

En anden vigtig forudsætning for, at beredskabet i givet fald fungerer, er, at de visiterende myndigheder, læger, luft-havne, akutte medicinske koordinationscentre og ambulance-personale har indgående kendskab til, hvordan patienterne visiteres og transporteres til isolationsafdelingen.

Risikoen for en gentagelse af »SARS-scenariet« er til stede – også i Danmark. Det vil fortsat være afgørende, at læger og andet sundhedspersonale er opmærksomme på mulige smitsomme sygdomme og håndterer patienterne derefter.

Korrespondance: *Gitte Kronborg*, Infektionsmedicinsk Afdeling, Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: gkronborg@dadlnet.dk

Antaget: 16. juli 2007
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Loufty MR, Wallington T, Rutledge T et al. Hospital preparedness and SARS. *Emerg Infect Dis* 2004;10:771-6.
2. Svoboda T, Henry B, Shulman L et al. Public health measures to control the spread of the severe acute respiratory syndrome during the outbreak in Toronto. *N Engl J Med* 2004;350:2352-61.

Antibiotika i et sygehushygiejnisk perspektiv

Professor Niels Frimodt-Møller & overlæge Bente Gahrn-Hansen

Statens Serum Institut,
Afdelingen for Antibiotikaresistens og Sygehushygiejne, og
Odense Universitetshospital, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling

Antibiotika er kurativ og til tider livsreddende medicin over for de alvorligste infektioner som sepsis, purulent meningitis, endokarditis, pneumoni og mange flere. Antibiotikaprofylakse er basis for, at en stor del af de kirurgiske indgreb, ikke mindst indsættelse af fremmedlegemer, overhovedet kan foretages uden væsentlige infektiøse komplikationer i efterforløbet.

90-95% af antibiotikaforbruget til mennesker anvendes i almen praksis, mens 5-10% bruges på sygehusene. Ser man på forbruget pr. patient, har man dog betydeligt større sandsynlighed for at blive behandlet med antibiotika, hvis man indlægges på et sygehus, end hvis man besøger sin praktiserende læge. Kun en ud af hundrede patienter pr. år får antibiotika uden for sygehusene. På sygehusene bruges antibiotika til omkring 60% af alle patientsengedage, men da mange patienter får flere antibiotika ad gangen, giver dette ikke et billede af, hvor mange patienter der egentlig er i behandling. Dette kan undersøges i prævalensundersøgelser, hvor man tæller, hvor mange patienter der på et givet tidspunkt får antibiotika; i den seneste danske undersøgelse fandt man, at ca. hver tredje patient (30%) på et dansk sygehus til enhver tid er i antibiotisk behandling [1]. På en intensivafdeling får stort set alle patienter antibiotika på et eller andet tidspunkt under indlæggelsen. De seneste syv år er antibiotikaforbruget på danske sygehuse steget med over 50% målt i definerede døgn-doser (DDD) pr. sengedag.

Tre faktorer har i særlig grad øget brugen af bredspektrede eller kombinationer af bredspektrede antibiotika (med bred-

spektret antibiotika menes antibiotika, der virker på mange både grampositive og gramnegative bakterier): 1) I flere studier har man påvist signifikant højere mortalitet for infektioner med resistente end med følsomme bakterier: methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) [2], kinolonresistente *Escherichia coli* [3] og vancomycinresistente enterokokker (VRE) [4]. Frygten for resistens udløser således brug af mere bredspektrede antibiotika, ofte i kombination, hvilket igen øger risikoen for selektion af resistente bakterier. 2) Tidlig indgift af bredspektrede antibiotika har vundet stigende indpas sanktioneret af undersøgelser, hvori man har påvist, at tidlig behandling, dvs. behandling inden for det første døgn efter sygdomsdebut, har en signifikant indflydelse på overlevelsen ved alvorlige infektioner, specielt gramnegativ sepsis [5].

Der er i disse undersøgelser sjældent gjort rede for, om hurtig diagnostik kunne have nedbragt antallet af patienter, der blev unødigt behandlet blot pga. truslen om forløbet af en mulig alvorlig infektion. 3) Misbrug af peroperativ antibiotikaprofylakse i situationer, hvor dokumentationen er svag eller helt mangler, medvirker i høj grad til at øge forbruget af antibiotika på sygehuse.

Resistensudvikling

Anvendelsen af antibiotika har sin pris, idet effekten på bakterier indebærer risiko for alvorlige økologiske bivirkninger: Enhver form for antibiotikabehandling medfører selektion af resistente bakterier eller andre mikroorganismer, såsom svampe, der er naturligt resistente over for antibiotika, og der er en klar sammenhæng mellem mængden af anvendt antibiotika og hyppigheden af resistens. I **Tablet 1** er der angivet nogle typiske konsekvenser i form af selektion af resistens eller naturligt resistente mikroorganismer for de vigtigste bredspektrede antibiotika. Anvendelse af de bredspektrede antibiotika er direkte forbundet med øget tilstedeværelse af mikroorganismer, MRSA, VRE, svampe m.v., som skaber

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Bredspektrede antibiotikas evne til selektion af resistente bakterier, *Clostridium difficile* eller svampe.

