

Antibiotika och resistens

Inga Odenholt, Infektionskliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö
Malin André, Ffou-enheten, Primärvården, Landstinget Uppsala län, Uppsala

Inledning

Larm om resistent bakterier kommer i ökande takt. En ökad resistens påverkar hela sjukvården och framför allt kommer de svårast sjuka att drabbas. Det finns få antibiotika med nya verkningsmekanismer på gång inom läkemedelsindustrin, därför är vi tvungna att förlita oss på dem vi redan har. Mycket av sjukvårdens stora framgångar förutsätter möjligheten av kontroll av infektioner, t ex vid protesoperationer, hjärtkirurgi och cancerbehandlingar. Med en ökande resistens hos bakterierna kan inte dessa livräddande behandlingar genomföras. Därför är en restriktiv användning av antibiotika av stor betydelse. Det innebär att antibiotika ska undvikas när nyttan är begränsad.

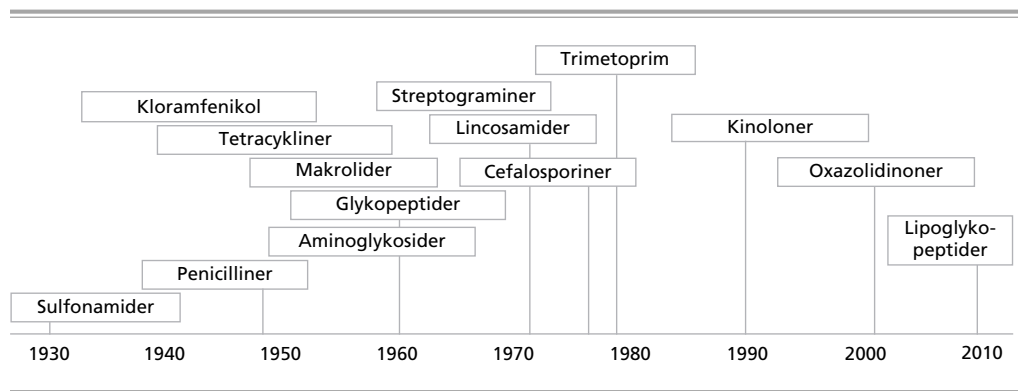
Under senaste årtionden har kunskapen om antibiotikas begränsade effekt vid många vanliga infektioner blivit klarlagd och riktlinjerna har förändrats. Behandlingsriktlinjer för akut mediaotit kom ut från Läkemedelsverket hösten 2010 (1). I samarbete mellan Strama och Läkemedelsverket har riktlinjer utfärdats för faryngotonsillit, sinuit, nedre urinvägsinfektioner hos kvinnor, bakteriella hud- och mjukdelsinfektioner och nedre luftvägsinfektioner (2–6). Man hittar dessa både på Stramas och Läkemedelsverkets webbsidor.

Resistensutveckling inom antibiotikaområdet

En viktig drivande faktor bakom utvecklingen inom antibiotikaområdet har varit resistensutveckling mot äldre preparat, vilket i sin tur hänger samman med en global överförskrivning av antibiotika. Nya antibiotika har hittills kunnat möta resistensutvecklingen, men det har blivit allt svårare och kostsammare att ta fram medel med nya verkningsmekanismer. Idag förekommer resistens mot alla kända antibiotika.

Fram till 1980 registrerades en lång rad nya antibiotikaklasser, men därefter tog det 20 år innan nästa nya grupp av antibiotika, oxazolidinonerna, introducerades, se Figur 1, s 656. Under dessa 20 år har tillskottet till antibiotikaarsenalen i stor utsträckning bestått av modifieringar av redan existerande preparatgrupper, t ex cefalosporiner, makrolider och kinoloner. Mindre kemiska modifieringar av redan existerande preparat ger ofta endast en kortvarig respit innan bakterierna har utvecklat motståndskraft även mot dessa medel. De senaste 10 åren är det framför allt antibiotika mot meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA) som tagits fram (lipoglykopeptider) medan medel mot multiresistenta gramnegativa bakterier saknas helt.

Sedan mer än 50 år har människan rubbat den ekologiska balansen av mikroorganismer genom att använda stora mängder antibiotika för infektionsbehandling och för andra ändamål t ex för att öka tillväxten hos livsmedelsproducerande djur eller för bekämpning av infektioner hos växter. Omkring



Figur 1. Utvecklingen av nya antibiotikaklasser från 1930-talet

50% av all antibiotika används idag inom humanmedicin och resterande inom veterinärmedicin.

Med en minskande tillgång till effektiva antibiotika riskerar vi att åter få en ökad sjuklighet och dödlighet i bakteriella infektionssjukdomar. Samhällets kostnader vid ökande resistensutveckling blir mycket stora pga ökad mortalitet, ökad invaliditet, längre vårdtider, ökat behov av isoleringsvård och högre läkemedelskostnader. Ökade kostnader kommer också från ett ökat behov av smittspårning, stängda avdelningar och avstängning från arbetet inom sjukvården.

Sjukvårdsmiljöer är särskilt känsliga för spridning av bakterier. Här används antibiotika mer än i andra miljöer; trängseln är större och täta kontakter mellan individer innebär ökad risk för överföring av bakterier. Patienter är också ofta mera mottagliga pga sämre immunförsvar, defekta försvarsbarriärer eller förändringar i den normala bakteriefloran.

