

Fornuftig bruk av antibiotika i sykehus

Sammendrag

Bakgrunn. I utlandet fremheves den norske antibiotikapolitikken med bruk av smalspektrerte midler som vellykket, og vi har en lav forekomst av antibiotikaresistens. Men den totale bruken, og bruken av bredspektrerte antibiotika i norske sykehus, har økt betydelig de siste ti årene, og vi ser nå en trend i retning av økende antibiotikaresistens. Fortsatt er situasjonen under kontroll, men hvis denne tendensen fortsetter, kan vanlige antibiotika etter hvert bli uvirksomme også i Norge.

Materiale og metode. Vi har gjort usystematiske søk i PubMed og gjennomgått norsk litteratur om rasjonell antibiotikabehandling og sammenholdt dette med resistensprofilen for de vanligste humanpatogene bakterier i Norge. Med vekt på farmakodynamiske og farmakokinetiske aspekter og økologiske bivirkninger diskuteres hva som kan være rasjonell bruk av antibiotika i norske sykehus ved de hyppigst forekommende infeksjonene.

Resultater. Det er gjort lite forskning på antibiotikabruk i norske sykehus. Kunnskapen som stammer fra utenlandsk forskning må vurderes i lys av en annerledes kultur for antibiotikabruk og oftest ugunstigere resistensforhold. Da det er lite antibiotikaresistens i Norge, kan det fortsatt brukes «gammeldagse» smalspektrerte antibiotika i tråd med norsk terapitradisjon.

Fortolkning. Det er fortsatt mulig å bruke smalspektrerte antibiotika ved de fleste infeksjoner i norske sykehus. Vi oppfordrer til at nasjonale tradisjoner for antibiotikabruk i sykehus fortsatt blir fulgt.

> Se også side 2304

Dag Berild

dag.berild@medisin.uio.no

Jon Birger Haug

Infeksjonsseksjonen

Medisinsk klinikk

Aker universitetssykehus

0514 Oslo

Antibiotika er den medikamentgruppen som har bidratt til å redde flest liv og anses derfor som en av moderne medisins største landevinninger. Suksessen med antibiotika ved alvorlige infeksjoner har imidlertid ført til et stort overforbruk ved banale infeksjoner, og allerede for 40 år siden visste man at over 50 % av antibiotikabruken var overflødig (1). Siden den gangen er bruken mangedoblet, og fordi all antibiotikabruk medfører resistens, har dette ført til en pandemi med antibiotikaresistente bakterier (2).

I Norge har bruken vært nøktern, og vi har dermed en gunstig resistenssituasjon (tab 1) (3). De fleste infeksjoner kan fortsatt behandles med «gammeldagse» smalspektrerte antibiotika (4). På tross av dette har bruken av bredspektrerte antibiotika i norske sykehus økt betraktelig de siste ti årene, og vi ser nå tiltakende resistens. Hvis dette fortsetter, vil vi komme i samme situasjonen som mange andre land der forekomsten av resistens er så høy at mange viktige antibiotika som f.eks. penicillin ikke kan brukes. Tidligere utviklet den farmasøytiske industrien nye antibiotika når resistensproblemene oppsto. Denne utviklingen er stoppet opp, og det er for tiden ingen nye antibiotika i sikte. For å forhindre og/eller utsette resistensutviklingen bør vi derfor redusere både totalforbruket og bruken av bredspektrerte antibiotika spesielt (5).

Prinsipper for rasjonell antibiotikabehandling og økologiske bivirkninger av antibiotika gjennomgås. På grunnlag av nasjonale data for antibiotikaresistens skisserer vi hva vi mener er rasjonell bruk ved de vanligste infeksjonene i norske sykehus (3). I ramme 1 gir vi generelle råd om antibiotikabehandling.

Materiale og metode

Vi har gjort ikke-systematiske litteratursøk i PubMed med søkeordene «rational antibiotic treatment». I tillegg har vi gjennomgått norsk litteratur med overskrift «rasjonell antibiotikabruk i sykehus». Vi har sammenholdt dette med resistensprofilen for sykdomsfremkallende bakterier i Norge. Med vekt på farmakodynamiske og farmakokinetiske egenskaper og økologiske bivirkninger

diskuteres hva som kan være rasjonell antibiotikabruk i norske sykehus ved de hyppigst forekommende infeksjonene.

