

Antibiotikabehandling af kighoste

Stud.med. Peter Erik Pontoppidan & professor Birthe Høgh

H:S Hvidovre Hospital, Pædiatrisk Afdeling

Kighoste (pertussis, tussis convulsiva) forårsages af *Bordetella pertussis* og regnes for at være den mest smitsomme bakterieinfektion, vi har i Danmark. Kighostevaccination af spædbørn har medført en betydelig reduktion i svær sygdom og død hos mindre børn, men spædbørns død på grund af kighoste forekommer stadig, specielt hos børn under tre måneder, hos hvem der sjældent ses kigen, men apnøtilfælde og cyanose [1]. Hurtig diagnostik og behandling af kighostetilfælde for at hindre smittespredning er vigtig.

Siden 1998 har man på Statens Serum Institut foruden dyrkning af *B. pertussis* kunnet påvise bakterien med polymerasekædereaktion [2]. Der anbefales makrolid antibiotika til både profylakse og behandling [3]. Erythromycin er et almindeligt og udbredt valg af antibiotika ved kighoste. Desværre har erythromycin mange bivirkninger specielt gastrointestinale. Nye makrolider som clarithromycin og azithromycin kan være et alternativ til erythromycin på grund af en bedre bivirkningsprofil [4, 5].

Formålet med Cochrane-analysen

I den aktuelle Cochrane-analyse, Antibiotics for whooping cough (pertussis), var formålet at undersøge fordele og bivirkninger ved forskellige antibiotikaregimener i behandling af kighoste og ved kighosteprofylakse af kontakter. Vedrørende symptombehandling af kighoste henvises til en tidligere Cochrane-gennemgang af *Pillay* 2003 [6].

Cochrane-analysens design og resultater

Cochrane-metaanalysen er baseret på en litteratursøgning for randomiserede eller kvasirandomiserede, kontrollerede, kliniske undersøgelser omhandlende behandling af kighoste med antibiotika og antibiotikaprofylakse mod kighoste i CENTRAL (2004), som også indeholder DARE. Der blev søgt i MEDLINE (1966-2004) og EMBASE (1974-2003). Forfatterne til Cochrane-gennemgangen har desuden søgt efter ikkepublicerede studier gennem eksperter, og de har taget kontakt til forfatterne af de inkluderede studier. I perioden 1953-2002 er der publiceret flere hundrede artikler, der omhandler antibiotikaanvendelse i forbindelse med kighoste, men kun 12 studier med i alt 1.720 deltagere opfyldte kriterierne for randomiserede eller kvasirandomiserede, kontrollerede, kliniske undersøgelser.

Ti af de 12 undersøgelser omhandlede behandling af kighoste og inkluderede 1.319 patienter, heraf var 1.151 børn,

og 168 var børn og voksne husstandskontakter. To undersøgelser omhandlede antibiotikaprofylakse af husstandskontakter til *B. pertussis*-positive børn og inkluderede i alt 401 personer [7].

Antibiotikabehandling af kighoste

Klinisk effekt

Den kliniske effekt ved behandling med antibiotika er anført i alle 12 studier. I studierne angives der dog forskellige mål for den kliniske helbredelse/bedring. Det medfører, at det ikke var muligt at samle resultaterne i en metaanalyse, men resultaterne måtte analyseres enkeltvis.

Der blev i et studie rapporteret om klinisk helbredelse hos 4-14% efter erythromycinbehandling, og i et andet studie, hvor erythromycin blev givet i 14 dage, blev der rapporteret om nedsat hoste på dag 14.

Mikrobiologisk eradikation

Mikrobiologisk eradikation efter antibiotikabehandling varierede fra 0 til 100% i ni undersøgelser, der inkluderede i alt 610 patienter. Metaanalyse var ikke mulig, da der blev brugt forskellige typer af antibiotika. I et studie af erythromycin var der negativ *B. pertussis*-dyrkning på syvende behandlingsdag hos ni ud af ti patienter, hvorimod alle i den ubehandlede gruppe stadig var *B. pertussis*-positive på syvendedagen.

