. Symptomerne er karakteriseret ved hoste og ekspektoration, men uden tegn på pneumoni.

Effekten af antibiotika er klinisk ubetydelig med en reduktion i varighed af hoste på 0,6 dage og uden signifikant reduktion i antal dage, hvor patienten føler sig syg. Antibiotika er derfor ikke indiceret til behandling af akut bronkit. Antibiotikabehandling er ikke vist at forebygge udviklingen af pneumoni.

Akut opblussen i kronisk bronkit

Akut opblussen defineres som en til-

stand, hvor KOL-patientens symptomer bliver mere udtalte end almindelige dag til dag variationer. KOL-patienter anføres at have 2-4 episoder med opblussen per år. Symptomerne på opblussen er tiltagende hoste, øget sekretmængde og tiltagende purulens af sputum.

Målet med behandling er primært at reducere patienternes symptomer, og at de genvinder deres sædvanlige funktionsniveau. Det kan tage uger til måneder, før en patient med moderat til svær KOL atter kommer i habitualtilstanden efter en opblussen.

Metaanalyser har vist en lille, men statistisk signifikant effekt af antibiotisk behandling. Effekten af behandling ses kun hos patienter, der har forværring af alle 3 kliniske symptomer (hoste, sekret, purulens). Antibiotisk behandling bør derfor reserveres til disse. Behandling til disse patienter kan muligvis forlænge intervallet til næste eksacerbation.

Antibiotisk behandling er ikke vist at kunne reducere mortaliteten ved akut opblussen i KOL.

Vi har i den nye udgave af vejledningen forladt fenoxymetylpenicillin (penicillin V) som førstevalgspræparat pga. den hyppige forekomst af *Haemophilus influenzae*. Fenoxymetylpenicillin kan anvendes ved infektion med pneumokokker.

Pneumoni

Trods antibiotisk behandling er pneumoni forsat en alvorlig sygdom, hvor dødeligheden af indlæggelseskrævende pneumonier varierer mellem 5% og 20%. Pneumoni er den infektionssygdom, der forårsager flest dødsfald i den vestlige verden og er samlet set den 6. hyppigste dødsårsag.

Målet med antibiotisk behandling af pneumoni er derfor primært at reducere dødeligheden og sekundært at forkorte symptomvarigheden (feber, hoste, åndenød, ekspektoration).

Tidligt påbegyndt antibiotisk behandling af indlæggelseskrævende pneumonier (<4 timer efter ankomst til hospital) nedsætter dødelig og varighed af indlæggelse.

Effekten af antibiotisk behandling ved ikke-indlæggelseskrævende pneu-

moni er dårligt dokumenteret. På grund af sygdommens høje mortalitet er der generel konsensus om, at alle patienter med pneumoni skal tilbydes antibiotisk behandling. Valget af antibiotika skal altid omfatte dækning for infektion med pneumokokker.

Akut gastroenterit

Akut gastroenterit forårsages af en række mikroorganismer, herunder både virus (*Norovirus*, *Rotavirus*, *Adenovirus*) og bakterier (*E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*). De virale infektioner er ofte erhvervet i Danmark og optræder hyppigt i udbrud. De bakterielle infektioner er ikke sjældent erhvervet under udlandsrejse (turistdiaré). Tilstanden er sædvanligvis selvlimiterende og kræver sjældent andet end rigelig væksetilførsel. Antibiotisk behandling kommer på tale, hvis symptomerne er svære (pusholdig eller blodig diaré), tilstanden trækker ud med risiko for svær dehydrering (især børn), patienten er immunkompromiteret eller akut påvirket. Det er vigtigt at huske, at antibiotisk behandling ikke nødvendigvis forkorter den tid, patienten udskiller bakterien, og at op mod 25% af patienter med bakteriell gastroenterit kan have tarmsymptomer op til ½ år efter infektionen.

Urinvejsinfektioner

Den hyppigste forekomst ses hos kvinder i fertil alder i form af cystitis. Diagnostisk og behandlingsmæssigt må urinvejsinfektioner inddeles i nedenstående grupper:

Akut, ukompliceret cystit

Forekommer definitorisk kun hos i øvrigt raske, ikke-gravide kvinder i fertil alder. Tilstanden vil ofte svinde af sig selv ved indtagelse af rigelig væske, men henvender patienten sig i konsultationen, vil man vælge at supplere med en empirisk antibiotisk behandling. Ved førstegangscystitis startes sædvanligvis behandling på baggrund af karakteristiske symptomer (dysuri, pollakisuri og smerter over symfyen, i nogle tilfælde makroskopisk hæmaturi) og fasekontrastmikroskopi eller en stix-undersøgelse. 80-90% af tilfældene skyldes *E. coli*. Resistensbe-

stemmelse på isolater indsendt til mikrobiologisk diagnostik viser, at op mod 40% er resistente *in vitro* mod sulfametizol, hvorfor initialbehandlingen herhjemme oftere end tidligere er pivmecillinam. Det skal dog pointeres, at der ikke foreligger klinisk kontrolrede undersøgelser på dansk materiale, der sammenligner effekten af sulfametizol og pivmecillinam. Begge stoffer er derfor stadig med i anbefalingen. Ciprofloxacin og andre kinoloner bør reserveres til komplicerede urinvejsinfektioner og da helst efter resistensbestemmelse. En kortvarig behandling (3 dage) anbefales.