Resultater

Det er publisert få norske studier om bruk av antibiotika i sykehus. Majoriteten av publikasjoner på dette området stammer fra land der holdningene til antibiotikabruk er en annen enn i Norge og bakteriers resistensforhold langt mer ugunstige. Utenlandsk kunnskap kan derfor ikke uten videre appliseres på norske forhold. Generelt er det også mangelfull dokumentasjon i form av randomiserte, kontrollerte studier for mange av våre terapivalg, spesielt med hensyn til behandlingsvarighet og valg av dosestørrelse. Mye av det som gjøres i Norge bygger på langvarig konsensus der bakterienes resistensmønster danner grunnlaget for terapianbefalingene (6). I diskusjonen om behandlingene legges det også vekt på antibiotikas farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskaper. Tabellene 2–5 er forfatterens personlige oppsummeringer.

Rasjonell antibiotikabehandling

Valg av antibiotika

Rasjonell antibiotikabruk er å gi det tryggeste og mest effektive antibiotikum mot de relevante sykdomsfremkallende bakteriene, med minst mulig påvirkning av kroppens normale bakterieflora (6, 7). Bredspektrerte antibiotika gir ikke sikrere behandlingsresultat enn smalspektrerte når bakterien er kjent. Det er viktig å innsnevre bredspektret empirisk behandling hvis bakterien viser seg å være følsom for et mer smalspektret middel enn det man har startet med (8). Antibiotika er så verdifulle legemidler at vi mener de bør håndteres med samme respekt som cytostatika, der indikasjon, dosering og behandlingstid alltid skal journalføres.

Dose og administrasjon

Farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskaper som halveringstid, toppkonsen-

Hovedbudskap

- Norsk antibiotikapolitikk har vært en suksess
- Smalspektret antibiotika bør i størst mulig grad benyttes
- Antibiotikaresistens kan bli et økende problem også i Norge

Ramme 1**Råd for antibiotikabehandling**

- Antibiotika bør aldri gis for sikkerhets skyld
- Ta alltid bakteriologiske prøver før start av antibiotikabehandling
- Antibiotika bør gis målrettet
- Juster behandlingen etter svar på bakteriologiske funn
- Gå over til peroral behandling så snart pasienten er stabil og kan spise
- Asymptomatisk bakteriuri skal i hovedsak ikke behandles
- Foretrekk penicillin fremfor kefalosporiner når det er mulig, fordi et stort forbruk av kefalosporiner alltid vil føre til resistensutvikling spesielt av gram-negative stavbakterier
- Når to antibiotika har samme effekt, velg det midlet som påvirker normalfloraen minst
- Foretrekk penicillin fremfor ampicillin når det er mulig, fordi:
 - Penicillin er mer effektivt enn ampicillin overfor pneumokokker, meningokokker og streptokokker
 - Ampicillin gir oftere bivirkninger i form av utslett og diaré, noe som ofte feiltolkes som penicillinallergi
 - Ampicillin kan foretrekkes ved enterokokker og Listeria

trasjon, penetrasjon, tiden konsentrasjonen av antibiotikumet er over minste hemmende konsentrasjon (MIC) og graden av postantibiotisk effekt må også tas med i betraktning ved bruk av antibiotika.

Høye doser av penicilliner og kefalosporiner eliminerer ikke flere bakterier enn moderate doser. Effekten av disse midlene er avhengig av hvor lenge antibiotikakonsentrasjo-

nen er over MIC. Da penicilliner har kort halveringstid, skal de doseres ofte, helst fire ganger per døgn, slik at konsentrasjonen er over MIC mer enn 50 % av tiden (9). Effekten av aminoglykosider og fluorokinoloner er derimot avhengig av toppkonsentrasjonen, dvs. at høyere doser (innenfor visse grenser) eliminerer flere bakterier enn lave doser (10). Fluorokinoloner har lang halveringstid og kan doseres to ganger daglig. Aminoglykosider har lang halveringstid og lang postantibiotikaeffekt spesielt overfor gramnegative staver og kan derfor doseres én gang daglig.

De fleste antibiotika utskilles renalt. Fordi nyrefunksjonen avtar med alderen, bør dosene for eldre pasienter reduseres. Leversykdom kan påvirke metabolismen og forlenge halveringstiden, men det er ingen sammenheng mellom leverfunksjonstester og forutsigbarhet for metabolismen av stoffene. Hos pasienter med leversykdom må derfor pasienten følges nøye klinisk eller ved målinger av plasmakonsentrasjonene av antibiotikumet hvis mulig. Overvekt kan medføre risiko for underbehandling, fordi standarddoser ikke gir tilstrekkelig konsentrasjon. Det kan da være nødvendig å øke dosene, mens doseintervallet kan være som hos normalvektige. Tabell 2 angir et eksempel på dosejustering ved overvekt som praktiseres ved Aker universitetssykehus og Sykehuset Asker og Bærum.

