

# Antibiotika och resistens

Inga Odenholt, Infektionskliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö  
Malin André, FöU-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.

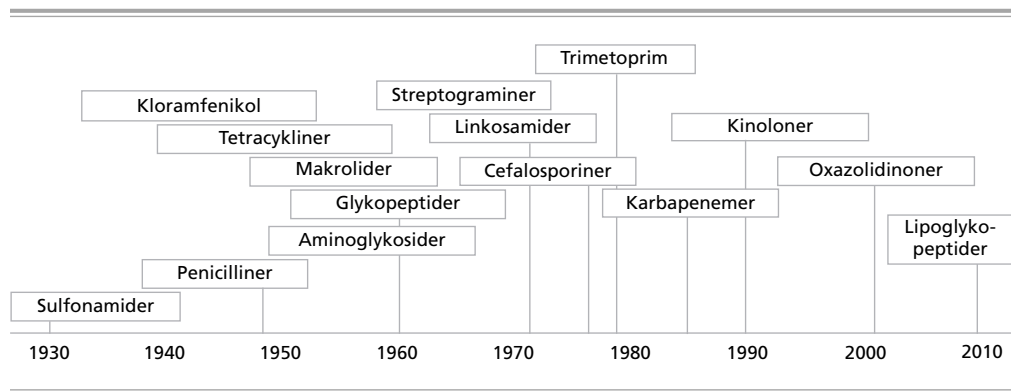
Under senaste årtionden har kunskapen om antibiotikas begränsade effekt vid många vanliga infektioner blivit klarlagd och riktlinjerna har förändrats. Behandlingsrekommendationer för faryngotonsillit i öppen vård kom ut hösten 2012 efter ett samarbete mellan Läkemedelsverket och Smittskyddsinstitutet (1). I samarbete mellan Strama och Läkemedelsverket har riktlinjer även utfärdats för sinuit, nedre urinvägsinfektioner hos kvinnor, bakteriella hud- och mjukdelsinfektioner, nedre luftvägsinfektioner och akut mediaotit (2–6). Man hittar dessa både på Stramas och Läkemedelsverkets webbplatser.

## Resistensutveckling inom antibiotikaområdet

En viktig drivande faktor bakom utvecklingen inom antibiotikaområdet har varit resistensutvecklingen 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 668. 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 respite 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 bekämp-



Figur 1. Utvecklingen av nya antibiotikaklasser från 1930-talet

ning av infektioner hos växter. Omkring 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 mer mottagliga pga sämre immunförsvar, defekta försvarsbarriärer eller förändringar i den normala bakteriefloran.

## Vanliga resistenta bakterier

### MRSA

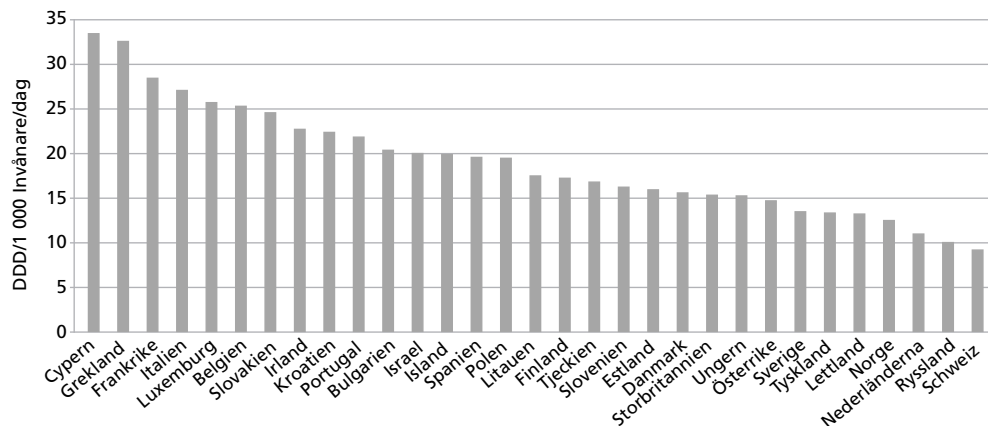
Meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA) har utvecklat resistens mot i princip alla betalaktamantibiotika genom bildandet av ett nytt penicillinbindande protein som tagit över funktionen av de andra. Dessa bakterier kan vara mer eller mindre känsliga för andra stafylokockantibiotika

såsom klindamycin, fusidinsyra m fl. Andelen MRSA av invasiva stafylokockinfektioner (positiva blododlingar) varierar mycket i olika länder från ca 20% 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 ett 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. Om man hade varit i Indien var risken 50%! I Sverige ligger förekomsten av ESBL i blododlingar på ca 2%. I Skåne tredubblades antalet odlingar med ESBL mellan 2007 och 2010.