Vanliga resistenta bakterier

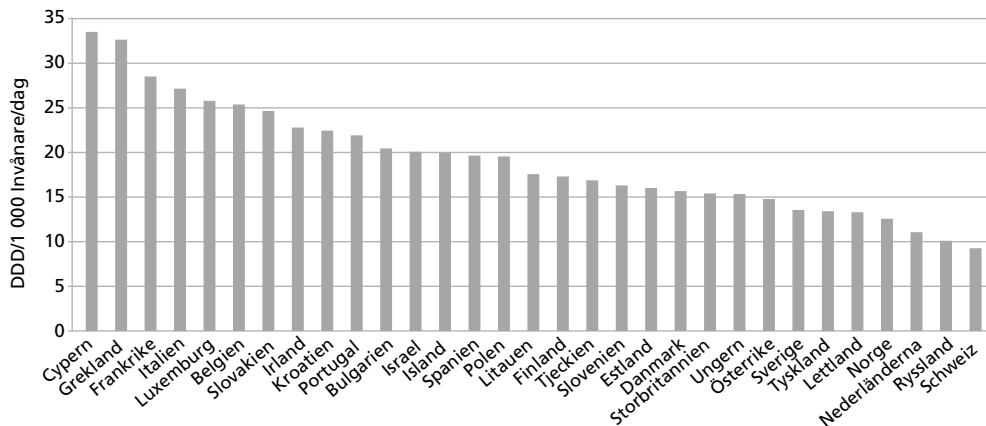
MRSA

Meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA) har utvecklat resistens mot alla betalaktamantibiotika genom bildandet av ett nytt penicillinbindande protein som tagit över funktionen av de andra. Dessa bakterier kan vara mer eller mindre känsliga för andra stafylokockantibiotika såsom klindamycin, fusidinsyra m fl. Andelen MRSA av invasiva stafylokockinfektioner (positiva blododlingar) varierar mycket i olika länder

från 44% i England till ca 1% i Sverige. En viktig åtgärd för att minska spridningen av MRSA är att undersöka patienter som varit vårdade på sjukhus > 24 timmar i annat land än Sverige på förekomsten av MRSA. Tyvärr så ökar förekomsten av MRSA i öppenvård som orsak till furunklar, abscesser och andra hud- och mjukdelsinfektioner.

ESBL

Extended-spektrum betalaktamasproducerande bakterier (ESBL), oftast *Escherichia coli* eller *Klebsiella* spp., är bakterier som bildar ett enzym som bryter ner alla penicilliner och cefalosporiner. I ca 50% av fallen är de också resistenta mot aminoglykosider, kinoloner och trimetoprim/sulfa, vilket gör att de enbart är känsliga för karbapenemer intravenöst. Även här varierar förekomsten mycket mellan olika länder. I en studie av resenärer framkom att 25% av dem som kom från Thailand var bärare av ESBL i tarmen. Hade man varit i Indien så var risken 50%! I Sverige ligger förekomsten av ESBL i blododlingar på ca 2%. I Skåne fördubblades antalet odlingar med ESBL mellan 2006 och 2009. ESBL har blivit ett reellt behandlingsproblem exempelvis för kvinnor med nedre UVI, som inte kan behandlas med antibiotika peroralt. I Sverige har man haft besvärliga utbrott på sjukhus t ex Akademiska sjukhuset i Uppsala med ca 270 fall. I bl a USA och Israel har man även haft utbrott av *Klebsiella pneumoniae* som utöver penicilliner och cefalosporiner kunnat bryta ner karbapenemer s k KPC-resistens (*K. pneumoniae carbapenemas*). En ensidig



Figur 2. Antibiotikaförbrukningen i öppenvård i Europa, 2007 (data från ESAC)

användning av cefalosporiner och/eller kinoloner leder till att dessa bakterier selekteras fram.

VRE

Även vankomycinresistenta enterokocker har sin hemvist i tarmen. De har en förändrad cellvägg, vilket leder till att vankomycin inte kan binda sig till bakterien. Från att det enbart har rapporterats en handfull patienter med VRE i hela landet registrerades 2008 över 600 patienter, många smittade på Stockholms sjukhusen, i Västmanland och Halland. År 2009 anmäldes 400 fall och år 2010 214 fall. Behandlingsalternativen för VRE är mycket begränsade.

PRP

Penicillinresistenta pneumokocker (PRP) är luftvägsbakterier och ger upphov till samma infektionspanorama som de känsliga pneumokockerna dvs otit, sinuit och lunginflammation. Resistensen har uppkommit genom förändringar i de penicillinbindande proteinerna vilket medför att penicillinet inte binder lika bra till bakteriecellväggen. Förekomsten av pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin i Sverige varierar från ca 12% i Malmö till ca 4% i Jönköping. I Sydostasien är över 50% av alla pneumokocker resistenta mot penicillin. Det enda orala antibiotikum man kan använda vid behandling av

pneumokocker med nedsatt känslighet mot penicillin (MIC \leq 1 mg/L) är amoxicillin i högdos (80 mg/kg kroppsvikt/dygn).

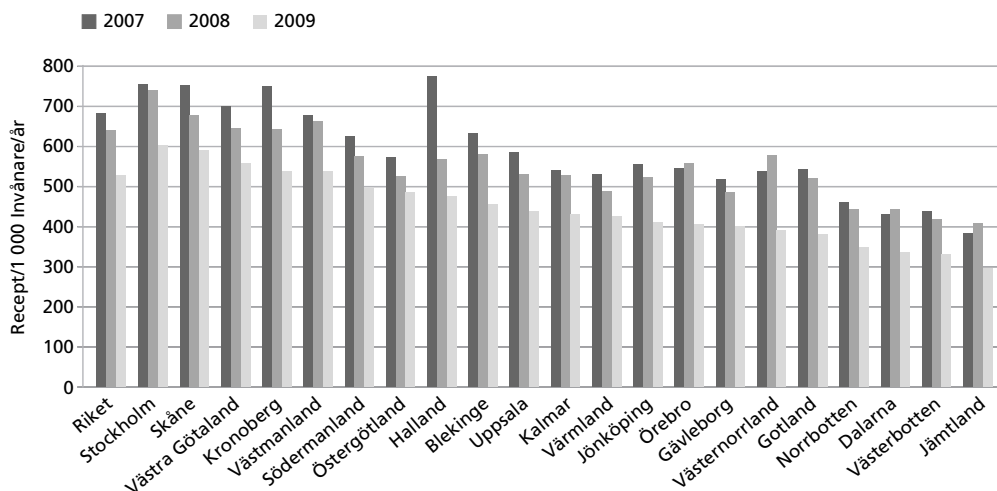
Antibiotikaförbrukning och resistens

Antibiotikaförbrukningen varierar mycket mellan olika länder, se Figur 2, och det finns ett klart samband mellan förbrukning och andel resistenta bakterier. Även inom Sverige varierar förbrukningen – länen i Norrland har en klart lägre förbrukning än storstäderna och Skåne, se Figur 3, s 658. Även inom ett mindre geografiskt område som t ex Skåne finns stora variationer inom de olika kommunerna.