Når pasienten er stabil klinisk og kan spise, bør man snarest gå over til peroral behandling. Derved reduseres risikoen for kateterassosierte infeksjoner. Det er også billigere og arbeidsbesparende og pasienten kan utskrives hurtigere.

Varighet av behandling

Den ideelle behandlingstid er: Lenge nok til å eliminere de sykdomsfremkallende bakteriene og kort nok til å begrense virkningen på kroppens normale bakterieflora. Det er få studier der man har fokusert på hvor lenge antibiotika bør gis. Best er dette dokumentert for antibiotikaproylaks ved kirurgi og behandling av cystitt og pneumoni. Det finnes

studier der man av økonomiske hensyn var nødt til å behandle pneumonier og meningitter med få doser antibiotika, men der man likevel oppnådde gode resultater (11). Trolig behandler vi mange infeksjoner for lenge, og det er behov for flere studier som kan gi oss sikrere kunnskap om dette. Det gamle dogmet om at man alltid skal fullføre en antibiotikakur som er igangsatt, står for fall (12).

Bivirkninger av antibiotikabruk**Antibiotikaresistens**

Hyppigheten av antibiotikaresistens er proporsjonal med bruken av antibiotika (13). Bruk av bredspektrede antibiotika som kefalosporiner og fluorokinoloner fører til raske resistensutvikling enn penicilliner og aminoglykosider (14).

Det eneste resistensproblemet av betydning i norske sykehus har vært at ca. 30 % av *Escherichia coli*-bakteriene er ampicillinresistente (tab 1). Dette har sannsynligvis vært medvirkende til et økt forbruk av kefalosporiner og fluorokinoloner de siste ti årene, men i samme periode har også bruken av aminoglykosider og andre bredspektrede midler økt. Penicillinresistente pneumokokker er ikke noe problem i Norge, men spres seg raskt nordover i Europa. Parallelt med økning i bruken av nyere makrolider har man sett en økning av makrolidresistente pneumokokker (tab 1).

Forekomsten av meticillinresistente gule stafylokokker (MRSA) øker, men situasjonen er fortsatt under kontroll i Norge (3). På grunn av høyt antibiotikaforbruk og kort avstand mellom pasientene spres disse bakteriene lett i sykehus. Dersom man skal stoppe denne utviklingen, kreves strenge smittevernstiltak og mer oppmerksomhet rundt rasjonell antibiotikabruk.

Endringer i bakterieflora

Kroppens normale bakterieflora er en viktig del av immunforsvaret, fordi den hindrer kolonisering med patogene bakterier som kommer utenfra og som vi ikke har ervervet immunitet overfor. Ubalanse i normalfloraen pga. antibiotika kan føre til fremvekst av sjeldne bakterier eller sopp, som i sin tur kan gi infeksjoner som krever stadig mer bredspektret antibiotisk behandling. Risiko for kolonisering med resistente bakterier var i en studie 18 ganger høyere hos pasienter som fikk amoksisillin pluss cefotaksim, sammenliknet med pasienter som fikk penicillin pluss aminoglykosid (14). Et alvorlig problem er økende forekomst av spesielt toksiske stammer med *Clostridium difficile* som medfører økt dødelighet og forlenget liggetid i sykehus (15, 16). Økningen av en slik stamme (ribotype 027) er relatert til økt bruk av kefalosporiner og ciprofloksacin, og stammen er nå også påvist i Norge (17).

Toksiske og allergiske reaksjoner

I en studie sto antibiotika for ca. 24 % av medikamentbivirkningene. I en norsk studie fant man at 6 % av fatale bivirkninger skyld-

Tabell 1 Resistensforekomst hos viktige bakterier i blodkulturer i Norge 2006 [3]

Bakterie	Antibiotikum	Resistens (%)
Streptokokker gruppe A	Penicillin	0
	Erytromycin	0,7
	Tetrasyklin	8,6
Streptococcus pneumoniae [Pneumokokker]	Penicillin	0,6
	Erytromycin	12,4
Staphylococcus aureus	Penicillin	72,0
	Kloksacillin/dikloksacillin	0,3
	Fusidin	6,0
Koagulasenegative stafylokokker	Kloksacillin/dikloksacillin	ca. 50
Haemophilus influenzae	Ampicillin	5–10
Escherichia coli	Ampicillin	31,0
	Trimetoprim-sulfa	18,5
	Cefuroksim	3,5
	Ciprofloksacin	5,2 ¹

¹ I sykehus eller avdelinger med stort ciprofloksacinforbruk er dette tallet høyere

tes antibiotika (18). Penicillinallergi er en fryktet bivirkning av penicillin, men er sterkt overdiagnostisert og fører til unødvendig bruk av andre antibiotika (19). Færre enn 10 % av dem som angir at de ikke tåler penicillin, er reelle penicillinallergikere.