ESBL har blivit ett reellt behandlingsproblem exempelvis för kvinnor med nedre UVI, som inte kan behandlas med orala antibiotika. I Sverige har man haft besvärliga utbrott på sjukhus t ex Akademiska



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

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). Sedan mars 2012 är ESBL-carba anmälningspliktig både från laboratoriet och behandlande läkare. En ensidig användning av cefalosporiner och/eller kinoloner leder till att ESBL-producerande bakterier selekteras fram.

### VRE

Även vankomycinresistenta enterokocker (VRE) har sin hemvist i tarmen. De har en förändrad cellvägg, vilket leder till att vankomycin inte kan binda sig till bakterien. Från att enbart en handfull patienter med VRE rapporterats i hela landet registrerades 2008 över 600 patienter, många smittade på Stockholmssjukhusen, i Västmanland och Halland. År 2009 anmäldes 400 fall, år 2010 214 fall och 2011 106 fall. Behandlingsalternativen för VRE är mycket begränsade.

### PRP

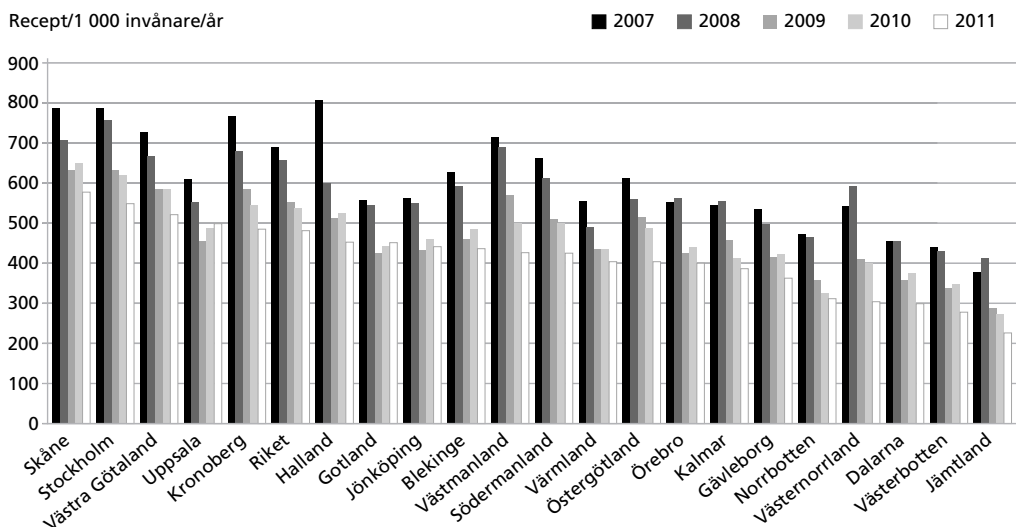
Penicillinresistenta pneumokocker (PRP) är luftvägsbakterier som ger upphov till samma infektionspanorama som de känsliga pneumokockerna, dvs otit, sinuit och lunginflammation. Resistensen har uppkommit genom förändringar i de penicil-

linbindande proteinerna vilket medför att penicillinet inte binder lika bra till bakteriecellväggen. Förekomsten av pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin i Sverige varierar från ca 9% 2011 i Malmö till ca 2% i Jämtland. 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 670. 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 behandlas var 3:e patient som vårdas på sjukhus med antibiotika. Två vik-



**Figur 3.** Antibiotikaförbrukningen till barn 0–4 år, åren 2007–2011, i fallande ordning efter förbrukningen 2011 (Källa: Apotekens Service AB, Concise)

tiga 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.