Akut nonobstruktiv pyelonefritis

Parenkymatøs, ofte ensidig infektion i urinvejene hos kvinder i samme alder som ovenfor anført. Ofte symptomer i form af smerter i nyreløge, feber og hæmaturi. Irritative symptomer som ved cystitis kan, men behøver ikke, være til stede. Behandlingskrævende tilstand, idet tilstanden ubehandlet kan resultere i bakteræmi og sepsis. Antibiotisk behandling bør altid forudgås af regelret mikrobiologisk diagnostik. Anbefalet behandlingsvarighed 14 dage.

Kompliceret urinvejsinfektion

Omfatter alle tilfælde af akut cystitis eller parenkymatøs infektion hos børn, mænd og kvinder uden for fertil alder samt tilfælde med recidiverende cystitis hos kvinder i fertil alder. Antibiotisk behandling bør i alle tilfælde forudgås af mikrobiologisk diagnostik. Urologisk udredning vil i de fleste tilfælde være indiceret. Ved recidiverende urinvejsinfektioner kan profylaktisk antibiotisk behandling (6-12 måneder) komme på tale.

Urinvejsinfektion hos kateterbærere

Urinvejskatetre vil uvægerligt blive kontamineret med bakterier efter kort tid. Der er derfor ingen indikation for rutinemæssigt at dyrke fra kateterurin. Hvis patienten har symptomer, der nødvendiggør antibiotisk behandling, bør urinen dyrkes og behandlingen afpasses efter mikrobiologien. Det er væsentligt, at kateteret seponeres/skiftes i forbindelse med start af behandling.

Infektioner i huden

Impetigo

Bakteriel årsag er *Staphylococcus aureus* eller hæmolytiske streptokokker, og ikke sjældent kan begge bakterier påvises. Lokalbehandling med antibiotikaholdige salver bør undgås, da risikoen for resistensudvikling er stor. Det gælder især anvendelsen af mupirocincreme, som helt må frarådes, men også brugen af fusidin bør begrænses. Systemisk antibiotisk behandling er indiceret ved svære eller udbredte læsioner for at forhindre bakteræmi, og antibiotikaforslaget afspejler den forventede ætiologi. Ved kendt mikrobiologisk ætiologi må antibiotikavalget selvfølgelig afpasses herefter; således kan behandles med fenoxymetylpenicillin alene, hvis infektionen vides at skyldes hæmolytiske streptokokker. Ved penicillinallergi kan et makrolid anvendes.

Erysipelas

Bakteriel årsag er sædvanligvis hæmolytiske streptokokker af gruppe A, men hæmolytiske streptokokker af andre grupper ses ikke sjældent (især C eller G). Også her bør lokal antibiotikabehandling undgås pga. resistensrisiko. Oftest er der indikation for systemisk behandling for at forhindre sepsis, og ved svære tilfælde er oral behandling ikke tilstrækkeligt. Behandlingsforslaget med fenoxymetylpenicillin afspejler den forventede ætiologi, men da *Staphylococcus aureus* især hos diabetikere kan være en medvirkende årsag til infektion, vil det i sådanne tilfælde være nødvendigt at kombinere med et penicillinastabilt penicillin som fx dikloxacillin. Ved penicillinallergi kan et makrolid anvendes, men man bør være opmærksom på, at makrolidresistente hæmolytiske streptokokker udgør 5% af de i Danmark isolerede stammer.

IRF mener

Behandlingen af KOL-eksacerbationer er kontroversiel og omdiskuteret. Så længe der ikke findes direkte sammenlignende kliniske undersøgelser, mener IRF, at man enten kan anvende fenoxymetylpenicillin eller amoxicillin/clavulansyre.

Læs anmeldelser af studier
og nye præparater på
www.irf.dk

Tabel 1. En kortfattet gennemgang af anbefalet initialt antibiotikavalg ved almindeligt forekommende infektiøse tilstande i almen praksis eller mere sjældent forekommende tilstande, hvor almen praksis spiller en vigtig rolle i behandlingen.