Økte kostnader

Nye midler er dyrere enn gamle, spesielt i de 20 årene der firmaene har patent på medikamentene. I Sverige økte kostnadene med 29 % i perioden 1988–91, fordi man endret behandlingsmønsteret fra penicillin til nyere bredspektrede antibiotika. Screening for meticillinresistente gule stafylokokker av alle pasienter som kommer til norske sykehus fra sykehus i utlandet fører til økte liggetider og kostnader. Ekstra kostnader ved *C difficile*-infeksjon er anslått å være 30 000–50 000 norske kroner per pasient.

Behandling av de vanligste infeksjoner i sykehus

En ellers upåvirket pasient med feber kan ses en uten antibiotikabehandling mens man bruker tiden til å lete etter et eventuelt infeksjonsfokus og ta blodkulturer og bakteriologiske prøver fra mistenkte fokuser.

Hvis den febrile pasienten er septisk preget, virker ustabil eller er immunsvekket, bør man starte bredspektret behandling straks etter at man har tatt bakteriologiske prøver. Indikasjonen for antibiotikabruk bør alltid journalføres.

Sepsis og endokarditt

Empirisk behandling er penicillin + aminoglykosid (20) (tab 3). Begrunnelsen for dette valget er at hyppig forekommende og farlige bakterier som streptokokker, pneumokokker og meningokokker er meget penicillinfølsomme, mens gramnegative staver, enterokokker og gule stafylokokker som oftest er følsomme for aminoglykosider. Hvis mistenkt infeksjonsfokus er i urinveiene, erstattes penicillin med ampicillin, og ved intraabdominalt/gynekologisk fokus brukes en kombinasjon av ampicillin, aminoglykosid og metronidazol. Behandlingen justeres etter bakteriologiske funn (tab 3). I en studie fra Danmark, der resistensprofilen er lik den norske, viste en studie at denne behandlingen var like effektiv som bruk av nyere antibiotika (21).

Aminoglykosider har raskere innsettende baktericid effekt enn kefalosporiner. De påvirker ikke normalfloraen og har derfor få økologiske bivirkninger. Ulempen er at de kan være nyretoksiske når de gis over tid, og empirisk behandling bør derfor ikke vare lenger enn en uke. De kan anvendes kortvarig ved moderat nedsatt nyrefunksjon hvis kreatininnivå og serumkonsentrasjonen av aminoglykosider følges daglig. Ved normal nyrefunksjon er det tilstrekkelig at serum-aminoglykosid måles etter tredje dose og deretter hver tredje dag.

Varigheten av sepsisbehandlingen må avpasses etter respons på behandlingen. Det er særdeles viktig at infeksjonsfokus blir sanert.

Meningitt

Noen få sykehus bruker en kombinasjon av penicillin og kloramfenikol, men siden *Haemophilus influenzae*-meningitt ikke lenger forekommer pga. effektiv vaksine, er argumentet for kloramfenikol svekket. Empirisk behandling med ceftriakson eller cefotaksim er sannsynligvis like bra (22) (tab 4). Begge regimer forutsetter at man innsnevrer behandlingen så snart svaret på bakteriologisk undersøkelse foreligger.

Luftveisinfeksjoner

Ved mistanke om pneumoni skal det tas blodkulturer og det bør tas prøve av nasopharynx og pneumokokkantigen i urinen. Ekspektoratprøve har liten verdi, spesielt hos eldre med dårlig hostekraft. Ved mistanke om *Chlamydia pneumoniae* og/eller

Tabell 2 Forslag til dokestørrelse av antibiotika relatert til vekt

Vekt	Dosering
Vekt 50–80 kg	Normal dosering
Vekt 80–100 kg	125 % av normal dosering
Vekt 100–120 kg	150 % av normal dosering
Vekt 120–150 kg	200 % av normal dosering
Vekt over 150 kg	Individuell dosering

Mycoplasma pneumoniae kan nasopharynx-prøve sendes til polymerasekjedereaksjonstest (PCR). Ved mistanke om *Legionella* tas ekspektorat til dyrking ev. immunofluorescens og *Legionella*-antigen i urinen. Ved aspirasjonspneumoni bør pasienten om mulig

Tabell 3 Behandling av sepsis med kjent bakterie (7, 20, 21)