Omkring 80–90% av all antibiotika förskrivs i öppenvård, där primärvårdsläkarna står för ca 60% och resten skrivs ut på sjukhusens mottagningar. Även om sjukhusens slutenvård står för enbart ca 10% av förbrukningen, så behandlas var 3:e patient som vårdas på sjukhus med antibiotika. Två viktiga faktorer gör att vi får en ökad antibiotikaresistens hos bakterierna – dels en överförbrukning av dessa medel, dels en spridning pga dålig hygien, se Figur 4, s 658.

Strama

Strategigruppen för rationell antibiotikavårdning och minskad antibiotikaresistens (Strama) är ett samverkansorgan. Dess syfte



Figur 3. Antibiotikaförbrukningen (exklusive metenamin) till barn 0–4 år, åren 2007–2009 (Apotekens Service AB, Concise)

är att verka för sektorsövergripande samordning av frågor för att bevara möjligheten att effektivt använda antibiotika vid bakteriella infektioner hos människor och djur samt att ta initiativ till åtgärder som i första hand rör människors hälsa. Nationella Strama bildades 1995 (7). Redan inom ett år hade 21 lokala Strama-grupper bildats. Strama har även tagit initiativ till ett internationellt nätverk mot antibiotikaresistens: React.

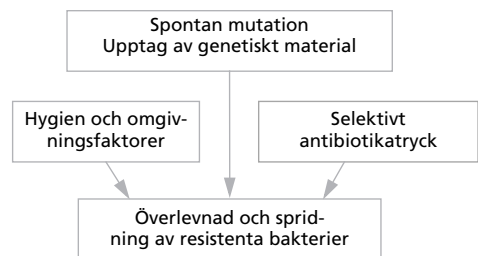
Totalt har antibiotikaförbrukningen (exklusive metenamin) i öppen vård minskat från 15,9 DDD/1 000 inv/dag 1995 till 12,9 DDD/1 000 inv/dag år 2008 (data från Apotekens Service AB). Den största minskningen av antibiotikaanvändningen har

skett till barn i åldern 0–4 år, där antibiotikaförbrukningen per recept/1 000 inv är högst. Figur 3. Målet för Strama är att på 5 år minska antalet recept till 250/1 000 invånare och år samt att 80% av antibiotika mot luftvägsinfektioner till barn, 0 till 6 år, ska vara penicillin V. Antibiotikaförbrukningen hos äldre ligger också högt men har minskat något de senaste åren. En undersökning som har gjorts av Apoteket AB i samarbete med Strama visade att 43% av alla personer som vistas i sk särskilt boende (SÄBO) hade fått antibiotikabehandling de senaste 3 månaderna. Av dessa hade 60% erhållit behandling pga misstänkta urinvägsinfektioner.

Referensgruppen för antibiotikafrågor

Referensgruppen för Antibiotikafrågor (RAF) och dess metodgrupp RAF-M (8) utgör Svenska Läkaresällskapets, Smittskyddsinstitutets och Stramas expertgrupper i antibiotikafrågor. RAFs och RAF-Ms gemensamma huvuduppgift är att sammanställa underlag för indelning av bakterier i känslighetsgrupper (S, I och R) för antibakteriella medel, se Faktaruta 1, s 659.

Utifrån detta fastställer och reviderar RAF antibakteriella medels MIC-gränser. RAF och RAF-M samverkar med andra



Figur 4. Spridningsväg för resistenta bakterier

Klassificering av bakteriernas känslighet för antibiotika

- **S = Känslig**

Infektionen kan förväntas svara på behandling med detta antibiotikum vid dosering rekommenderad för denna typ av infektion. Bakterien har inga påvisade resistensmekanismer mot medlet.

- **I = Intermediär**

Behandlingseffekten med detta medel är osäker. Bakterien har förvärvat låggradig resistens mot medlet eller har naturligt lägre känslighet för medlet. Bakterien kan förväntas svara på behandling med doser som är högre än normaldosering.

- **R = Resistent**

Behandlingseffekt med detta medel är osannolik. Bakterien har förvärvat betydelsefulla resistensmekanismer eller är naturligt resistent mot medlet.

europiska referensgrupper i EUCAST (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing) för att uppnå en harmonisering av resistensbestämning i Europa (9). RAF liksom Strama verkar för en rationell användning av antibakteriella medel genom att meddela producentbunden information och genom att medverka i policyskapande åtgärder.

Att tänka på vid förskrivning av antibiotika

Har patienten överhuvudtaget en bakteriell infektion?

En lång rad icke-infektiösa tillstånd ger upphov till feber. Hit hör t ex inflammatoriska ledsjukdomar och kollagenoser. Maligniteter ger också ofta feber liksom endokrina sjukdomar. I samband med allergiska hudreaktioner är feber vanligt men kan också vara det enda symtomet på en läkemedelsallergi ("drug fever"). Virusinfektioner tillhör de i särklass vanligaste infektionerna och här ingår även akut bronkit. Trots att den senare orsakas av virus, förskrivs antibiotika i > 60% på denna diagnos.

