

Rationel 12 FARMAKOTERAPI

Pneumonibehandling



Både hvad angår ætiologi, klinik og ikke mindst behandling, er det væsentligt at skelne mellem følgende 4 typer af pneumoni:

1. Pneumoni erhvervet uden for sygehus
2. Nosokomial pneumoni
3. Aspirationspneumoni
4. Pneumoni hos den immuninkompetente patient

I det følgende vil vi fokusere på pneumoni erhvervet uden for sygehus og blot summarisk beskrive den nosokomielle pneumoni. Behandlingen af aspirationspneumoni og pneumoni hos den immunkompetente er en specialistopgave og sker i samråd med mikrobiolog og/eller infektionsmedicinere.

Pneumoni erhvervet uden for sygehus

Pneumoni er en hyppigt forekommende sygdom med skønsmæssigt 2-15 tilfælde pr. 1.000 personer pr. år, svarende til ca. 20.000 indlæggelser årligt. Pneumoni er karakteriseret ved pludseligt indsatte symptomer i form af kulderystelser, høj feber (ofte over 39°C), produktiv hoste med purulent ekspektorat og af og til pleural smerte. Hosten kan initialt være tør, men vil som regel i løbet af 1-3 døgn blive produktiv med purulent ekspektorat, der ikke sjældent er blodtingeret. Pneumoni kan, ofte hos yngre patienter, også debutere med influenzalignende symptomer i form af tør hoste, rhinitis, muskelsmerter og hovedpine, generel

sygdomsfølelse og moderat temperaturforhøjelse. Dette billede beskrives ofte som »atypisk pneumoni«, og sygdomsbilledet tilskrives hovedsagelig infektion med *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* eller *Chlamydia pneumoniae*. I praksis er der imidlertid et væsentligt overlap mellem disse to kliniske sygdomsbilleder, og der er ikke nogen evidens for, at disse kliniske sygdomsbilleder kan bruges til at bestemme ætiologien ved pneumoni erhvervet uden for sygehus. Ønskes sikker diagnostik af atypisk pneumoni, anvendes PCR på luftvejssekret, der helt har afløst tidligere tiders venten på stigning i titre. Diagnosen er vanskeligere at stille ved samtidig anden lungesygdom, fx astma, og hos patienter med KOL kan en pneumoni være vanskelig at skelne fra en akut, febril opblussen. Denne skelnen er i daglig klinik mindre betydende, da den initiale behandling ikke er væsentligt forskellig. Måling af C-reaktivt protein (CRP) anvendes ofte til at skelne mellem bakteriel og viral årsag til nedre luftvejsinfektion, men testen har lav specificitet og er ikke særlig anvendelig.

Vurdering af behov for indlæggelse af patienten med pneumoni beror ofte på et subjektivt lægeligt skøn. Baseret på opfølgning af store patientserier kan højrisikopatienter imidlertid identificeres. Boks 1 og 2 viser kriterier for risikostratificering, baseret primært på britiske studier.

Pneumokokken *Streptococcus pneumoniae* er fortsat den hyppig-

December 2003

Pneumonibehandling side 1

Anvend den »Definerede Døgn

Dosis» med omtanke side 4

Udgivet af
Institut for Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Michael Dupont
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

Boks 1. Vurdering af pneumoni erhvervet uden for sygehus i hjemmet.

- Respirationsfrekvens ≥ 30 /minut
- $BT_{\text{SYST}} < 90$ mmHG eller $BT_{\text{DIAST}} \leq 60$ mmHg
- Nytilkommen konfusion

Ingen af ovenstående: Overvej indlæggelse af ældre (> 65 år) og patienter med kronisk sygdom

Én af ovenstående: Overvej indlæggelse

To eller flere: Indlæg

Boks 2. Vurdering af pneumoni erhvervet uden for sygehus ved indlæggelsen.