Etiologi	Antibiotikum	Dosering	Varighet (dager)
Ukjent	Penicillin G + gentamicin	1,3–3 g × 4 5 mg/kg × 1	7–10
<i>Staphylococcus aureus</i>	Dikloksacillin + ev. gentamicin	1–2 g × 4 5 mg/kg × 1	10–14 3–5
Pneumokokker og beta-hemolytiske streptokokker	Penicillin G	3 g × 4	7–10
Gramnegative stavbakterier ¹	Ampicillin Trimetoprim-sulfa Gentamicin Cefuroksim Ciprofloksacin Cefotaksim	1–2 g × 4 10 ml × 2 5 mg/kg 1,5 g × 3 500 mg × 2 2 g × 3	7–10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidim + tobramycin	2 g × 3 5 mg/kg × 1	14
<i>Salmonella typhi</i> og <i>S paratyphi</i>	Ciprofloksacin eller kloramfenikol	500 mg × 2 peroralt 0,75–1 g × 3 peroralt	10

¹ Det behandles etter resistens, og anbefalingen er i prioritert rekkefølge

Tabell 4 Antibiotikavalg ved meningitt (7, 20, 22)

Etiologi	Antibiotikum	Dosering	Varighet ¹ (dager)
Ukjent	Ceftriakson + ev. ampicillin ²	4 g × 1 2 g × 6	7–10 3
Penicillin/kefalosporinallergi	Meropenem	2 g × 3	7–10
<i>Neisseria meningitidis</i>	Penicillin	3 g × 4	5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicillin	3 g × 6	10–14
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicillin	2 g × 6	14–21
Hemolytiske streptokokker	Penicillin	3 g × 6	10
<i>Staphylococcus aureus</i>	Dikloksacillin ev. cefuroksim + fusidin	2 g × 4	14
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ceftriakson	4 g × 1	7
<i>Escherichia coli</i>	Ceftriakson	4 g × 1	14
<i>Borrelia</i>	Ceftriakson eller doksyklin-tabletter	4 g × 1 200 mg × 2 etterfulgt av 200 mg × 1	14–21 2 14

¹ Modifiseres etter immunstatus og fokus

² Ved mistanke om *Listeria*

bronkoskoperes for å fjerne aspirat og å hente materiale til bakteriologisk diagnostikk (tab 5) (7, 20, 23).

Pneumoni ervervet utenfor sykehus

Pneumoni ervervet utenfor sykehus behandles med penicillin. Hvis pasienten er septisk, kan man supplere med aminoglykosid dosert en gang i døgnet. Aminoglykosid seponeres når svar på bakteriologiske prøver foreligger og/eller pasientens kliniske tilstand tillater dette. Alvorlige pneumokokkpneumonier kan ha et langvarig forløp på tross av korrekt behandling. Ved ekte penicillinallergi og atypisk pneumoni bør man bruke erytromycin og unngå de nye makrolidene, fordi disse fremkaller resistens svært raskt (24). Penicillin 0,66 g (1 million enheter (MU)) × 4 dekker penicillinfølsomme pneumokokker,

men høy dosering, dvs. 1,3 g (2 MU) × 4 gir høy nok konsentrasjon til også å dekke pneumokokker med intermediær penicillinfølsomhet og penicillinfølsomme H influenzae (90–95%). Cefuroksim er også aktuelt ved penicillinallergi og/eller betalaktamasedannende H influenzae.

Nyere studier tyder på at man kan forkorte behandlingstiden betydelig hos pasienter med milde og moderate pneumonier som responderer på behandlingen innen tre dager (23), og at man kan gå raskere over til peroral behandling ved alvorlig pneumoni (25).

Pneumoni ervervet i sykehus

Her forekommer gramnegative staver oftere. Behandlingen er cefuroksim eller en kombinasjon av penicillin og aminoglykosid.

Hos pasienter som respiratorbehandles

kan pneumonier være vanskelig å diagnostisere, og bred empirisk behandling er ofte påbegynt før svar på mikrobiologiske prøver foreligger. Trakealtube, trachea og øvre bronkialtre blir raskt kolonisert med bakterier, og det kan være vanskelig å skille kolonisering fra infeksjon. Funn av gramnegative staver, gule stafylokokker og sopp hos pasienter på respirator må derfor vurderes kritisk og helst på bakgrunn av mikroskopi av representativt materiale, fordi det ofte vil være en kolonisering av svelgsekret pga. tidligere antibiotikabehandling. Røntgen thorax på denne gruppen har lav sensitivitet, og inflammasjonsparametere som C-reaktivt protein (CRP) kan være vanskelig å tolke fordi de kan være forhøyede av andre årsaker. Ved å ta mikrobiologiske prøver fra perifere bronkialtre ved bronkoskopi eller blindt via luftveiskateter kan man bedre diagnostikken og innsnevre empirisk behandling når svar på disse undersøkelsene foreligger. Det er vist at åtte dagers antibiotikaterapi av pneumoni hos pasienter i respirator var like bra som 15 dagers behandling (26).