Fynd av bakterier är inte liktydigt med infektion. Exempelvis är svårläkta bensår alltid koloniserade med bakterier. Frekvensen

asymtomatisk bakteriuri ökar med stigande ålder och är speciellt vanlig hos vårdtagare i den kommunala äldreomsorgen, där upp till 50% av de boende har positiv urinodling vid screening (10).

Måste man antibiotikabehandla alla patienter med bakteriella infektioner?

Idag finns det klar evidens för att de flesta bakteriella luftvägsinfektioner läker utan antibiotika. Vid många diagnoser, t ex sinuit, akut otit och streptokocktonsillit, är nyttan av antibiotikabehandling ytterst begränsad. Man vinner t ex 1–2 dygns symptomfrihet med antibiotikabehandling vid streptokocktonsillit. Det räcker därför inte att besvara frågan om infektionen orsakas av bakterier eller virus utan dessutom om antibiotika behövs för att patienten ska tillfriskna och minska risken för komplikationer. Att samtala om dessa frågor så att patienten förstår och känner sig trygg är grunden för att kunna avstå från onödig antibiotikabehandling.

Differentialdiagnostiken vid luftvägsinfektioner är inte lätt. I primärvården begränsas den diagnostiska arsenalen i praktiken ofta till en sammanvägning av kliniska symtom och fynd med resultaten av enkla snabbtester (kapitlet Luftvägsinfektioner hos barn och vuxna, s 713). Kom ihåg att det är patienten som ska behandlas, inte provsvaret. Också virusinfektioner kan ge höga CRP-värden, liksom andra tillstånd som t ex systemiska vaskuliter.

I Terapirutan, s 660, finns förslag till standardbehandling av vanliga infektioner i öppen vård.

Vilka bakteriella infektioner kräver snabbt omhändertagande?

Det förekommer fortfarande infektionssjukdomar, också i öppen vård, med hastigt och fulminant förlopp, där tidig antibiotikaterapi är livsavgörande. Det gäller framför allt infektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar eller splenektomerade patienter samt vid svåra pneumokockpneumonier, nekrotiserande fasciiter och bakteriella meningiter. Patienter som inom loppet av ett par timmar insjuknar i fulminant infektion har inte alltid fokala symtom och har inte heller hunnit få en stegrad CRP. Patienter

Terapirekommendationer – Antibiotikaval vid infektioner i öppen vård ^a				
Diagnos	1:a handsval	Behandlings- tid (dagar)	PC-allergi Typ 1	Sviktt Tänk på
Förkylning	Ej antibiotika			
Akut laryngit	Ej antibiotika			
Akut bronkit	Ej antibiotika			
Bakteriell sinuit	Penicillin V	7–10	Doxycyklin Makrolid	Ompröva diagnosen
Otit	Penicillin V ^b	5	Erytromycin	Nasofarynxodling
Streptokock- tonsillit	Penicillin V	10	Klindamycin	Ompröva diagnosen
Pneumoni	Penicillin V	7	Klindamycin ev makrolid	
Hud- och mjuk- delsinfektion ^c	Tvål och vatten Retapamulin Penicillin V Flukloxacillin Cefadroxil (barn)	5 7–10	Klindamycin Fusidinsyra	Icke-farmakologisk behandling (t ex kompression, sår- rengöring) Adekvat dos? Vuxen: flukloxacillin 1 g 3 gånger/dygn
Borrelios – erythema migrans	Penicillin V	10	Doxycyklin Azitromycin (barn < 8 år)	

a. För behandling av urinvägsinfektioner se kapitlet Urinvägsinfektioner, s 437.

b. Avakta med antibiotika till barn 1–12 år utan komplicerande faktorer eller perforerad otit. Penicillin V till barn < 1 år och till vuxna.

c. Inför valet av antibiotika i olika behandlingssituationer se referens 5.

med påverkat allmäntillstånd, med eller utan chocksymtom, ska remitteras till sjukhus så fort som möjligt. Om det är långt till närmaste sjukhus bör antibiotika sättas in före inremitteringen, gärna efter telefonkontakt med närmaste sjukhus (se Akuta svåra infektioner – initial behandling, s 39).

Orsakas infektionen av de mikroorganismer som isolerats på laboratoriet?

I de fall man tagit bakteriologiska odlingar måste svaren på dessa värderas kritiskt. Det är patienten och inte odlingssvaret som ska behandlas med antibiotika och man måste ha kännedom om den normala bakteriefloran! Växt av bakterier i nasofarynxodling hos ett barn är ett normalt fynd och inte liktydigt med att barnet har en bakteriell luftvägsinfektion.

Renkultur av t ex pneumokocker eller Haemophilus influenzae i nasofarynx hos ett barn med recidiverande otit ger dock viss vägledning för terapin. Förekomst av Gramnegativa bakterier i sårsekret, t ex från bensår, måste värderas kritiskt utifrån den kli-

niska bilden. Det är ofta en kolonisation av sårytan från patientens normalflora eller omgivningen. Vid djupgående infektioner, abscessbildning och feber eller om patienten har nedsatt infektionsförsvar får dock ett sådant odlingsfynd större betydelse för antibiotikavalet.

Provtagningsstekniken vid urinodlingar är av avgörande betydelse för resultatet av odlingen. Om provet inte hålls tillräckligt kylt under transport till laboratoriet kan en tillväxt ske av föroreningar från uretrafloran och odlingen blir då falskt positiv.

Vilket antibiotikum ska användas?

I flertalet fall måste antibiotikabehandlingen sättas in utan att man fått svar på föregående mikrobiologisk diagnostik, s k empirisk terapi. En grundregel ska vara att välja antibiotikum med så riktat spektrum som möjligt. Det är därför viktigt att det lokala mikrobiologiska laboratoriet regelbundet studerar resistenssituationen i upptagningsområdet och återför denna kunskap till läkare i öppen och slutna vård för att

underlätta valet av empirisk terapi. Man måste också ha kännedom om den förväntade etiologin, vilket är relativt lätt när det gäller vanliga samhällsförvärvade infektioner som pneumoni, otit, tonsillit och urinvägsinfektion. Det finns dock undantag till den "smala" vägen, t ex behandling av svårt sjuka septiska patienter, patienter med misstänkt endokardit och behandling av patienter med nedsatt immunförsvar.