Mikrobiologisk tilbagefald

Mikrobiologisk tilbagefald, defineret som positiv *B. pertussis*-podning en uge efter ophør med antibiotika forudgået af en negativ podning, blev rapporteret hos en ud af 72 (1,4%) i gruppen, der blev behandlet med erythromycinestolat (i syv dage) og hos 0 ud af 83 (0%) i gruppen, der blev behandlet med erythromycinestolat (i 14 dage).

Komplikationer

Luftvejskomplikationer (bronkopneumoni, lobær pneumoni eller bronkitis) i forbindelse med kighoste er anført i et studie. Der fandtes ikke signifikant forskel i de to grupper, der blev behandlet med hhv. aureomycin (chlortetracyclin) syv ud af 96 (7%) og chloramphenicol fem ud af 98 (5%).

Otitis media blev rapporteret hos ingen ud af 76 (0%), der blev behandlet med clarithromycin (syv dage) og hos seks ud af 77 (8%) behandlet med erythromycinestolat (14 dage).

Der var ikke nogen signifikant forskel på forekomsten af luftvejskomplikationer, når man sammenlignede resultaterne af clarithromycin- og erythromycinbehandling.

Bivirkninger

Bivirkninger er rapporteret i seks undersøgelser med i alt 975

Abstract

Antibiotics for whooping cough (pertussis)

Altunaiji S, Kukuruzovic R, Curtis N, Massie J

This review should be cited as: Altunaiji S, Kukuruzovic R, Curtis N, Massie J. Antibiotics for whooping cough (pertussis). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD004404.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004404.pub2.

A substantive amendment to this systematic review was last made on 17 November 2004. Reviews are regularly checked and updated if necessary.

Background

Whooping cough is a highly contagious disease. Infants are the population at highest risk of severe disease and death. Erythromycin for 14 days is recommended for treatment and contact prophylaxis but this regime is considered inconvenient and prolonged. The value of contact prophylaxis is uncertain.

Objectives

To study the benefits and risks of antibiotic treatment of and contact prophylaxis against whooping cough.

Search strategy

The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library Issue 1, 2004); MEDLINE (January 1966 to February 2004); EMBASE (January 1974 to August 2003); conference abstracts and reference lists of articles were searched. Study investigators and pharmaceutical companies were approached for additional information (published or unpublished studies). There were no constraints based on language or publication status.

Selection criteria

All randomised and quasi-randomised controlled trials of antibiotics for treatment of and contact prophylaxis against whooping cough were included in the systematic review.

Data collection and analysis

At least three reviewers independently extracted data and assessed the quality of each trial.

Main results

Twelve trials with 1720 participants met the inclusion criteria. Ten trials investigated treatment regimens and two investigated prophylaxis regimens. The quality of the trials was variable. Results showed that short-term antibiotics (azithromycin for three days, clarithromycin for seven days, or erythromycin estolate for seven days) were equally effective with long-term antibiotic treatment (erythromycin estolate or erythromycin for 14 days) in the microbiological eradication of *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*) from the naso-pharynx. The relative risk (RR) was 1.02, 95% confidence interval (CI) 0.98 to 1.05. Side effects were fewer with short-term treatment (RR 0.66; 95% CI 0.52 to 0.83). There were no differences in clinical improvement or micro-biological relapse between short- and long-term treatment regimens. Contact prophylaxis (of contacts older than six months of age) with antibiotics did not significantly improve clinical symptoms or the number of cases that developed culture positive *B. pertussis*.

Authors' conclusions

Antibiotics are effective in eliminating *B. pertussis* from patients with the disease, rendering them non-infectious, but do not alter the subsequent clinical course of the illness. Effective regimens include: three days of azithromycin, seven days of clarithromycin, seven or 14 days of erythromycin estolate, and 14 days of erythromycin ethylsuccinate. Considering microbiological clearance and side effects, three days of azithromycin or seven days of clarithromycin are the best regimens. Seven days of trimethoprim/sulfamethoxazole also appeared to be effective for the eradication of *B. pertussis* from the nasopharynx and may serve as an alternative antibiotic treatment for patients who cannot tolerate a macrolide. There is insufficient evidence to determine the benefit of prophylactic treatment of pertussis contacts.

deltagere. Der kunne ikke foretages en metaanalyse, da der blev anvendt forskellige antibiotika.