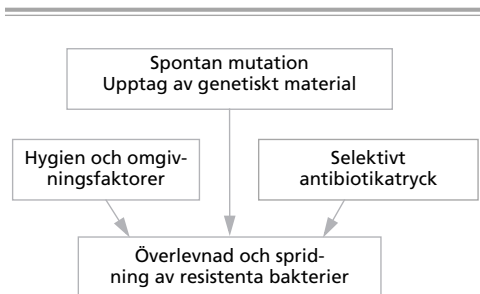
### Strama

Strama, Strategigruppen för rationell antibiotikaanvändning och minskad antibiotikaresistens, bildades 1995 (7) som ett frivilligt nätverk men fick 2006 ett uppdrag från regeringen. Stramas övergripande syfte och uppdrag är att verka för att bevara möjligheten till effektiv användning av antibiotika.

I juli 2010 överfördes detta uppdrag till Smittskyddsinstitutet (SMI). Denna förändring var ett led i regeringens ambition att stärka förutsättningarna för en kontinuerlig finansiering av arbetet med dessa frågor och att få till en mer samlad organisation nationellt.

Vid SMI finns numera ett Stramaråd som ska bistå myndigheten i frågor som rör en rationell antibiotikaanvändning och minskad antibiotikaresistens. Strama fick från starten 1995 en bred förankring lokalt. Inom ett år hade 21 lokala Stramagrupper bildats i landstingen. Vissa arbetade dock enbart ideellt. Regeringens satsning på patientsäkerhet som genomförs 2011–2014 stärker dock de lokala Stramagruppernas ställning. Ett villkor för att landstingen skulle få stimulansmedel inom ramen för patientsäkerhetssatsningen 2011 var att de instiftade en Stramagrupp med uppdrag och erforderlig finansiering. En utvärdering från SMI visar att samtliga landsting uppfyllt detta.

Sverige använder lite antibiotika i jämförelse med de flesta andra länder. Sedan början av 1990-talet har antalet recept i öppen vård minskat med ungefär en tredjedel, från 560 till 390 recept per 1 000 invånare



**Figur 4.** Spridningsväg för resistent 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 lågradig 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.

och år. Den kraftigaste minskningen har skett i förskrivningen till små barn, vilka är en grupp som använder mycket antibiotika.

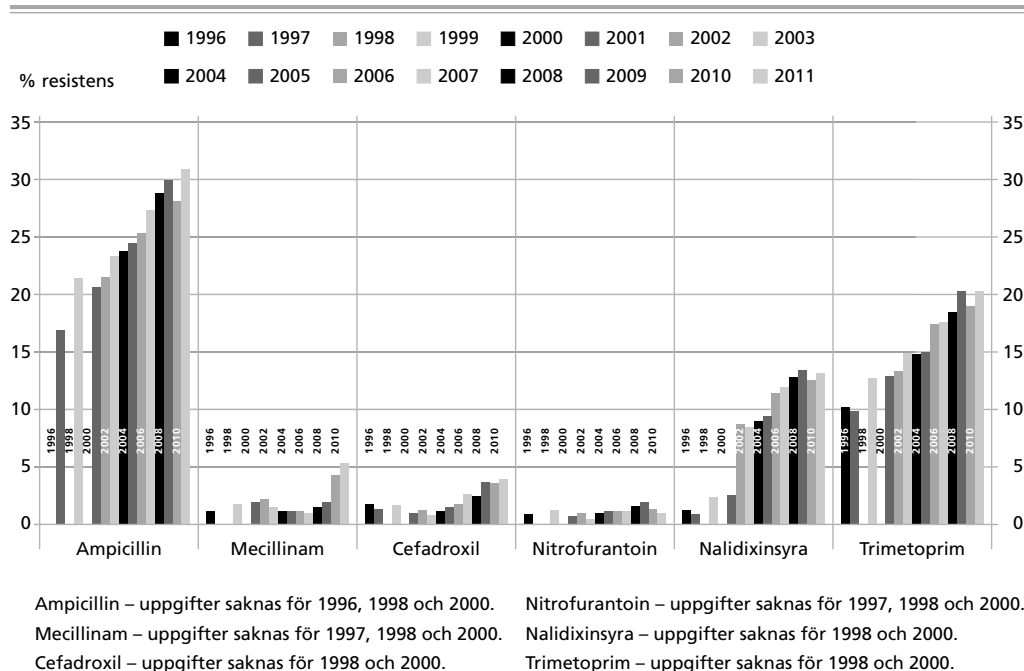
Såväl kvalitativa som kvantitativa mått används för att följa antibiotikaanvändningen nationellt och lokalt. I patientsäkerhetsstatsningen används nivån 250 recept per 1 000 invånare och år som mål för landstingen. Kvalitativa mål visar exempelvis andel av antibiotikaanvändningen som utgörs av rekommenderade förstahandsmedel.