Förutom antibiotikas antibakteriella spektrum bör en rad andra faktorer vägas in vid antibiotikavalet, framför allt biverkningsprofilen, de farmakokinetiska egenskaperna (t ex absorptionsgraden) och kostnaden (11).

Ekologiska aspekter

Med ekologiska effekter av antibiotikabehandling menas den rubbning som åstadkoms i den naturliga balansen mellan mikroorganismerna i normalfloran. Vid varje antibiotikabehandling påverkas inte bara de sjukdomsalstrande bakterierna utan också normalfloran. Ofullständig absorption, brett antibakteriellt spektrum, effekt mot anaeroba bakterier, stabilitet mot betalaktamaser från tarmbakterier samt biliär utsöndring är några faktorer som ofta påverkar normalfloran i tarmen negativt.

Penicillin V absorberas till enbart ca 50%. Det som inte absorberats bryts emellertid ner av tarmfloras egna betalaktamaser (ofta från bakteroidesarter), vilket då minskar graden av påverkan på den fekala floran. Bredden på medlets antibakteriella spektrum är också av betydelse för hur kraftigt den ekologiska påverkan blir. Förutom tarmfloran påverkas även den normala svalgfloran av vissa typer av antibiotika. Mixturer och tabletter kan även vid en mycket kort kontakt med munslemhinnan, i samband med sväljning, ge upphov till höga koncentrationer i saliven och störa den normala balansen. Ett annat exempel är antibiotika, särskilt amoxicillin, som påverkar den vaginala floran kraftigt och ger överväxt av candida i underlivet. Det är också välkänt att all antibiotikabehandling kan leda till överväxt av *Clostridium difficile* i tarmen, vilket i allvarliga fall kan ge upphov till pseudomembranös kolit. Effekten av probiotika (t ex olika laktobaciller) är inte vetenskapligt bevisad.

De ekologiska effekterna av en antibiotikabehandling kan också gynna spridningen av resistenta bakterier.

Allergiska aspekter

Överkänslighet mot penicillin och andra betalaktamantibiotika tillhör de vanligaste allergiska reaktionerna mot läkemedel. Praktisk handläggning av penicillinallergi beskrivs i kapitlet Allergiska och immunologiska tillstånd, s 813. Se även kapitlet Läkemedelsbiverkningar, s 1157.

Doseringsrekommendationer

Studier angående antibiotikas farmakokinetik och farmakodynamik, dvs hur antibiotika ska doseras (doseringsintervall och dos), har under de senaste åren visat att olika klasser av antibiotika är beroende av olika farmakokinetiska variabler för att uppnå bästa effekt. Studierna är framför allt gjorda på djur men de humanstudier som finns, stöder data man har fått fram i de olika djurmodellerna. Principerna verkar gälla för både känsliga och resistenta bakterier (framför allt visat för penicillin-känsliga och resistenta pneumokocker) (8).

När det gäller dosering av betalaktamantibiotika (dvs penicilliner, cefalosporiner och karbapenemer) är effekten beroende på den tid den fria (icke proteinbundna) serumkoncentrationen ligger över den minsta hämmande koncentrationen (MIC) för den aktuella bakterien ($T > MIC$). Hur lång $T > MIC$ ska vara är med stor sannolikhet beroende på hur allvarlig infektionen är, men för penicilliner och cefalosporiner har $T > MIC$ på 40–50% av doseringsintervallet visats ge maximal effekt vid behandling av immunkompetenta patienter med otit och sinusit. Det är däremot viktigt att koncentrationer över MIC uppnås under hela doseringsintervallet vid endokardit och infektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar.

Att $T > MIC$ är korrelerad till effekt för betalaktamantibiotika beror delvis på en tidsberoende avdödning (vilken alltså inte är koncentrationsberoende) för dessa läkemedel. En höjning av dosen leder givetvis till en samtidig förlängning av $T > MIC$, men eftersom t ex penicillin V har en halve-

Dosering av penicillin V

- Med tanke på den korta halveringstiden av penicillin och att det är $T > MIC$ som styr effekten bör preparatet doseras minst 3 gånger/dygn. Vid allvarliga infektioner, t ex erysipelas och pneumokockpneumoni, ska 3-dosering alltid användas.
- Normal dosering av penicillin V vid tonsillit är till barn 12,5 mg/kg kroppsvikt 3 gånger/dygn och till vuxna 1 g 3 gånger/dygn. Vid otit och sinusit blir doseringen 25 mg/kg kroppsvikt 3 gånger/dygn eller 1,6 g 3 gånger/dygn till vuxna. Se vidare Fass.

ringtid på 30 min blir denna tidsvinst mycket marginell. Vid dosering av penicillin V till patienter med normal njurfunktion ger 1 g 2 gånger/dygn en $T > MIC$ på ca 25%, 1 g 3 gånger/dygn ger $T > MIC$ på 38% och 1 g 4 gånger/dygn ger $T > MIC$ på 50% för en känslig pneumokock.

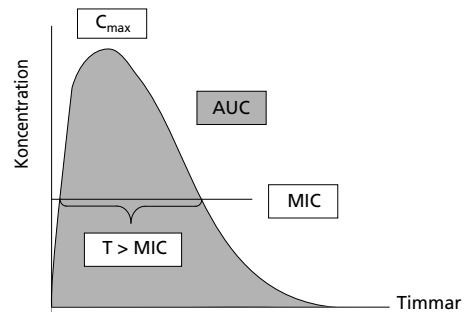
Den minsta vuxendosen av isoxazolympenicillinerna (flukloxacillin) bör inte understiga 1 g 3 gånger/dygn.

