

Bruk og misbruk av antibakterielle midler ved kronisk bronkitt

Bruk av antibakterielle midler ved forverring av kronisk obstruktiv lungesykdom er omdiskutert. Påvisning av etiologisk agens er vanskelig, og behandlingen må i de aller fleste tilfellene være empirisk. Dette kan føre til unødvendig overforbruk av antibakterielle midler.

Se også kunnskapspørve på www.tidsskriftet.no/quiz

Oddbjørn Brubakk

oddbjorn.brubakk@ulleval.no
 Infeksjonsmedisinsk avdeling
 Ullevål universitetssykehus
 0407 Oslo

Rolf A. Walstad

Seksjon for Lungesykdommer
 Medisinsk avdeling
 St.Olavs Hospital

Kronisk bronkitt defineres som en tilstand med hoste og ekspektorasjon som har vart i minst tre måneder i minst to påfølgende år. Ofte foreligger også en komponent av luftstrømsobstruksjon som ikke er fullt reversibel, og tilstanden betegnes kronisk obstruktiv lungesykdom. Dessuten forekommer ofte en viss grad av emfysem, som er en anatomisk betegnelse på permanent utvidelse av luftrummet distalt for den terminale bronkiolen.

Bruken av antimikrobielle midler ved kronisk obstruktiv lungesykdom er knyttet til akutt forverring. Det kan være flere årsaker til forverring, bl.a. infeksjon med bakterier og virus. En akutt forverring ved kronisk obstruktiv lungesykdom defineres som en tilstand med økt ekspektorasjon, farget oppspytt og økende dyspné. Diagnosen er klinisk, og når det gjelder etiologi, har man liten nytte av røntgenundersøkelse og inflammasjonsparametere som feber, SR, telling av hvite blodceller og CRP (1).

Bakterielle infeksjoner

Er bakterielle infeksjoner årsak til akutt forverring av kronisk obstruktiv lungesykdom? Dette spørsmålet har vært diskutert i en lang rekke år. Problemet med sikkert å kunne

fastslå om bakterier er årsak til akutte forverring, ligger delvis i det forhold at det er vanskelig med sikkerhet å kunne påvise bakterier i forbindelse med de akutte episodene. Bakteriepøver fra sputum vil nesten alltid være forurenset fra munnfloraen, og det er vanskelig å vite hva som eventuelt er den patogene mikroben. Dessuten er de nedre luftveier hos pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom oftest kolonisert med mikrober som også kan gjenfinnes i perioder uten at det foreligger særlige symptomer. Selv om bakterier kan påvises, er det trolig bare i 50 % av tilfellene at en akutt forverring skyldes bakterier, mens 30 % er antatt å skyldes virus (2).

Kritikere av teorien om at bakterier skal spille en rolle ved akutte forverringer, hevder at det ikke er vist at mikrober som vanligvis koloniserer slimhinnene hos pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom, øker i antall i forbindelse med en forverring. Serologiske studier har vært inkonklusive, og vaksiner mot to av de mest vanlig forekommende bakteriene, *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae* gir liten gevinst. Videre påpekes det at behandlingsforsøk med antimikrobielle midler ikke har gitt signifikant bedre resultat enn placebo ved milde til moderate episoder, og at kortikosteroider er det viktigste ved alvorlige anfall (3).

Tilhengere av at bakteriene spiller en rolle, hevder det motsatte: At det ved avanserte undersøkelser med bl.a. beskyttet børste for prøvetaking, er vist økt antall mikrober under akutte episoder. Dessuten har den største og beste studien på området vist at hos 80 % av pasientene med minst to av de tre kardinalsymptomene (farget oppspytt, økt oppspyttvolum og dyspné) har antibakterielle midler en signifikant effekt (4, 5).

I en nylig publisert prospektiv studie over en 56 måneders periode hvor det ble gjort molekylær typing av bakteriene (fingerprinting), hadde pasienter med en «ny» type av samme bakterie en økt relativ risiko for akutt forverring. Risikoen økte 2,15 ganger (95 % KI 1,83–2,53). Forverringen var følgelig relatert til endring av bakteriestammen og ikke til tilstedeværelse eller fravær av ulike bakterier (6). Dette reduserer naturligvis ikke betydningen av å påvise mikroben med tanke på valg av terapi.

De fleste undersøkelser har vist at pneumokokker, *H influenzae* og *Moraxella catharrhalis* forekommer hyppigst. Flere studier har vist at *Enterobacteriaceae* og *Pseudomo-*

! Hovedbudskap

- Diagnosen forverring av kronisk obstruktiv lungesykdom er klinisk og baseres på økt dyspné, økt ekspektorasjon og farget ekspektorat
- Hos pasienter med to av disse tre hovedkriteriene og nedsatt lungefunksjon vurdert i stabil fase, er det indisert med antibakteriell behandling
- De viktigste antibakterielle midler er penicillin, amoksisillin, doksycyklin og trimetoprim-sulfa

nas species også finnes hos pasienter med mer alvorlig lungesykdom. Hos aktive røykere er det dessuten vist høyere forekomst av *H influenzae* enn hos andre (7). Såkalte atypiske mikrober som *Chlamydia pneumoniae* synes å være årsaken hos omtrent 10 % av pasientene med forverring, mens *Mycoplasma pneumoniae* sjelden finnes som årsak til akutte forverringer (2).

Når skal man benytte antibakterielle midler?