- Respirationsfrekvens ≥ 30 /minut
- $BT_{\text{SYST}} < 90$ mmHG eller $BT_{\text{DIAST}} \leq 60$ mmHg
- Nytilkommen konfusion
- Carbamid > 7 mmol/l

Ingen af ovenstående: Overvej ambulant behandling af yngre (< 65 år), medmindre patienten er hypoksisk eller har radiologisk involvering af flere lapper

Én eller flere: Indlæg

To eller flere: Betragt patienten som en højrisikopatient, overvej intensiv/semi-intensiv observation

ste årsag til pneumoni med *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* og virus (influenza A) som mindre hyppige årsager og *Legionella pneumophila*, *Staphylococcus aureus* og gramnegative bakterier som sjældne patogener. Der er ikke større danske serier, der kan fastslå, om dette mønster også er helt dækkende for danske forhold. En rejseanamnese er altid nødvendig, både for at sikre opmærksomhed om mulig *Legionella*-infektion og for at kunne tage højde for andre resistensforhold end de vanlige.

Behandling

Primært ønskes en initialbehandling, der effektivt dræber pneumokokker, idet dødeligheden ved pneumoni næsten udelukkende er forbundet med pneumokokpneumoni. Det mest rationelle valg af antibiotikum er derfor fortsat penicillin. Dette er stort set unikt for Danmark og afspejler den meget gunstige situation, vi befinder os i,

hvad angår resistensforhold. Det er imidlertid væsentligt at huske på, at disse forhold ikke er statiske, og at det for at opretholde en løbende monitorering af resistensforhold er vigtigt at sikre relevant materiale til mikrobiologisk vurdering inden behandlingsstart hos indlagte patienter med pneumoni. Endelig er det væsentligt, at de nedenstående rekommandationer – ligesom så mange andre retningslinjer på dette område – er baseret på mikrobiologisk viden om resistensforhold for bakteriestammer observeret i laboratoriet. Meget få aspekter af pneumonibehandling er evidensbaseret. Dette gælder ikke blot præparatvalg, men også dosis, doseringshyppighed, administrationsform og behandlingens længde. Behandlingsforslag er angivet i Boks 3.

Disse anbefalinger adskiller sig primært fra tidligere ved dels at anbefale penicillinindgift parenteralt i hjemmet hos den svært medtagne patient inden indlæggelse og

ved at anbefale en bredspektret antibiotisk behandling initialt hos den medtagne indlagte patient. Det første baseres på en udokumenteret rekommandation fra et britisk auditstudie, det andet på holdninger – og altså ikke kontrollerede undersøgelser – fra udenlandske retningslinjer, idet behandlingen hos den medtagne patient bør inkludere dækning over for alle potentielt livstruende patogener. Ved pneumoni erhvervet i udlandet i et område, hvor penicillinresistente pneumokokker optræder endemisk, indledes behandlingen med et tredjegerationscefalosporin, fx ceftriaxon $2 \text{ g} \times 1$ i.v., og enhver patient konfereres med den stedlige mikrobiolog eller infektionsmedicin. Dette må dog ikke forsinke tidlig behandlingsstart, fx som angivet i Boks 3. Patienter med nylig udlandsrejse, hvor pneumoni skønnes at kunne behandles i hjemmet, må følges tættere end vanligt for at sikre behandlingsrespons på den vanligt rekommanderede behandling. For denne patientgruppe bør tærsklen for indlæggelse være lavere end for patienter med pneumoni erhvervet i Danmark – denne rekommandation er dog ikke evidensbaseret.

I forskellige situationer kan det være rimeligt at afvige fra anbefalingerne for initialbehandling. Den upåvirkede indlagte patient med pneumoni kan behandles med peroral penicillin. Intravenøse stofmisbrugere med multiple lungeinfiltrater bør altid dækkes ind for stafylokokpneumoni, fx med dicloxacillin $1 \text{ g} \times 4$ i.v. eller cefuroxim $1.500 \text{ mg} \times 3$ i.v. I år med *Mycoplasma*-epidemi er det rimeligt at starte med et makrolid til patienter, hvor resten af (børne-)familien også har symptomer på nedre luft-

vejsinfektion, ligesom alvorlig pneumoni hos en patient med nylig influenza bør behandles med penicillin og dicloxacillin/cefuroxim pga. risikoen for stafylokokpneumoni. Upåvirkede afebrile patienter med symptomer på pneumoni («kold lungebetændelse») skal ikke have antibiotika, og det samme gælder febrile patienter med akut bronchitis.