En undersøgelse viste, at tre dages azithromycinbehandling sammenlignet med 14 dages erythromycinbehandling medførte færre bivirkninger (relativ risiko (RR) 0,38; 95% konfidensinterval (KI) 0,19-0,75).

Tilsvarende har man i en anden undersøgelse fundet, at clarithromycinbehandling i syv dage havde færre bivirkninger end erythromycinbehandling i 14 dage (RR 0,72; 95% KI 0,53-0,97).

Komplians

I et studie fandt man, at kompliansen var bedre hos patienter, der fik erythromycinethylsuccinat, end hos patienter, der fik erythromycinestolat (RR 0,80; 95% KI 0,69-0,94).

I et andet studie fandt man, at der var bedre komplians med clarithromycin end med erythromycinestolat (vægtet middeldifference 9,90; 95% KI 5,34-14,46).

I Danmark er erythromycin-ethylsuccinat, men ikke erythromycinestolat et indregistreret lægemiddel.

Subgruppeanalyse af tre studier over langtidsbehandling (14 dage) versus korttidsbehandling (3-7 dage)

Mikrobiologisk eradikation

Subgruppeanalysen af 252 patienter viste, at 14 dages behandling med erythromycin (uspecifikt salt) ikke var bedre end korttidsbehandling med azithromycin i tre dage, erythromycinestolat i syv dage eller clarithromycin i syv dage til at opnå mikrobiologisk eradikation af bakterien *B. pertussis* (RR 1,02; 95% KI 0,98-1,05).

Mikrobiologisk tilbagefald

Mikrobiologisk tilbagefald er opgjort i en undersøgelse, hvor en gruppe på 72 patienter blev behandlet med erythromycinestolat i syv dage, og en anden gruppe blev behandlet i 14 dage. Undersøgelsens resultater viste, at syv dages behandling ikke var forbundet med flere tilbagefald (RR 3,45; 95% KI 0,14-83,44).

Bivirkninger

I tre undersøgelser med i alt 443 deltagere blev der rapporteret om bivirkninger. Metaanalysen viste færre bivirkninger ved syv dages behandling end ved 14 dages behandling med erythromycin (RR 0,66; 95% KI 0,52-0,83).

Antibiotika som profylakse mod kighoste

I profylaksestudierne var der lidt færre kighosteanfald hos husstandskontakterne i behandlingsgruppen end i placebo-gruppen, men forskellen var ikke statistisk signifikant. Blandt vaccinerede og ikkevaccinerede kontakter fandt man, at ingen af de vaccinerede kontakter fik kighoste. Af de ikkevaccinerede kontakter, fik fire ud af 20 (20%) kighoste i behandlingsgruppen og to ud af 11 (18%) i placebo-gruppen (RR 1,10; 95% KI, 0,24-5,08).

Bivirkninger

Studierne viste flere bivirkninger (kvalme, opkast, diare og mavesmerter) i gruppen, der fik erythromycinestolat, 49 ud af 144 (34%), end i placebo-gruppen, 26 ud af 166 (16%) (RR 2,17; 95% KI 1,43-3,31).

Komplians

Kompliansen var bedre i placebo-gruppen, 78 ud af 144 (54,2%), end i erythromycinestolat-gruppen, 108 ud af 166 (65,1%), hvilket var på grænsen til at være signifikant (RR 0,83; 95% KI 0,69-1,00).