Den farmakokinetiska parameter som bäst korrelerar till god effekt för makroliderna (erytromycin, roxitromycin samt klaritromycin) är troligen också $T > MIC$. Undantag är azitromycin, som är beroende av ytan under serumkoncentrationskurvan (AUC) i förhållande till MIC; AUC/MIC. Det sistnämnda gäller även för kinolonerna och aminoglykosiderna, där AUC/MIC men också C_{max}/MIC styr effekten. För aminoglykosiderna har studier inte bara visat bättre effekt med 1 dos/dygn utan även att biverkningar i form av njurtoxicitet minskade. C_{max} , AUC, MIC och $T > MIC$ illustreras i Figur 5.

Antibiotikaprofylax vid operativa ingrepp

Antibiotikaprofylax vid kirurgiska ingrepp syftar till att minska frekvensen postoperativa infektioner genom att minska antalet bakterier i operationsområdet samt förhindra spridning av bakterier i vävnaderna (12,13).

Idag utgör antibiotikaprofylax ca 13% av all antibiotikaanvändning på sjukhusen.



Figur 5. Farmakokinetiska/farmakodynamiska index: C_{max}/MIC , AUC/MIC samt $T > MIC$

Med hänsyn till såväl kostnader som risk för uppkomst av antibiotikaresistens, är det viktigt att profylaxen ges på strikta indikationer, med rätt antibiotikum och vid rätt tidpunkt.

Profylaxens längd

I prospektiva, randomiserade studier har multipla antibiotikadoser (med få undantag) inte visat bättre resultat än enkeldosregimer (13).

För att minska risken för uppkomst av antibiotikaresistens samt för att minska kostnaderna, bör således profylax med enkeldos eftersträvas. En punktprevalensstudie (PPS) i Stramas regi som genomfördes i november 2003 och 2004 visade att man i över 60% av fallen gav profylax med mer än 3 doser (inkluderande gastrointestinal kirurgi, där engångsdos rekommenderas). Efter en kampanj mot detta minskade flerdosförfarandet till 16% 2006 men ökade sedan igen 2008 till 22%.

Tidpunkt för administration

Traditionellt ges profylaxen oftast intravenöst. De preparat som huvudsakligen används (cefalosporiner, penicilliner) har oftast kort halveringstid på 1–2 timmar, varför dessa bör ges 0,5–1 timme före ingreppet. Ett flertal studier har visat att om profylax med dessa preparat ges 2 timmar före, alternativt efter påbörjat ingrepp, ökar infektionsfrekvensen betydligt.

För att undvika problemet med att patienten får profylaxen vid fel tidpunkt kan

Antibiotikaprofylax vid operationer

Idealiskt preparat för antibiotikaprofylax bör ha nedanstående egenskaper:

- Spektrum som täcker flertalet (inte alla!) av de viktigaste potentiella patogenerna
- Ekologiskt gynnsamt
- Minskar antalet bakterier, men selekterar inte fram någon speciell bakterieart
- Ger goda serum- och vävnadskoncentrationer
- Kostnadseffektivt
- Inte är preparat som används för behandling av postoperativ infektion

man använda antibiotika med lång halveringstid. Exempel på preparat med god absorption och lång halveringstid är trimetoprim-sulfa, metronidazol och doxycyklin. Dessa preparat ges med fördel peroralt på operationsdagens morgon (undantag är ingrepp i övre gastrointestinalkanalen, där intravenös administration är att föredra) (13).

Dosens storlek

Normalt ges samma dos vid profylax som vid behandling. Dosjustering vid nedsatt njurfunktion är oftast inte aktuell, eftersom endast en dos ges i normalfallet.

Antibiotikaprofylax till patienter med hjärtfel

Antibiotikaprofylax ska ges till patienter med nedan nämnda tillstånd som är förknippade med mycket hög sannolikhet för fatal utgång vid infektiös endokardit (14,15):

- implanterade hjärtklaffsprotoser eller annan klaffkirurgi med främmande material
- komplicerade kongenitala vitier med cyanos (t ex Fallots Tetrad).

Riskgrupperna ska ha profylax vid följande ingrepp:

- Munhålan: Oralkirurgiska ingrepp, tandextraktion, parodontalkirurgi, biopsi, tandstensskrapning, rotingrepp, tonsillektomi, adenoidektomi.
- Luftvägar: Fiberbronkoskopi med biopsi, bronkoskopi med stelt instrument.

Terapirekommendationer – Endokarditprofylax vid kirurgiska ingrepp

Standardbehandling

Oral tillförsel	Amoxicillin 50 mg/kg kroppsvikt (max 2 g) som engångsdos 1 timma före ingreppet
Parenteral tillförsel	Ampicillin 2 g som intravenös engångsdos 30–60 minuter före ingreppet

Vid överkänslighet mot penicillin

Oral tillförsel	Klindamycin 15 mg/kg kroppsvikt (max 600 mg) som engångsdos 1 timma före ingreppet
Parenteral tillförsel	Klindamycin 15 mg/kg kroppsvikt (max 600 mg) intravenöst 1 timma före ingreppet

Referenser

1. Otit (akut mediaotit – AOM) – Ny rekommendation.
Information från Läkemedelsverket. 2010:(21)5.
2. Handläggning av faryngotonsilliter – Rekommendationer.
Information från Läkemedelsverket. 2001:(12)7.
3. Läkemedelsbehandling av rinosinuit – Behandlingsrekommendation.
Information från Läkemedelsverket. 2005:(16)3.
4. Nedre urinvägsinfektion hos kvinnor – Behandlingsrekommendation.
Information från Läkemedelsverket. 2007:(18)2.
5. Farmakologisk behandling av bakteriella hud- och mjukdelsinfektioner – Ny rekommendation.
Information från Läkemedelsverket. 2009:(20)5.
6. Farmakologisk behandling av nedre luftvägsinfektioner i öppen vård.
Information från Läkemedelsverket. 2008:(19)3.
7. www.strama.org
8. www.srga.org
9. www.eucast.org
10. www.infektion.net – Vårdprogram urinvägsinfektioner
11. Odenholt I. Antibiotika, terapi och profylax. In: Ivarsson S, Norrby R, red. Infektionsmedicin. 4:e utgåvan. Sundbyberg: Säve förlag; 2007. s 90–124.
12. www.internetmedicin.se – Odenholt I. Antibiotikaprofylax
13. SBU. Antibiotikaprofylax vid kirurgiska ingrepp. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2010. SBU-rapport nr 200. ISBN 978-91-85413-36-2.
14. www.infektion.net – Vårdprogram endokardit
15. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;116:1736–54.