Den største og mest siterte undersøkelsen viste at hos 173 pasienter med 362 akutte forverringer hadde 68 % effekt av antibakterielle midler, mot 55 % blant dem som fikk placebo (4). Forverring med behov for sykehusinnleggelse skjedde hos 10 % i behandlingsgruppen og hos 19 % i placebogruppen. Det betyr at én av åtte pasienter hadde effekt av antibakteriell behandling, mens man sparte sykehusinnleggelse hos en av 11 behandlede pasienter. Lungefunksjonen ble målbart bedre i gruppen som fikk aktiv behandling (4). En metaanalyse av seks studier viste en liten, men signifikant effekt av antibakterielle midler ved akutt forverring, spesielt hos pasienter med sterkt nedsatt lungefunksjon (8).

Til tross for at bare halvparten av akutte forverringer skyldes bakterier, og at effekten av antibakterielle midler er beskjeden, finnes det en rekke nasjonale og internasjonale retningslinjer som anbefaler empirisk bruk av antimikrobielle midler ved behandling av akutte forverringer ved kronisk obstruktiv lungesykdom. De fleste angir en behandlingstid på 7–14 dager (9, 10).

Ut fra en vurdering av ulike studier anbefales bruk av antibakterielle midler hos pa-

Tabell 1 Antibakteriell behandling ved forverring av kronisk obstruktiv lungesykdom. Innsetting av perorale/lokale kortikosteroider bør alltid overveies

Lett bronkial obstruksjon (FEV ₁ > 80 % av forventet)	Antibakterielle midler skal ikke anvendes
Moderat bronkial obstruksjon (FEV ₁ 30–80 % av forventet)	Antibakteriell behandling ved to av tre hovedsymptomer: økt dyspné, økt ekspektoratmengde eller farget ekspektorat
Alvorlig bronkial obstruksjon (FEV ₁ < 30 % av forventet)	Alltid antibakteriell behandling

sienter med minst to av de tre kardinalsymptomene. Tabell 1 gir en oversikt over når det er størst nytte å gi antibakterielle midler ved forverring av kronisk obstruktiv lungesykdom. Basis for vurderingen er pasientens FEV₁ i stabil fase og de kardinale kliniske symptomene, dyspné, ekspektoratvolum og purulens, hvor to av tre må være til stede.

Hvilke antibakterielle midler bør velges?

Valg av antibakterielle midler må foretas empirisk ut fra hva man vet om de vanligst forekommende mikrober og deres resistensforhold i lokalmiljøet. Vanligst forekommer pneumokokker og H influenzae, og de fleste vil velge et bredspektret penicillinpreparat som amoksisillin dosert med 250–500 mg tre ganger daglig. I en dansk oversikt er penicillin V 2 mill. enheter tre ganger daglig i 7–10 dager anbefalt (11). Penicillin V har god effekt mot pneumokokker, men innvendingen mot å bruke Penicillin V som empirisk behandling er den usikre effekten det har mot H influenzae. Ved penicillinallergi anbefales et makrolid.

Andre aktuelle antibakterielle midler ved akutt forverring av kronisk obstruktiv lunge-

sykdom er doksycyklin og trimetoprim-sulfa. Disse midlene gir også en viss dekning mot *M catharralis* (12) og er også et alternativ ved penicillinallergi. Ved penicillinallergi, chlamydia- og mycoplasmainfeksjoner kan et makrolid være aktuelt.

Det er så langt ikke holdepunkter for at nyere og mer bredspektrede antibakterielle midler har en bedre effekt enn de eldre og velp prøvede (13).

Bruk og misbruk?

Det er akseptert at hos pasienter med akutte forverringer ved kronisk obstruktiv lungesykdom har antibakterielle midler positiv effekt for en del av pasientene, og kan være av særlig nytte hos pasienter med alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom og FEV₁ < 50% av forventet verdi. Misbruk kan knyttes til det faktum at kanskje bare 50% av tilfellene har bakteriell årsak og at gevinsten er forholdsvis beskjeden. Diagnostikken er imidlertid vanskelig og stort sett basert på kliniske kriterier som gjør empirisk behandling nødvendig.

Den viktigste behandlingen ved akutte forverringer ved kronisk obstruktiv lungesykdom er fortsatt bronkodilaterende midler og kortikosteroider ved alvorlige episoder.

Litteratur

1. Reynolds HY. Chronic bronchitis and acute infectious exacerbations. I: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, red. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 706.
2. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. Chest 2000; 117 (suppl 5): 380–5.
3. Hirschmann JV. Do bacteria cause exacerbations of COPD? Chest 2000; 118: 193–203.
4. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GKM, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 1987; 106: 196–204.
5. Murphy TF, Sethi S, Niederman MS. The role of bacteria in exacerbations of COPD. A constructive view. Chest 2000; 118: 204–9.
6. Sethi S, Evans N, Grant BJB, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2002; 347: 465–71.
7. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations in COPD. Chest 1999; 116: 40–6.
8. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. JAMA 1995; 273: 957–60.
9. Stoller JK. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2002; 346: 988–94.
10. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHI/WHO Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Workshop summary. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1256–76.
11. Hansen JG, Vestbo J. Diagnostikk og behandling i almen praksis af nedre luftvejsinfeksjoner hos voksne. Ugeskr Læger 2002; 164: 4052–5.
12. Schentag JJ, Tillotson GS. Antibiotic selection and dosing for the treatment of acute exacerbations of COPD. Chest 1997; 112 (suppl 6): 314–9.
13. Anthonisen NR. Bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2002; 347: 526–7.