Under penicillinbehandling ses almindeligvis et temperaturfald inden for første døgn. Ved massiv pneumoni er en let temperaturforhøjelse i 3-5 dage dog ikke ualmindelig og giver ikke indikation for yderligere udredning, forudsat at patientens almentilstand bedres. Ved fortsat febrilia og uændret klinik må patienten naturligvis revurderes. Behandlingen skal altid justeres iht. de mikrobiologiske fund. Hos den ikke medtagne patient, der ikke responderer på penicillin efter 2-3 døgn, må muligheden for atypisk pneumoni genovervejes, og skift til et makrolid (roxithromycin 150 mg × 2) overvejes.

I adskillige år har en polyvalent pneumokokvaccine været tilgængelig. Vaccinen beskytter mod invasiv pneumokoksygdom (sepsis) hos ældre personer, men ikke mod pneumoni. I Danmark anbefales pneumokokvaccination til personer med kronisk sygdom, hos splenektomerede og til alle over 65 år.

Nosokomial pneumoni

Nosokomial pneumoni defineres som en lungeinfektion, der udvikler sig mindst 48 timer efter indlæggelse. Definitionen af nosokomial pneumoni er operationel, men næppe tilstrækkelig, da den ikke omfatter patienter, der udvikler pneumoni uden for sygehus med

bakterier, de er koloniseret med under nylig hospitalsindlæggelse. Den højeste forekomst af nosokomial pneumoni findes på intensivafdelinger, hvor respiratorpneumoni er den hyppigste nosokomielle infektion hos intuberede patienter. Risikoen for nosokomial pneumoni stiger med alderen fra ca. 5 pneumonier/1.000 indlæggelser hos patienter under 35 år til 15-25 pneumonier/1.000 indlæggelser hos ældre patienter indlagt på medicinsk afdeling. Patienter med nosokomial pneumoni præsenterer sig væsentligt mere varieret end patienter med pneumoni erhvervet uden for sygehus.

Spektret af mikroorganismer ved nosokomial pneumoni adskiller sig markant fra spektret ved pneumoni erhvervet uden for sygehus, specielt hvis der under indlæggelsen er anvendt antibiotika af anden årsag. I disse tilfælde vil op mod 75% af patienterne være inficeret med *Staphylococcus aureus* og/eller aerobe gramnegative bak-

terier (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter species m.fl.*), mens *Haemophilus influenzae* og *Streptococcus pneumoniae* er mindre hyppige.

Behandling

Som ved andre pneumonier er det vigtigt at opnå sufficient materiale til mikrobiologisk undersøgelse, inden en behandling iværksættes. Den initiale behandling bør omfatte stoffer med aktivitet over for såvel gramnegative bakterier som grampositive kokker, fx inj. cefuroxim 1,5 g × 3 og eventuelt inj. ciprofloxacin 500 mg × 2 hos den medtagne patient. Behandlingen bør efterfølgende justeres iht. de mikrobiologiske fund.

Jørgen Vestbo
North West Lung Center
Wythenshawe Hospital, Manchester, UK

Thomas Benfield
Epidemiafdelingen
Rigshospitalet

Litteraturreferencer kan fås ved henvendelse til Institutttet eller på www.irf.dk.

Boks 3. Behandling af pneumoni erhvervet uden for sygehus.

Behandling uden indlæggelse

- Tbl. phenoxymethylpenicillin 2 MIE × 3 i 7 dage
- Ved penicillinallergi: Nyere makrolid, fx tbl. roxithromycin 150 mg × 2 i 7 dage

Behandling under indlæggelse

- Inj. benzylpenicillin 2 MIE × 3 i.v. i 1-2 døgn, herefter som ovenfor. Er patienten upåvirket, kan peroral behandling anvendes i hele forløbet.
- Ved penicillinallergi uden tidligere anafylaksi: Inj. cefuroxim 750 mg × 3 i.v. i 1-2 døgn, herefter behandling med makrolid som ovenfor.
- Ved penicillinallergi med tidligere anafylaksi: Makrolid i.v., fx clarithromycin 500 mg × 2 eller erythromycin 500 mg × 3 i 1-2 døgn, herefter behandling med makrolid som ovenfor.