Sygdom	Anbefalet initiale præparatvalg ^{1,2}	Alternativt præparatvalg
<i>Akut bakteriel meningitis, før indlæggelse</i>	benzylpenicillin 5 MIE i.v. (ikke i.m.) (børn: 0,1 MIE/kg i.v.)	ved penicillinallergi: ceftriaxon 2 g i.v. eller cefotaxim 2 g i.v. (børn: ceftriaxon 100 mg/kg, dog maks. 2 g i.v. Børn < 3 uger: 50 mg/kg i.v.)
<i>Øjeninfektioner</i>		
Purulent konjunktivit	fusidinøjendråber 1 dråbe x2	kloramfenikoløjendråber 1 dråbe x6 (alt. øjensalve x4)
Gonoroisk øjeninfektion hos børn	ceftriaxon (m. lidocain) 30 mg/kg (maks. 125 mg) i.m.	
<i>Chlamydia trachomatis</i> øjeninfektion hos nyfødte	claritromycin oral suspension 7,5 mg/kg/dosis x2 i 14 dage	
<i>Akut otitis hos børn</i>	fenoxymetylpenicillin 20 mg/kg/dosis p.o. (0,033 MIE/kg/dosis) x3 i 5-10 dage	ved penicillinallergi: claritromycin 7,5 mg/kg/dosis p.o. x2 i 7 dage. ved behandlingssvigt: amoxicillin + clavulansyre 20 mg/kg/dosis p.o. (børn < 2 år kun 13 mg/kg/dosis) x3 i 10 dage
<i>Akut tonsillit</i>	fenoxymetylpenicillin 1 MIE x3 p.o. i 7 dage (børn: 0,02 MIE/kg/dosis p.o. x3)	ved penicillinallergi: claritromycin 500 mg x2 p.o. i 7 dage (børn: claritromycin oral suspension 7,5 mg/kg/dosis p.o. x2). ved behandlingssvigt/recidiv: amoxicillin + clavulansyre 500 mg x3 p.o. i 7 dage (børn: 13 mg/kg/dosis) eller clindamycin 600 mg x2 p.o. i 7 dage
<i>Akut sinusit</i>	fenoxymetylpenicillin 1 MIE x3 p.o. i 7 dage (børn: 0,03 MIE/kg/dosis p.o. x3)	ved penicillinallergi: claritromycin 500 mg x2 p.o. i 7 dage (børn: claritromycin oral suspension 7,5 mg/kg/dosis p.o. x2). ved behandlingssvigt/recidiv: amoxicillin + clavulansyre 500 mg p.o. (børn: 13 mg/kg/dosis) x3 i 10 dage eller doxycyklin 100 mg x1 p.o. i 7 dage
<i>Akut bronkit</i>	ingen indikation for antibiotika	
<i>Akut opblussen i kronisk bronkit</i>	amoxicillin + clavulansyre 500/125 mg x3 p.o. i 7 dage	ved penicillinallergi: moxifloxacin 400 mg x1 p.o. i 7 dage
<i>Pneumoni</i>	fenoxymetylpenicillin 1 MIE x3 p.o. i 7 dage (børn: 0,03 MIE/kg/dosis p.o. x3)	ved penicillinallergi eller ved mistænkt/verificeret <i>Mycoplasma</i> - infektion: claritromycin 500 mg x2 p.o. i 7 dage (børn: claritromycin oral suspension 7,5 mg/kg/dosis p.o. x2)
<i>Akut gastroenterit</i>	væske og elektrolytter er oftest tilstrækkeligt	ciprofloxacin 500 mg p.o. x2, men kun ved langvarig, pusholdig eller blodig diaré samt til personer med akut påvirket almentilstand
<i>Urinvejsinfektioner</i>		
Akut ukompliceret cystit	pivmecillinam 400 mg x3 i 3 dage	sulfametizol 1 g x2 p.o. i 3 dage ved sulfa- og penicillinallergi: trimetoprim 100 mg x2 p.o. i 3 dage eller nitrofurantoin 50 mg x4 p.o. i 3 dage
Akut pyelonefrit	pivmecillinam 400 mg x3 p.o. i 14 dage	ciprofloxacin 500 mg x2 p.o. i 14 dage
Kompliceret cystit	pivmecillinam 400 mg x3 p.o. i 6 dage	ved penicillinallergi: ciprofloxacin 500 mg x2 p.o. i 6 dage
Urinvejsinfektion hos kateterbærere	antibiotisk behandling kun indiceret ved påvirket almentilstand, og kateteret bør altid seponeres/skiftes pivmecillinam 400 mg x3	ciprofloxacin 500 mg x2 p.o.
<i>Infektioner i huden</i>		
Impetigo	daglig vask med klorhexidinsæbe 4% og klorhexidincreme 4%	ved udbredte eller svære læsioner kombineres med dikloxacillin 1g x3 p.o. evt. i kombination med fenoxymetylpenicillin 1 MIE x3 p.o.
Erysipelas	fenoxymetylpenicillin 1 MIE x3 p.o.	ved penicillinallergi: claritromycin 500 mg x2 p.o.

1. Børnedoser angivet i mg/kg. De må aldrig overstige voksendosis.

2. Den antibakterielle aktivitet og bivirkningsfrekvens er ens for roxitromycin og claritromycin. Claritromycin er valgt i vejledningen, fordi det findes som både oral suspension og parenteralt præparat.