Cochrane-analysens styrke og svagheder

På trods af at der i perioden 1953-2002 blev publiceret flere hundrede artikler, der omhandlede antibiotikaanvendelse i forbindelse med kighoste, var der kun 12 studier, der opfyldte kriterierne for randomiserede eller kvasirandomiserede, kontrollerede, kliniske undersøgelser. Det er slående, at det totale antal randomiserede, kontrollerede undersøgelser er så få. Mange af studi-

erne er små og inkluderer i gennemsnit 143 deltagere med en spændvidde på 22-317. Dette er et problem, da studierne er forskellige med hensyn til antibiotika, definition af kighoste, inklusionskriterier, intervention og endeligt resultat. Konsekvensen er, at en metaanalyse kun var mulig at udføre på tre af studierne, hvori man sammenlignede korttidsbehandling med langtidsbehandling. I flere af studierne var der initialt inkluderet flere individer, men i studiernes forløb viste kun 30-40 % sig at være *B. pertussis*-positive ved dyrkning. Dette kan skyldes forskellige faktorer, blandt andet at *B. pertussis* kun kan påvises i det kataralske stadium og i de første to uger efter, at hosten er begyndt. Isolation af *B. pertussis* kan være vanskelig, og andre mikroorganismer som *B. parapertussis* kan give lignende kliniske billeder.

Kliniske perspektiver

Kighoste er anmeldelsespligtig for børn under to år, og disse bør indlægges med overvågning, så længe de kræver assistance ved anfald (optagning, ilt og sugning). Antibiotisk behandling er indiceret til børn under et år, og forebyggelse af smittespredning anbefales til ældre børn og voksne, hvis der i hjemmet er børn under fem måneder.

Den hidtil anbefalede behandling med 14 dages erythromycin kan eventuelt erstattes med et nyere makrolid såsom clarithromycin eller azithromycin, men der foreligger endnu ikke dokumentation for anvendelsen af nyere makrolider til børn under seks måneder, hvorfor erythromycin fortsat er førstevalgspræparat til forebyggelse og behandling i denne aldersgruppe [8]. Forfatterne af Cochrane-review'et berører ikke problematikken om, hvorvidt man bør anvende azithromycin til børn under to år. Erythromycinethylsuccinat og clarithromycin er indregistrerede lægemidler, og der er ikke anført nogen nedre aldersgrænse for deres anvendelse, hvorimod azithromycin kun er indregistreret lægemiddel i Danmark til børn fra toårsalderen [9].

I et senere studie, der ikke indgår i Cochrane-analysen, af 417 børn i alderen fra et halvt år til 16 år har resultaterne bekræftet, at azithromycinbehandling er ligeværdig med erythromycinbehandling, men giver færre gastrointestinale bivirkninger [10].

Følgende antibiotikaregimener kan anvendes til behandling af kighoste:

- Erythromycinethylsuccinat (40-50 mg/kg/døgn fordelt på 3-4 doser i 14 dage).
- Azithromycin (10 mg/kg en gang dagligt i tre dage).
- Clarithromycin (15 mg/kg/døgn fordelt på to doser i syv dage).

Konklusion

Kighoste skal primært forebygges med vaccination. Antibiotisk behandling har kun ringe effekt på det enkelte sygdomsforløb, men kan være med til at nedsætte smittespredningen.

Erythromycin har hidtil været anset for at være standard-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

behandling af kighoste, men clarithromycin og azithromycin har vist samme effektivitet og færre bivirkninger og er derfor at foretrække, men de er kun afprøvet i behandling af kighoste for aldersgruppen over seks måneder. Azithromycin er dog ikke indregistreret til børn under to år i Danmark, hvorfor clarithromycin bør foretrækkes til denne aldersgruppe.

Korrespondance: Birthe Høgh, Børneafdelingen 531, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: Birthe.Hoegh@hh.hosp.dk