Behandling af svært medtaget patient

- Om muligt gives inj. benzylpenicillin 5 MIE i.v. inden indlæggelse (på linje med initialbehandling af meningitis).
- Ved indlæggelse gives inj. benzylpenicillin 2 MIE × 3 i.v. suppleret med inj. ciprofloxacin 500 mg × 2 i.v., videre behandling vil afhænge af initiale undersøgelsessvar.

Behandlingen bør altid justeres iht. de mikrobiologiske fund.

Anvend den »Definerede DøgnDosis« med omtanke!

Kendskab til ATC-klassifikationssystemet og udtrykket den »Definerede DøgnDosis« (DDD) er relevant for alle, der vurderer litteratur om handlende lægemidler eller lægemiddelstatistikker.

I 1960'erne voksede interessen for forskning inden for farmako-epidemiologi og rationel anvendelse af lægemidler. Der blev derfor behov for at udvikle et internationalt anerkendt klassifikationssystem som standard for studier i lægemiddelforbrug, ATC-systemet, der forsøger ensartet og entydigt at klassificere hvert enkelt lægemiddel efter dets anatomiske, terapeutiske og kemiske tilhørsforhold (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System). Som måleenhed indførte man et teknisk begreb kaldet den »Definerede DøgnDosis« (DDD), der defineres som »den formodede gennemsnitlige vedligeholdelsesdosis per dag for lægemidlets hovedindikation hos voksne«.

Siden 1982 har The WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology i Oslo været ansvarlig for udviklingen og vedligeholdelsen af ATC/DDD-systemet. Lægemidler tildeles efter ansøgning en DDD-værdi ca. 1 år efter markedsføring.

DDD-værdien fastlægges som den gennemsnitlige værdi af de godkendte doseringer og de faktisk anvendte doseringer i forskellige lande på ansøgningstidspunktet. DDD-værdien repræsenterer dermed et internationalt kompromis, hvilket forklarer, hvorfor visse DDD-værdier til tider synes fjernt fra den kliniske virkelighed.

Formålet med ATC/DDD-systemet er således at virke som et statistisk værktøj, der skal fremme kvaliteten af forskningen ved at gøre det lettere at præsentere og sammenligne forbruget af lægemidler såvel regionalt som mellem lande. For at sikre muligheden for langtidsstudier af lægemiddelforbruget ønsker man at holde kodernerne og DDD'erne så stabile som muligt, hvorfor centret er meget tilbageholdende med at foretage ændringer. Det betyder med andre ord, at DDD-værdierne ikke tager hensyn til ændringer i de anvendte doseringer over tid eller nationale forskelle med hensyn til anvendte doseringer og indikationer.

DDD-værdien skal således ikke fortolkes som en endegyldig »korrekt« eller anbefalet dosering, og især sammenligninger af DDD-værdier mellem analoge præparater kan være problematiske, idet

DDD-værdierne netop ikke er tildelt ud fra terapeutiske ækvivalensstudier. Eksempelvis er tildelingen af DDD-værdier for protonpumpehæmmerne generelt baseret på behandlingen af ulcus, mens DDD-værdien for esomeprazol (Nexium®) er tildelt ud fra behandlingen af gastroøsofageal refluxsygdom, da esomeprazol ikke havde ulcus som godkendt indikation på ansøgningstidspunktet.

Med dette kendskab til ATC/DDD-systemets formål og opbygning må man konkludere, at DDD-værdierne skal anvendes med omtanke, og at de ikke nødvendigvis er velegnede som grundlag for pris-sammenligninger, beslutninger om national tilskudspolitik eller stillingtagen til ækvieffektive doser. Når man præsenteres for studier eller prissammenligninger indeholdende DDD-værdier, er det derfor vigtigt at overveje:

1. Hvilken DDD-værdi, der er anvendt.
2. Hvorvidt DDD-værdien er repræsentativ og sammenlignelig med de danske terapianbefalinger og almindelig praksis.

Jeanett Borregaard Larsen
Institut for Rationel Farmakoterapi

Hermed de bedste ønsker om
en glædelig jul og
et lykkebringende nytår fra
Institut for Rationel Farmakoterapi