Preparat¹

Tetracykliner

Doxycyklin

- Doxyferm** Nordic Drugs, koncentrat till infusionsvätska 20 mg/ml, tabletter 100 mg
- Oracea** Galderma, kapsel med modifierad frisättning 40 mg
- Vibranord** NordMedica, oral suspension 10 mg/ml

Lymecyklin

- Tetralysal** Galderma, kapslar 150 mg, 300 mg

Oxitetrazyklin

- Oxytetral** Actavis, tabletter 250 mg

Tetracyklin

- Tetracyklin Meda** Meda, tabletter 250 mg

Tigecyklin

- Tygacil** Wyeth, pulver till infusionsvätska 50 mg

Penicilliner

Penicilliner med utvidgat spektrum

Amoxicillin

- Amimox** Meda, granulat till oral suspension dospåsar 125 mg, granulat till oral suspension 50 mg/ml, 100 mg/ml, tabletter 375 mg, 500 mg, 750 mg
- Amoxicillin Mylan** Mylan, granulat till oral suspension 50 mg/ml, kapslar 500 mg, tabletter 750 mg
- Amoxicillin Sandoz** Sandoz, pulver till oral suspension 100 mg/ml, dispergerbar tablett 750 mg, 1 g, tabletter 500 mg
- Imacillin** Meda, tabletter 750 mg, 1 g

Amoxicillin + klavulansyra

- Biodavid** Sandoz, pulver till oral suspension 50 mg/ml, tabletter 500 mg, 875 mg
- Spektramox** Meda, pulver till oral suspension 50 mg/ml + 12,5 mg/ml, 80 mg/ml + 11,97 mg/ml, tabletter 250 mg/125 mg, 500 mg/125 mg, 875 mg/125 mg

Ampicillin

- Doktacillin** Meda, pulver till injektions-/infusionsvätska

Piperacillin + tazobaktam

- Tazocin** Wyeth, pulver till injektions-/infusionsvätska

Pivmecillinam

- Penomax** Orion Pharma, tabletter 200 mg
- Selexid** LEO Pharma, tabletter 200 mg

Penicillinaskänsliga penicilliner

Bensylpenicillin (penicillin G)

- Bensylpenicillin Meda** Meda, pulver till injektions-/infusionsvätska

1. Aktuell information om parallellimporterade läkemedel och generika kan fås via apotek.

För information om miljömärkning, se kapitlet

Läkemedel i miljön, s 1182, samt www.janusinfo.org

Benzylpenicillin Panpharma FarmaPlus, pulver till injektions-/infusionsvätska

Fenoximetylpenicillin (penicillin V)

Kåvepenin Meda, granulat till oral droppar 250 mg/ml, granulat till oral suspension dospåsar 250 mg, granulat till oral suspension 100 mg/ml, tabletter 125 mg, 250 mg, 500 mg, 800 mg, 1 g

Kåvepenin Frukt Meda, granulat till oral suspension 50 mg/ml

Tikacillin Meda, tabletter 1 g

Penicillinastabila penicilliner

Flukloxacillin

Flukloxacillin Evolan Evolan, kapslar 500 mg

Flukloxacillin Meda Meda, tabletter 500 mg

Heracillin Meda, pulver till oral suspension 50 mg/ml, tabletter 125 mg, 500 mg, 750 mg

Kloxacillin

Cloxacillin Stragen Stragen Nordic, pulver till injektions-/infusionsvätska 1 g, 2 g

Ekvacillin Meda, pulver till injektions-/infusionsvätska

Cefalosporiner för peroralt bruk

Cefadroxil

Cefadroxil Flera fabrikat, pulver till oral suspension 100 mg/ml, kapslar 500 mg, tabletter 1 g

Cefamox Bristol-Myers Squibb, kapslar 500 mg, tabletter 1 g

Cefamox löslig Bristol-Myers Squibb, lösliga tabletter 1 g

Cefalexin

Cefalexin Mylan Mylan, tabletter 500 mg

Keflex Meda, granulat till oral suspension 50 mg/ml, tabletter 500 mg

Ceftibuten

Cedax MSD, kapslar 400 mg, pulver till oral suspension 36 mg/ml

Cefuroximaxetil

Zinnat GlaxoSmithKline, granulat till oral suspension 25 mg/ml, tabletter 250 mg

Lorakarbef

Lorabid Actavis, kapslar 200 mg, 400 mg

Cefalosporiner för injektion

Cefepim

Maxipime Bristol-Myers Squibb, pulver till injektions-/infusionsvätska 0,5 g, 1 g, 2 g

Cefotaxim

Cefotaxim Flera fabrikat, pulver till injektionsvätska 0,5 g, 1 g, 2 g, pulver till injektions-/infusionsvätska 1 g, 2 g

Claforan sanofi-aventis, pulver till injektionsvätska 0,5 g, 1 g, pulver till injektions-/infusionsvätska 2 g

Ceftazidim

Ceftazidim Sandoz Sandoz, pulver till injektionsvätska 1 g, 2 g

Fortum GlaxoSmithKline, pulver till infusionsvätska 1 g, 2 g, pulver till infusions/injektions-

vätska 2 g, pulver till injektionsvätska 250 mg, 500 mg, 1 g

Ceftriaxon

Rocephalin Roche, pulver och vätska till injektionsvätska 1 g, pulver till infusionsvätska 2 g