Antaget: 29. november 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Pedersen T, Fisker N, Andersen PH. Spædbarn død af kighoste. EPI-NYT 2005, uge 33.
2. Christiansen AH, Andersen PH. Kighoste 2004. EPI-NYT 2005, uge 22.
3. Christiansen AH, Andersen P, Dragsted D. Kighoste 2001 og kighosteprofylakse. EPI-NYT 2002, uge 45.
4. Lebel MH, Mehra S. Efficacy and safety of clarithromycin versus erythromycin for the treatment of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1149-54.
5. Aoyama T, Sunakawa K, Iwata S et al. Efficacy of short-term treatment of pertussis with clarithromycin and azithromycin. *J Pediatr* 1996;129:761-4.
6. Pillay V, Swingle G. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No. CD003257. DOI: 10.1002/14651858.CD003257.
7. Altunajji S, Kukuruzovic R, Curtis N et al. Antibiotics for whooping cough (pertussis). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No. CD004404.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004404.pub2.
8. www.aapredbook.aappublications.org. Section 3. Pertussis. okt. 2005.
9. www.lmk.dk. Makrolider. okt. 2005.
10. Langley JM, Halperin SA, Boucher FD et al. Azithromycin is as effective as and better tolerated than erythromycin estolate for the treatment of pertussis. *Pediatrics* 2004;114:96-101.

Laboratoriediagnostik af infektion forårsaget af *Borrelia burgdorferi*

Overlæge Ram B. Dessau, overlæge Jette M. Bangsborg, overlæge Tove P. Ejlersen Jensen, overlæge Klaus Hansen, afdelingslæge Anne-Mette K. Lebech & afdelingslæge Christian Østergaard Andersen

Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi,
Dansk Selskab for Infektionsmedicin og
Dansk Selskab for Neurologi

Specifik paraklinisk diagnostik for infektioner med *Borrelia burgdorferi* (Lyme-borreliose) blev mulig ved opdagelsen af bakterien i 1982. Siden er diagnostikken blevet forbedret, men den har stadig begrænsninger, og det er vigtigt at tolke et laboratorieresultat i den kliniske sammenhæng (Tabel 1).

Direkte metoder

B. burgdorferi (Bb) kan dyrkes fra klinisk prøvemateriale i specialmedium (Barbour-Stoenner-Kelly), hvilket giver mulighed for en definitiv diagnose. På grund af spirokættens lange generationstid tager det imidlertid 2-6 uger, før en kultur er positiv. Metoden er vanskelig og arbejdskrævende, idet påvisning af spirokæter foretages ved mørkefeltmikroskopi. Polymerasekæde (PCR)-*assays* til påvisning af Bb-DNA er blevet udviklet baseret på såvel kromosomale (f.eks. *flagellin*, *16S rRNA*) som plasmidbårne gener (f.eks. *OspA*). Generelt har sensitiviteten været varierende og et negativt PCR-resultat udelukker ikke Lyme-borreliose. Ingen af de direkte metoder kan bruges i rutinediagnostikken.

Indirekte metoder

Bb har talrige immunologisk relevante antigener. Generelt erkender immunsystemet et stigende antal Bb-antigener i løbet af infektionen. Det tidlige immunrespons (fra tredje uge), der primært er af immunglobulin (Ig)M-subklassen, er typisk rettet mod flagelproteinet og det ydre membranassocierede *OspC* eller mod *VlsE*. Fra seks uger efter infektionen ses antistofdannelse (IgG) mod en række andre overfladeantigener.

Anvendelse af forskellige *Borrelia*-genospecies i serodiagnostik

Der er konstateret geografisk variation i forekomsten af de tre humanpatogene genospecies af Bb (*B. garinii*, *B. burgdorferi sensu stricto* og *B. afzelii*). Mange af de forskellige diagnostisk interessante Bb-proteiner har interspeciesvariabilitet, men der er ikke fundet klinisk relevante forskelle. For øjeblikket anses det således for at være tilstrækkeligt at anvende antigen fra en enkelt genospecies i ELISA-rutinediagnostik til antistofbestemmelse.

ELISA

Den hidtidig største forbedring i de serologiske test er opnået med udviklingen af andengenerations-*assays* baseret på oprensning af enkelte særligt immunodominante og mere specifikke testantigener. Specielt *assays* baseret på oprenset *flagel* og til dels *OspC* har vist en signifikant øget specificitet sammenlignet med *assays* baseret på sonikeret Bb. Den diagnostiske sensitivitet af specifik Bb-immunglobulin (Ig)M-detektion kan forbedres ved anvendelse af capture-ELISA-princippet.