Antibiotikaförbrukningen hos äldre ligger högt men har minskat något de senaste åren. En studie som inkluderade 58 äldreboenden visade att antibiotikaförskrivningen motsvarade 1 recept/boende och år (8). Av de antibiotikabehandlade infektionerna utgjorde urinvägsinfektioner 55%.

Resistensen hos *E. coli* för våra vanligaste urinvägsantibiotika visas i Figur 5.

**Referensgruppen för antibiotikafrågor**

Referensgruppen för Antibiotikafrågor (RAF) och dess metodgrupp RAF-M (numera NordicAST) (9) utgör Svenska Läkaresällskapets och Smittskyddsinstitutets expert-



**Figur 5.** Antibiotikaresistens för *E. coli* 1996–2011 (Källa: Smittskyddsinstitutet)

Terapirekommendationer – Antibiotikaval vid infektioner i öppen vård<sup>a</sup>

Diagnos	Förstahandsval	Behandlings- tid (dagar)	PC-allergi Typ 1	Svikt 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 <sup>b</sup>	5	Erytromycin	Nasofarynxodling
Streptokock- tonsillit	Penicillin V	10	Klindamycin	Ompröva diagnosen
Pneumoni	Penicillin V	7	Klindamycin ev makrolid	Om utebliven förbättring och symtom som mykoplasmainfektion byt till makrolid
Hud- och mjukdelsinfektion <sup>c</sup>	Tvål och vatten Retapamulin Penicillin V Flukloxacillin Cefadroxil (barn)	5 7–10	Klindamycin Fusidinsyra	Ikke-farmakologisk behandling (t ex kompression, sårrengöring) Adekvat dos? Vuxen: flukloxacillin 1 g 3 gånger/dygn
Borreliosis – erythema migrans	Penicillin V	10 5	Doxycyklin Azitromycin (barn < 8 år)	

a. För behandling av urinvägsinfektioner se kapitlet Urinvägsinfektioner, avsnittet Antibiotika för peroral behandling av UVI, s 455.

b. Avvakta 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.

grupper i antibiotikafrågor. RAFs och NordicASTs/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 671. Utifrån detta fastställer och reviderar RAF antibakteriella medels MIC-gränser. RAF och NordicASTs/RAF-M samverkar med andra europeiska referensgrupper i EUCAST (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing) för att uppnå en harmonisering av resistensbestämning i Europa (10). RAF liksom Strama verkar för en rationell användning av antibakteriella medel genom att meddela producentobunden information och genom att medverka i policyskapande åtgärder.

## Att tänka på vid förskrivning av antibiotika

### Har patienten över- huvudtaget 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 av 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 (11).

### Måste man antibiotikabehandla alla patienter med bakteriella infektioner?

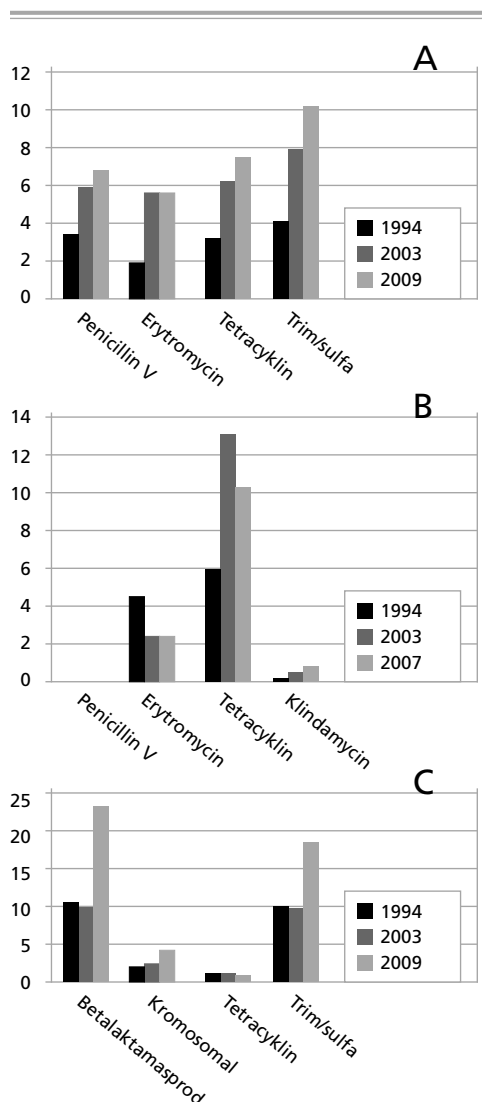
Idag finns det klar evidens för att de flesta bakteriella luftvägsinfektioner läker utan antibiotika. Vid många diagnoser, t ex sinuit, akut otit och streptokocktonsillit, är nyttan av antibiotikabehandling ytterst begränsad. Man vinner t ex 1–2 dygns symptomfrihet med antibiotikabehandling vid streptokocktonsillit. 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 symptom och fynd med resultaten av enkla snabbtester (kapitlet Luftvägsinfektioner hos barn och vuxna, avsnittet Provtagning, s 731). 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 Terapierekommendationerna, s 672, finns förslag till standardbehandling av vanliga infektioner i öppen vård. Figur 6 visar frekvensen av antibiotikaresistens hos de vanligaste luftvägspatogenerna i Sverige.