Antibiotikum	Methicillin-resistente Staphylococcus aureus	Glykopeptid-resistente enterokokker	Extended spectrum-β-laktamaser	C. difficile	Svampe
Piperacillin/tazobactam . . .	+	-	+	+	-
Tredjegerations cefalosporiner	++	+++	+++	+++	++
Carbapenemer	++	+++	-	+++	+++
Kinoloner	++	++	++	+++	+++
Aminoglykosider	(+)	+	+	-	-

- = ingen; +, ++, +++ = stigende evne til selektion af respektive mikroorganismer.

særlige sygehushygiejniske problemer: De negative effekter er generelt mindre fremtrædende for aminoglykosiderne, som desværre i stigende grad udskiftes med cefalosporiner, carbapenemer og fluorokinoler [6].

Resistensudvikling/selektion af resistens er korreleret til en række risikofaktorer: mængde og type af antibiotika anvendt, varighed af indlæggelse, type af afdeling, underliggende lidelse, hygiejniske forholdsregler m.fl. Risikoen for at få en infektion med resistente bakterier er betydelig større på en intensivafdeling, hvor man har det højeste antibiotikaforbrug, end på f.eks. en psykiatrisk afdeling, hvor man har et lavt forbrug. Dette udgør et oplagt problem, for risikoen for infektion er også langt større for en intensivpatient end for andre patienter, idet en intensivpatient udsættes for en række risikofaktorer, der fremmer infektion: fremmedlegemer f.eks. i form af intravenøse katetre, respiratorbehandling, immun-supprimerende behandling m.m. Enten er patientens egen flora pga. tidligere antibiotikabehandling skiftet ud med resistent hospitalsflora, eller også smittes vedkommende med resistente bakterier fra nabopatienten. Der er ligeledes en øget risiko for, at personalet på en afdeling med højt antibiotikaforbrug er koloniseret med resistente bakterier [7], hvilket igen øger risikoen for patienterne, hvis de hygiejniske foranstaltninger er mangelfulde. Hyppigheden af svampeinfektioner er steget betydeligt specielt på intensivafdelinger i de seneste ti år [8]; en stor del af disse infektioner skyldes sandsynligvis den øgede brug af bredspektrede antibiotika, specielt carbapenemer.

Samtidig med den stigende anvendelse af bredspektrede cefalosporiner, carbapenemer og fluorokinoloner (tilsammen en stigning på > 50% i årene 2000-2006 i Danmark) er der sket en markant stigning i MRSA, *E. coli* og *Klebsiella spp.* med *extended spectrum*-β-laktamaser, der er resistente over for de omtalte antibiotika. Nævnte antibiotika er påvist som selektionsfaktorer for sådanne bakterier. Næste trin er fremprovokation af panresistente stammer, dvs. bakterier som *E. coli* og *Klebsiella sp.* der er resistente over for samtlige kendte antibiotika, som f.eks. rapporteret fra Grækenland [9]. De bredspektrede antibiotika genkendes i øvrigt også som risikofaktorer for forekomsten af antibiotikaassocieret diare udløst af særlige

smitsomme og aggressive kloner af *Clostridium difficile* [10].

Forholdsregler – antibiotikapolitik og infektionshygiejne

Hvordan griber man ind over for denne onde cirkel uden at forringe de nuværende patienters chancer? Mange forhold er allerede belyst i gængs rationel antibiotikabehandling og infektionshygiejne:

Brug kun antibiotika, når det er nødvendigt, hvilket vil sige, at der principielt bør foreligge et bevis på bakteriel infektion – altså dyrkning og resistensbestemmelse. I den klinisk mikrobiologiske eller -biokemiske service har man en del af midlerne til rådighed eller kan opruste på en række andre områder end dyrkningsundersøgelser: akut mikroskopiskopi (fluorescens, flowcytometri m.m.), molekylærbiologiske metoder (polymerasekædereaktion), antigenest, biokemiske markører som C-reaktiv protein (CRP), procalcitonin m.fl.

Faktaboks

Baggrund

Øget brug af antibiotika, specielt bredspektrede, selekterer for resistens, svampe og *Clostridium difficile* (som forårsager antibiotikaassocieret diare). Sådanne mikroorganismer kan spredes på hospitaler

Løsning

1. Anvend kun antibiotika til infektion, der er forårsaget af bakterier. Foretag altid dyrkning og resistensbestemmelse
2. Reevaluer antibiotisk behandling hver 2.-3. dag
3. Brug korrekt dosering og behandlingsvarighed
4. Anvend kun profylaktiske antibiotika ved de typer kirurgi, hvor der foreligger sikker evidens for effekt
5. Følg hygiejniske forholdsregler, f.eks. isolation af patienter med multiresistente bakterier
6. Indfør regler for anvendelse og evaluering af brug af bredspektrede antibiotika

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Hvis behandlingen indsættes før en mikrobiologisk diagnose er stillet, bør den reevalueres hver anden dag i den første uge. Bortset fra ved stafylokok-, *Legionella*- og svampeinfektioner indtræder bedring (symptombedring, fald i temperatur og fald i CRP) ved antibiotikabehandling af en bakteriel infektion inden for to døgn; hvis dette ikke er sket, og hvis ovennævnte infektionsårsager er udelukket, kan antibiotika ofte seponeres. For en indlagt patients vedkommende er det ofte muligt at observere sygdomsforløbet uden antibiotika, vente på prøvesvar eller tage nye prøver.