Ceftriaxon + lidokain

Rocephalin med lidokain Roche, pulver och vätska till injektionsvätska 1 g

Cefuroxim

Zinacef GlaxoSmithKline, pulver till infusionsvätska 750 mg, 1,5 g, pulver till injektionsvätska 250 mg, 750 mg, 1,5 g

Cefuroxim Flera fabrikat, pulver till infusionsvätska 1 500 mg, pulver till injektionsvätska 250 mg, 750 mg, 1 500 mg, pulver till injektions-/infusionsvätska 1 500 mg

Monobaktamer, karbapenemer

Aztreonam

Azactam Bristol-Myers Squibb, pulver till injektions-/infusionsvätska 1 g, 2 g

Doripenem

Doribax Janssen-Cilag, pulver till infusionsvätska 500 mg

Ertapenem

Invanz MSD, pulver till koncentrat till infusionsvätska 1 g

Imipenem + enzymhämmare (cilastatin)

Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi Fresenius

Kabi, pulver till infusionsvätska 500 mg/500 mg

Tienam MSD, pulver till infusionsvätska

500 mg/500 mg

Meropenem

Meronem AstraZeneca, pulver till injektions-/infusionsvätska 500 mg, 1 g

Meropenem Fresenius Kabi Fresenius Kabi, pulver till injektions-/infusionsvätska 500 mg, 1 g

Nitrofuranderivat, trimetoprim

Nitrofurantoin

Furadantin Meda, tabletter 5 mg, 50 mg

Trimetoprim

Idotrim Orion Pharma, tabletter 100 mg, 160 mg

Trimetoprim Meda Meda, oral suspension

10 mg/ml, tabletter 100 mg, 160 mg, 300 mg

Trimetoprim + sulfametoxazol

Bactrim forte Roche, tabletter 800 mg/160 mg

Bactrim Roche, oral lösning 40 mg/ml + 8 mg/ml, tabletter 400 mg/80 mg

Eusaprim Aspen, koncentrat till infusionsvätska 16 mg/ml + 80 mg/ml, oral suspension

8 mg/ml + 40 mg/ml

Eusaprim forte Aspen, tabletter 160 mg/800 mg

Makrolidantibiotika

Azitromycin

Azitromax Pfizer, pulver till koncentrat till infusionsvätska 500 mg, pulver till oral suspension 40 mg/ml, tabletter 250 mg, 500 mg

Azithromycin Flera fabrikat, tabletter 250 mg, 500 mg

Erytromycin

Abbotcin Amdipharm, pulver till infusionsvätska 1 g

Abbotcin Novum Amdipharm, tabletter 500 mg

Ery-Max Meda, enterokapslar 250 mg, granulat till oral suspension i dospåse 200 mg, granulat till oral suspension 100 mg/ml

Klaritromycin

Klacid Abbott, granulat till oral suspension 25 mg/ml, tabletter 250 mg, 500 mg

Clarithromycin Flera fabrikat, tabletter 250 mg, 500 mg

Roxitromycin

Surlid sanofi-aventis, tabletter 150 mg

Telitromycin

Ketek sanofi-aventis, tabletter 400 mg

Linkosamider, streptograminer

Klindamycin

Clindamycin Flera fabrikat, injektions-/ infusionsvätska 150 mg/ml, kapslar 300 mg

Dalacin Pfizer, granulat till oral lösning 15 mg/ml, injektionsvätska 150 mg/ml, kapslar 150 mg, 300 mg

Aminoglykosider

Amikacin

Biklin Bristol-Myers Squibb, injektionsvätska 250 mg/ml

Gentamicin

Garamycin MSD, injektionsvätska 2 mg/ml

Gensumycin sanofi-aventis, injektionsvätska 40 mg/ml

Netilmicin

Netilyn MSD, injektionsvätska 10 mg/ml

Tobramycin

Nebcina Meda, injektionsvätska 10 mg/ml, 40 mg/ml, 80 mg/ml

Tobi Novartis, lösning för nebulisator 300 mg/5 ml

Fluorokinoloner

Ciprofloxacin

Ciprofloxacin Flera fabrikat, infusionsvätska 2 mg/ml, tabletter 100 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg

Ciproxin Bayer, granulat och vätska till oral suspension 50 mg/ml, 100 mg/ml

Levofloxacin

Tavanic sanofi-aventis, infusionsvätska 5 mg/ml, tabletter 250 mg, 500 mg

Moxifloxacin

Avelox Bayer, infusionsvätska 400 mg/250 ml, tabletter 400 mg

Norfloxacin

Norfloxacin Flera fabrikat, tabletter 400 mg

Ofloxacin

Tarivid sanofi-aventis, tabletter 200 mg

Imidazolderivat

Metronidazol

Flagyl sanofi-aventis, infusionsvätska 5 mg/ml, oral suspension 40 mg/ml, tabletter 200 mg, 400 mg

Metronidazol Flera fabrikat, infusionsvätska 5 mg/ml, tabletter 500 mg

Tinidazol

Fasigyn Pfizer, tabletter 500 mg

Övriga antibakteriella medel

Daptomycin

Cubicin Novartis, pulver till infusionsvätska 350 mg

Fusidinsyra

Fucidin LEO Pharma, pulver och vätska till infusionsvätska 500 mg, tabletter 250 mg

Linezolid

Zyvoxid Pfizer, infusionsvätska 2 mg/ml, tabletter 600 mg

Teikoplanin

Targocid sanofi-aventis, pulver till injektions-/ infusionsvätska 200 mg, 400 mg

Vankomycin

Vancocin PharmaCoDane, kapslar 125 mg

Vancomycin Flera fabrikat, kapslar 125 mg, pulver till infusionsvätska 500 mg, 1 g

Retapamulin

Altargo GlaxoSmithKline, salva 1%