### Vilka bakteriella infektioner kräver ett 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. Patienten som inom loppet av ett par timmar insjuknar i fulminant infektion har inte alltid fokala symptom och har inte heller hunnit få en stegrad CRP. Patienter



**Figur 6.** Resistensmönster för olika bakterier

A. Resistens (%) mot vanliga luftvägsantibiotika för pneumokocker. Alla pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin ingår.

B. Resistens (%) mot vanliga luftvägsantibiotika för streptokocker grupp A.

C. Resistens (%) mot vanliga luftvägsantibiotika för Haemophilus influenzae. Kromosomal innebär förändring i de penicillinbindande proteinerna.

(Källa: Smittskyddsinstitutet)



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 kapitlet Akuta svåra infektioner – initial behandling, avsnittet Hur upptäcks en patient med svår infektion?, s 48).

### 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 Gram-negativa bakterier i sårsekret, t ex från bensår, måste värderas kritiskt utifrån den kliniska 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.

Provtagningstekniken 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 sluten 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 det antibakteriella spektrumet bör en rad andra faktorer vägas in vid antibiotikavalet, framför allt biverkningsprofilen, de farmakokinetiska egenskaperna (t ex absorptionsgraden) och kostnaden (12).

### 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 absorberas 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 kraftig 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 antibiotika-behandling kan också gynna spridningen av resistent bakterier. Se vidare kapitlet Läkemedel i miljön, avsnittet Antibiotika – resistens, webb-version.

### Allergiaspekter

Överkänslighet mot penicillin och andra betalaktamantibiotika tillhör de vanligaste allergiska reaktionerna mot läkemedel. Praktisk handläggning av penicillinallergi beskrivs i kapitlet Allergiska och immunologiska tillstånd, Terapirekommendationer – Praktisk handläggning av penicillinreaktioner, s 829. Se kapitlet Läkemedelsbiverkningar, avsnittet Upptäckt och utredning av misstänkta biverkningar, webb-version.

### 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 resistent bakterier (framför allt visat för penicillinkänsliga och resistent pneumokocker) (9).

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 sinuit. 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

### 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.
- 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 sinuit blir doseringen 25 mg/kg kroppsvikt 3 gånger/dygn till barn eller 1,6 g 3 gånger/dygn till vuxna.  
Se vidare produktresumé/Fass.

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 halveringstid på 30 min blir denna tidsvinst mycket marginell. Vid dosering av penicillin V till patienter med normal njurfunktion ger 1 g 2 gånger/dygn  $T > MIC$  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. Se även Faktaruta 2.

Den minsta vuxendosen av isoxazolylpenicillinerna (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 7, s 676.

### Behandlingstidens längd

Antibiotikastudier i Sverige och andra länder har visat att oftast är behandlingstiden med antibiotika alldeles för lång. Rekommenderad behandlingstid är 5 dagar för en primär otit (om den ska behandlas), 10 dagar för tonsillit, 5 dagar för nedre UVI hos

### 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

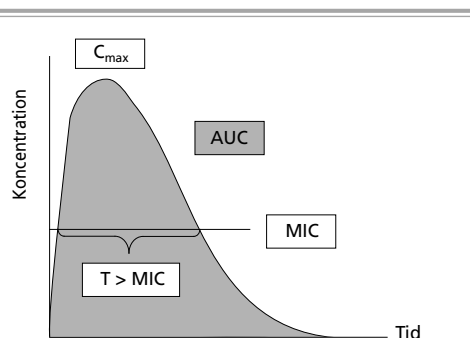
kvinnor (nitrofurantoin och pivmecillinam) och 3 dagar för trimetoprim.