Det kan være en betydelig forskjell mellom intensivavdelinger når det gjelder forekomst av bakterier ved infeksjoner. Kunnskap om lokal bakterieflora og resistensforhold er viktig, og behandling her bør helst foregå i samarbeid mellom anestesilege, mikrobiolog og infeksjonsmedisiner.

Eksaserbasjon av kronisk bronkitt

Antibiotika kan hindre at kronisk bronkitt utvikler seg til pneumoni, men det er dokumentert at antibiotika kun har effekt hos pasienter med svært dårlig lungefunksjon (27). Hvis pasienten er febril med purulent ekspektorat og høy CRP-verdi, kan man eventuelt gi penicillin eller tabletter med amoksisicillin ved påvist H influenzae. Tetrasykliner og trimetoprim-sulfa har normalt ingen plass i behandlingen, fordi de vanligste patogene bakterier ved pneumoni er pneumokokker og H influenzae.

Urinveisinfeksjoner

Cystitt. Ved akutt ukomplisert cystitt bør man variere behandlingen for å unngå ensidig seleksjonspress og derved resistensutvikling. Pivmecillinam, amoksicillin, trimetoprim, nitrofurantoin og trimetoprim-sulfa er likeverdige preparater, men vær oppmerksom på at ca. 30 % av E coli-bakteriene er resistente mot ampicillin (tab 1). En enkeltdose av noen antibiotika kurerer infeksjonen hos > 85 %, men standard behandlingstid er fortsatt tre dager.

Pyelonefritt. Ved alvorlig pyelonefritt og mistanke om urosepsis gis ampicillin kombinert med aminoglykosid. Kefalosporiner er ikke virksomme overfor enterokokker. Behandlingen justeres etter bakteriologiske funn. Ved overgang til peroral behandling er pivmecillinam, pivampicillin, amoksicillin og trimetoprim-sulfametoksazol likeverdige alternativer. Ciprofloksacin og ofloksacin

Tabell 5 Behandling av pneumoni (7, 20, 23)

Etiologi	Antibiotikum	Dose gram/mg	Varighet ¹ (dager)
Pneumokokker Penicillinallergi	Penicillin Erytromycin eller cefuroksim	0,66–1,3 g × 4 500 mg × 3 0,75–1,5 g × 3	7–10
Haemophilus influenzae Penicillinallergi	Penicillin Cefuroksim	1,3 g × 4 0,75–1,5 g × 3	7
Ervervet i sykehus	Cefuroksim eller penicilin + gentamicin	1,5 g × 3 1,3 g × 4 5 mg/kg × 1	7
Staphylococcus aureus	Dikloksacillin + ev. rifampicin eller fusidin	1–2 g × 4 300 mg × 3 peroralt 500 mg × 3 peroralt	14
Mycoplasma/Chlamydia pneumoniae	Erytromycin	500 mg × 3	7
Legionella	Klaritromycin + levofloksacin ² eller ciprofloksacin, alt. erytromycin + rifampicin	500 mg × 2 0,5–1 g × 1 500 mg × 2 1 g × 4 600 mg × 2	14–21
Store gramnegative staver (Enterobacteriaceae)	Cefuroksim	1,5 g × 3	7
Pseudomonas aeruginosa	Ceftazidim + tobramycin	1 g × 3 300 mg × 1	14
Aspirasjonspneumoni	Penicillin + metronidazol	1,3 g × 4 500 mg × 3	7

¹ Varighet av behandlingstid og doser er ofte dårlig undersøkt

² Ikke registrert i Norge

Tabell 6 Midler som bør reserveres infeksjoner hvor allergi eller resistensprofil ikke tillater bruk av tradisjonelle antibiotika

Antibiotikagruppe	Antibiotikum
Tetrasykliner	Alle ¹
Kefalosporiner	Cefuroksim, cefotaksim, ceftazidim, ceftriaxon
Karbapenemer	Meropenem, imipenem, ertapenem
Makrolider/linkosamider	Azitromycin, klaritromycin, spiramycin, klindamycin
Fluorokinoloner	Ciprofloksacin, ofloksacin
Glykopeptider	Vankomycin, teikoplanin
Andre	Piperacillin-tazobactam, kolistin, daptomycin, linezolid, fusidin

¹ Unntatt profylakse ved abdominalkirurgi

har store økologiske bivirkninger og bør reserveres til kompliserte infeksjoner (28).