Korrekt dosering: Der er klar viden om de optimale farmakokinetiske og -dynamiske forhold for alle antibiotika anvendt i Danmark, og disse er angivet med forslag til optimal dosering i medicin håndbogen fra 2006 og frem.

Undgå profylaktisk anvendelse af antibiotika bortset fra til de typer kirurgi, hvor der er videnskabelig baggrund herfor. Omkring 25% af den mængde antibiotika, der bruges på medicinske afdelinger i Danmark, anvendes til dubiøse profylaktiske formål [1]. Også her gælder reglen om regelmæssig re-evaluering af formål/effekt.

Resistente bakterier smitter! Følg de gængse infektionshygiejniske regler for isolation, afbrydelse af smitte, regelmæssig hånddesinfektion og rengøring.

Antibiotikapolitik: Overvej særlige regler for anvendelse af ovenfor nævnte bredspektrede antibiotika m.fl. Disse kunne være: information til speciallæger (kliniske mikrobiologer eller infektionsmedicinere) hver gang en sådan behandling påbegyndes; særlige regler om indikationsstilling i journal; isolation af patienten, hvis carbapenembehandling påbegyndes (kunne få flere til at genoverveje indikationen!); tre eller seks måneders tvungen retrospektiv evaluering af de patientforløb, hvor bredspektret behandling blev givet, før en bakteriel diagnose var stillet (omkostninger, relevans osv.). Sidstnævnte indgår faktisk som indikator i det høringsmateriale vedr. Den Danske Kvalitetsmodel, der blev udsendt i april 2007 af Institut for Kvalitet og Akkreditering i Sundheds-væsenet.

Konklusion

Antibiotika er vores basis for behandling af livstruende infektioner og anvendelse af moderne kirurgi med indsættelse af fremmedlegemer. Stigende resistensforekomst er den største trussel mod denne praksis. Selektion af resistens skyldes antibiotikaforbrug, og mangelfuld infektionshygiejne bidrager til spredning af resistente mikroorganismer. Antibiotikaforbruget er på danske sygehuse målt i DDD pr. sengedag steget med 50% i løbet af de seneste syv år. Vi står derfor over for en reel trussel om stigning i forekomsten af resistente bakterier eller svampe, og det risikerer at koste menneskeliv. Der må ufortøvet sættes ind over for misbrug af antibiotika på sygehusene og følges op med en styrkelse af infektionshygiejnen i alle dens aspekter, ikke mindst håndhygiejne og rengøring.

Korrespondance: *Niels Frimodt-Møller*, Afdelingen for Antibiotikaresistens og Sygehushygiejne, Statens Serum Institut, DK-2300 København S. E-mail: NFM@ssi.dk

Antaget: 2. november 2007
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Leth RA, Møller JK. Udviklingstendenser i forekomsten af hospitalserhvervede infektioner og antibiotikaforbrug i Århus Amt. Ugeskr Læger 2006;168:1129-32.
2. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN et al. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2003;36:53-9.
3. Lautenbach E, Metlay JP, Bilker WB et al. Association between fluoroquinolone resistance and mortality in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* infections: the role of inadequate empirical antimicrobial therapy. Clin Infect Dis 2005;41:923-9.
4. DiazGranados CA, Zimmer SM, Klein M et al. Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2005;41:327-33.
5. Mathevon T, Souweine B, Traore O et al. ICU-acquired nosocomial infection: impact of delay of adequate antibiotic treatment. Scand J Infect Dis 2002;34:831-5.
6. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR et al. Empiric use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicillin and gentamicin, for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death. Pediatrics 2006;117:67-74.
7. Cesur S, Cokca F. Nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among hospital staff and outpatients. Infect Control Hosp Epidemiol 2004;25:169-71.
8. Arendrup MC, Fuursted K, Gahrn-Hansen B et al. Seminal surveillance of fungemia in Denmark: Notably high rates of fungemia and numbers of isolates with reduced Azole susceptibility. J Clin Microbiol 2005;43:4434-40.
9. Falagas ME, Bliziotis IA, Kasiakou SK et al. Outcome of infections due to pandrug-resistant Gram-negative bacteria. BMC Infect Dis 2005;5:24.
10. Kyne L, Farrell RJ, Kelly CP. *Clostridium difficile*. Gastroenterol Clin North Am 2001;30:753-77.