En holländsk studie som publicerades för något år sedan visade att en 3-dagars behandling med amoxicillin för en icke sjukhuskrävande pneumoni var lika bra som en 8-dagarskur (13). Nyligen kom ytterligare en studie men denna gång på patienter med svår pneumoni där en 7-dagars behandling var lika bra som en längre behandling (14). Varje dos med antibiotika som inte är nödvändig ökar bara resistensen ytterligare!

### 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 (15,16).

Idag utgör antibiotikaprofylax ca 13% av all antibiotikaanvändning på sjukhusen. 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. Se Faktaruta 3. Se även kapitlet Munhållans sjukdomar, avsnittet Antibiotikaprofylax vid ingrepp i munhållan, s 790, samt Läkemiddelsverkets behandlingsrekommendationer. Indikationer för antibiotikaprofylax i tandvården (17).



Figur 7. Farmakokinetiska/farmakodynamiska index:  $C_{\max}/MIC$ ,  $AUC/MIC$  samt  $T > MIC$

### Profylaxens längd

I prospektiva, randomiserade studier har multipla antibiotikadoser (med få undantag) inte visat bättre resultat än enkeldosregimer (16).

För att minska risken för uppkomst av antibiotikaresistens samt för att minska kostnaderna, bör således profylax med enkeldos eftersträvas. En punktprevalensstudie (PPS) som genomfördes i november 2003 och 2004, i Stramas regi, 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 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) (16).

### 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.

---

---

## Referenser

---

---

1. Handläggning av faryngotonsilliter i öppenvård – ny rekommendation.  
[Information från Läkemedelsverket. 2012;\(23\)6.](#)
2. Läkemedelsbehandling av rinosinuit – Behandlingsrekommendation.  
[Information från Läkemedelsverket. 2005;\(16\)3.](#)
3. Nedre urinvägsinfektion hos kvinnor – Behandlingsrekommendation.  
[Information från Läkemedelsverket. 2007;\(18\)2.](#)
4. Farmakologisk behandling av bakteriella hud- och mjukdelsinfektioner – Ny rekommendation.  
[Information från Läkemedelsverket. 2009;\(20\)5.](#)
5. Farmakologisk behandling av nedre luftvägsinfektioner i öppen vård.  
[Information från Läkemedelsverket. 2008;\(19\)3.](#)
6. Otit (akut mediaotit – AOM) – Ny rekommendation.  
[Information från Läkemedelsverket. 2010;\(21\)5.](#)
7. [www.strama.org](http://www.strama.org)
8. [www.srga.org](http://www.srga.org)
9. Pettersson E, Vernby A, Mölsted S, Lundborg CS. Infections and antibiotic prescribing in Swedish nursing homes: a cross-sectional study.  
[Scand J Infect Dis. 2008;40:393–8.](#)
10. [www.eucast.org](http://www.eucast.org)
11. [www.infektion.net](http://www.infektion.net) – Vårdprogram urinvägsinfektioner
12. Odenholt I. Antibiotika, terapi och profylax. In: Ivarsson S, Norrby R, red. Infektionsmedicin. 5:e utgåvan. Sundbyberg: Sæve förlag; 2011. s 80–106. ISBN 9789197810838.
13. el Moussaoui R, de Borgie CA, van den Broek P, Hustinx WN, Bresser P, van den Berk GE, et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study.  
[BMJ. 2006;332:1355.](#)
14. Choudhury G, Mandal P, Singanayagam A, Akram AR, Chalmers JD and Hill AT. Seven-day antibiotic courses have similar efficacy to prolonged courses in severe community-acquired pneumonia – a propensity-adjusted analysis.  
[Clin Microbiol Infect. 2011;17:1852–8.](#)
15. [www.internetmedicin.se](http://www.internetmedicin.se) – Odenholt I. Antibiotikaproylax
16. SBU. Antibiotikaproylax vid kirurgiska ingrepp. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2010. SBU-rapport nr 200. ISBN 9789185413362. [www.sbu.se](http://www.sbu.se).
17. Indikationer för antibiotikaproylax i tandvården – ny rekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2012;(23)5.  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)