Asymptomatisk bakteriuri. Ved innleggelse i sykehus undersøkes urinen ofte for nitritt og leukocytter også hos pasienter uten symptomer på urinveisinfeksjoner. Hvis testen er positiv, sendes urinen automatisk til dyrking. Et positivt dyrkingssvar fører da ofte til unødvendig antibiotikabehandling. Asymptomatisk bakteriuri forekommer hos opptil 50% av eldre pasienter og hos alle med permanente urinveiskateter. Behandling av dette reduserer ikke forekomsten av komplikasjoner (unntatt hos gravide og barn med refluks) (29). Tvert imot selekteres det frem en mer resistent flora som er vanskeligere å behandle hvis pasienten får symptomer på urinveisinfeksjon, og risikoen for unødige bivirkninger øker.

Hud- og bløtdelsinfeksjoner

Penicillin er førstevalget ved erysipelas (20). Ved behandlingssvikt eller mistenkt/påviste stafylokokker kan man skifte til kloksacillin/dikloksacillin. Ved sikker penicillinallergi bør det gis erytromycin. Klindamycin bør unngås, fordi det oftere enn andre antibiotika forårsaker *C difficile*-assosiert diaré.

Kroniske leggsår koloniseres oftest med en ufarlig bakterieflora. Med mindre området rundt er hissig rødt og varmt med økende pussekresjon, er lokalt sårstell tilstrekkelig. Ved påviste streptokokker og hos diabetikere bør man likevel være mer liberal med systemisk antibiotikabehandling. Lokal antibiotikabehandling av kroniske sår er kontraindisert.

Antibiotikaprofylakse ved kirurgi

Antibiotika kan hindre bakterievekst når de gis før bakteriene bindes til vevet. Peroperativ antibiotikaprofylakse skal derfor gis 30–60 minutter før incisionen, mest praktisk ved innledning av anestesen. Det skal kun gis én dose, men ved bruk av antibiotika med kort halveringstid, f.eks. cefalotin eller kloksacillin/dikloksacillin, kan dosen gjenntas hvis operasjonen varer lenger enn tre timer. Forlengelse av profylakse utover dette reduserer ikke forekomsten av postoperative infeksjoner, men ved protesekirurgi er det noen kirurger som forlenger profylaksen i opptil et døgn.

Diskusjon

På tross av at vi har lite resistens og retningslinjer som anbefaler smalspektret antibiotikaterapi ved de fleste infeksjoner, har bruken av bredspektrede antibiotika i norske sykehus økt de siste årene (4). For å forhindre ytterligere økning i antibiotikaresistens er det nødvendig med en kontinuerlig innsats i hvert enkelt sykehus for å forbedre bruken. Dette innebærer oftest en reduksjon av bruken, spesielt av bredspektrede midler (20). Fordi infeksjoner med resistente bakterier fører til økt sykkelighet, dødelighet, seveler, kostnader og lengre liggetid, er det

sykehusledelsens ansvar å sette av ressurser til dette arbeidet.

Utviklingen av nye antibiotika som kan løse resistensproblemene, er stoppet opp (30). Hvis det ikke lykkes å bremse den utviklingen vi er inne i, må det derfor tas sterkere grep. Man kan overveie restriksjoner av bruk av nye bredspektrede antibiotika. Dette kan gjøres ved automatisk stoppordre etter f.eks. tre dagers behandling. På dette tidspunktet har man svar på bakteriologiske prøver og kan innsnevve eller seponere behandlingen. I USA har man redusert bruken av kefalosporiner ved at mikrobiolog eller infeksjonsmedisiner må godkjenne bruk av disse. Dette er ikke i tråd med norsk behandlingstradisjon og kan virke byråkratiserende. Tabell 6 viser hvilke antibiotika vi mener bør reserveres til infeksjoner der «tradisjonelle» antibiotika ikke kan brukes på grunn av allergi eller resistensprofil, og der restriksjoner kan være aktuelt.

Flere intervensjonsstudier har vist at det er mulig å redusere bruken av antibiotika uten at det går utover kvaliteten av behandlingen, men effekten av intervensjoner avtar med tiden (31). Det er et stort behov for forskning der man relaterer endringer i antibiotikabruk til resistens, liggetid, mortalitet, bivirkninger og økonomi. Her bør intervensjonsforskning ha en høy prioritet. Hvis vi klarer å stoppe trenden med økende antibiotikabruk og helst redusere bruken noe, kan denne forskningen også gi en økonomisk gevinst for sykehusene (32).

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Kunin CM. Resistance to antimicrobial drugs – a worldwide calamity. *Ann Intern Med* 1993; 118: 557–61.
2. Frimodt-Møller N, Hammerum AM, Bagger-Skjøt L et al. Global antibiotikaresistensutvikling. *Ugeskr Læger* 2006; 168: 3039–42.
3. NORM/NORM-VET 2006. Usage of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in Norway. www.vetinst.no/nor/Forskning/Rapporter/Norm-Norm-Vet-rapporten [3.6.2008].
4. Leegaard TM, Bevanger L, Jureen R et al. Antibiotic sensitivity still prevails in Norwegian blood culture isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18: 99–106.
5. Jensenius M, von der Lippe B, Melby K et al. Antibiotika snart over og ut? Økende bakteriell resistens i global og norsk perspektiv. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1995; 115: 3382–6.
6. Gaynes R. The impact of antimicrobial use on the emergence of antimicrobial resistant bacteria in hospitals. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 757–65.
7. Berild D, Kolmos HJ, Kjørsem H et al. Veiledning i rasjonell antibiotikabehandling. Oslo: Universitetsforlaget, 1996.
8. Berild D, Mohseni A, Diep LM et al. Adjustment of antibiotic treatment according to the results of blood cultures leads to decreased antibiotic use and costs. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 326–30.
9. Frimodt-Møller N. Correlation of in vitro activity and pharmacokinetic parameters with effect in vivo for antibiotics. Observations from experimental pneumococcus infection. *Dan Med Bull* 1988; 35: 422–37.
10. Scaglioni F, Paraboni L. Influence of pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in their dosing regimen selection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; 4: 479–90.

11. Awunor-Renner C. Length of antibiotic therapy in in-patients with primary pneumonias. *Ann Trop Med Parasitol* 1979; 73: 235–40.
12. Lambert HP. Don't keep taking the tablets? *Lancet* 1999; 354: 943–5.
13. Monnet DL, Mac Kenzie FM, Lopez-Lozano JM et al. Antimicrobial use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Aberdeen, 1996–2000. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1432–41.
14. De Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA et al. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet* 2000; 355: 973–8.
15. Pepin J, Alary ME, Valiquette L et al. Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1591–7.
16. Berild D, Smaabrekke L, Halvorsen DS et al. *Clostridium difficile* infections related to antibiotic use and infection control facilities in two university hospitals. *J Hosp Infect* 2003; 54: 202–6.
17. Ingebretsen A, Hansen G, Harmanus C et al. First confirmed cases of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 in Norway. *Euro Surveill* 2008; 13: pii 8011.
18. Ebbesen J, Buajordet I, Erikssen J et al. Drug related deaths in a department of internal medicine. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2317–23.
19. Kerr JR. Penicillin allergy: a study of incidence as reported by patients. *Br J Clin Pract* 1994; 48: 5–7.
20. von der Lippe E, Brubakk O, Digranes A et al. Smittevernloven – bruk av antibiotika i sykehus. Oslo: Statens helsetilsyn, 2000.
21. Freundlich M, Thomsen RW, Pedersen L et al. Aminoglycoside treatment and mortality after bacteraemia in patients given appropriate empirical therapy: a Danish hospital-based study. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 1115–23.
22. Skrede S, Sjørnsen H, Solberg CO. Behandling av akutt bakteriell meningitt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 3306–9.
23. el Moussaoui R, de Borgie CAJ, van den Broek P et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: a randomised, double blind study. *BMJ* 2006; 332: 1355–8.
24. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S et al. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2007; 369: 482–90.
25. Oosterheert JJ, Bonten MJ, Schneider MM et al. Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicentre randomised trial. *BMJ* 2006; 333: 1193–5.
26. Chastre J, Wolff M, Fagon JY et al. Comparison of 8 vs. 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomised trial. *JAMA* 2003; 290: 2588–98.
27. Anthonisen NR, Manfred J, Warren CP et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196–204.
28. Pepin J, Saheb N, Coulombe MA et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1254–60.
29. Gross PA, Patel B. Reducing antibiotic overuse. A call for national performance measure for not treating asymptomatic bacteriuria. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1335–7.
30. Fox JL. The business of developing antibacterials. *Nat Biotechnol* 2006; 24: 1521–8.
31. Davey P, Brown E, Fenelon L et al. Interventions to improve antibiotic prescription practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; nr. 4: CD003542.
32. Berild D, Ringertz SH, Lelek M et al. Antibiotic guidelines lead to reductions in the use and costs of antibiotics in a university hospital. *Scan J Infect Dis* 2001; 33: 63–7.

Manuskriptet ble mottatt 22.2. 2008 og godkjent 3.6. 2008. Medisinsk redaktør Åslaug Helland.