

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

patienten ønskede betænkningstid og eventuelt fornyet samtale inden endelig stillingtagen til operation. Det var også for nogle patienters vedkommende nødvendigt at afvente bedring af følgerne efter apopleksi, yderligere diagnostik, konference i carotisteamet og/eller behandling af hypertension inden endelig beslutning om at udføre CEA.

Vi fandt, at medianværdien for længden af tidsrummet mellem første neurologiske symptom og operation var nogenlunde konstant gennem de sidste to år af den observerede periode, og at der fortsat var et stykke ned til de ønskede tre uger. Det må tages som udtryk for behovet for gentagen information om muligheden for og rationale bag subakut CEA.

I et senere arbejde angiver *Rothwell et al.*, at omkring en fjerdedel af alle apopleksier er forudgået af TCI, en del dog samme dag eller inden for få dage [4]. Ingen patienter i vort materiale fik apopleksi i tiden mellem første symptom og operation, men der var relativt mange, der fik TCI. Vort materiale er for lille til at påvise nogen effekt af hurtigere behandling på forekomsten af apopleksi i ventetiden. Indførelsen af *fast track* medførte kun i ganske få tilfælde ventetid for andre patienter i ambulatoriet og på operationsgangen. Alle involverede instanser var i forvejen bekendt med håndtering af patienter med behov for subakut intervention.

Den postoperative døds- og apopleksirate var i dette materiale acceptabel lav såvel før som efter indførelsen af *fast track*, og den var det halve af den komplikationsrate, som internationalt accepteres ved operation af patienter med symptomgivende carotisstenose [1, 2].

Konklusion

Dette materiale viser, at tidsrummet mellem første neurologiske symptom og CEA kan reduceres væsentligt, alene ved information og organisatorisk omlægning. Et *fast track* udarbejdet i samarbejde med de involverede parter bidrager væsentligt til denne reduktion. De fremlagte erfaringer viser, at det var nemmest at reorganisere det fremskyndede patientforløb på egen afdeling og med de nære samarbejdspartnere, mens det var sværere i primærsektoren og på de ikkespecialiserede medicinske afdelinger, hvor denne patienttype ikke ses hyppigt. Standardiserede patientforløb på tværs af primær og sekundær sektor vil kunne rette op på dette, men er komplicerede at udarbejde, og de nødvendige it-redskaber er endnu ikke tilgængelige i tilstrækkeligt omfang.

Korrespondance: *Lisbet Knudsen Rathenborg*, Karkirurgisk Afdeling B, Gentofte Hospital, DK-2900 Hellerup. E-mail: likn@geh.regionh.dk

Antaget: 15. april 2007
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-53.
2. European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991;337:1235-43.
3. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA et al. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-24.
4. Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is short. *Neurology* 2005;64:817-20.

Samfundserhvervet pneumoni – behandling

Reservelæge Ljubica Vukelic Andersen, overlæge Birgitte Brock, cand.scient. Preben Jakobsen & overlæge Lars Peter Nielsen

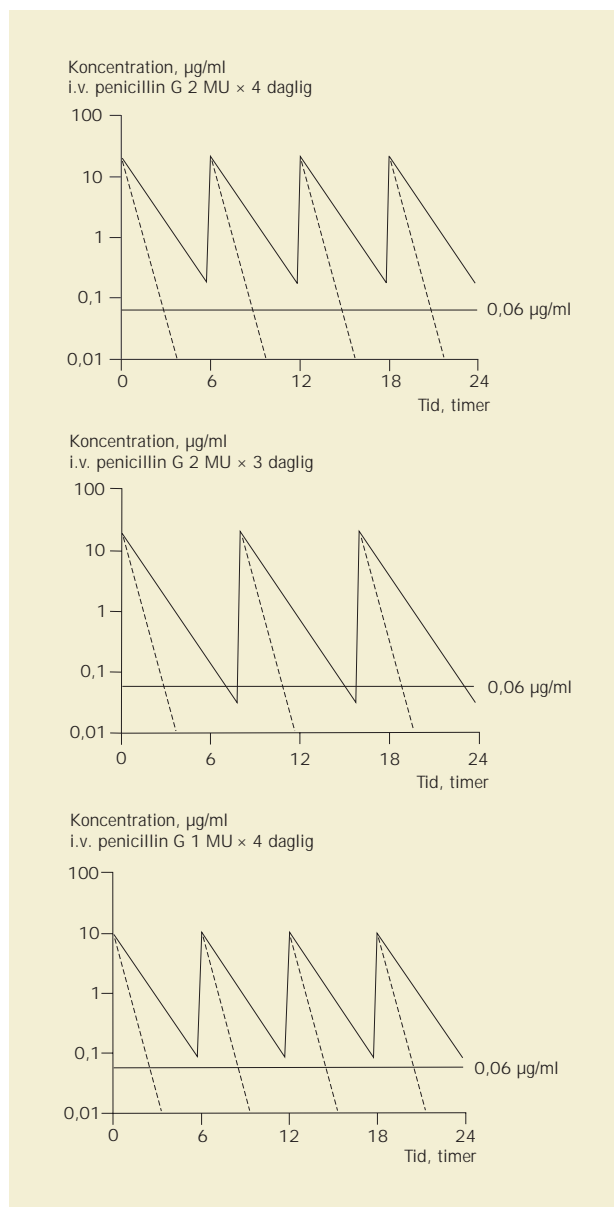
Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,
Klinisk Farmakologisk Afdeling, og
Aarhus Universitet, Farmakologisk Institut

Behandling af samfundserhvervet pneumoni (CAP) med penicillin er præget af manglende konsensus, hvad angår dosis, hyppighed og formulering. En af årsagerne til den manglende konsensus er internationale forskelle i resistensudvikling. Antibiotikaresistensen har udviklet sig fra under 0,02% i 1987, 3% i 1994 til over 15% i 1996 i nogle dele af USA. I et studie fra USA, omfattende *Streptococcus pneumoniae* fra 1.527 patienter med pneumoni, var 14,1% af de isolerede bakterier intermedierresistente (*minimum inhibitory concentration* (MIC) 0,1-1,0 mikrogram/ml)

og 9,5% højresistente (MIC > 2,0 mikrogram/ml). I Holland er penicillinresistensen hos pneumokokker steget fra 0,7% i 1994 til 1,5% 1999. Der er også registreret en mindre stigning i makrolidresistens. Statens Serum Institut, Fødevarestyrelsen, Lægemedelstyrelsen og Danmarks Fødevareforskning overvåger antibiotikaresistens i Danmark. De har observeret en stigning af penicillinresistente pneumokokker (MIC > 0,06 mikrogram/ml) fra 0,8% til 3,8% i perioden 1990-1999, mens andelen af højresistente pneumokokker (MIC > 2,0 mikrogram/ml) har været konstant på 0,4-0,8% siden 1995. I 2005 var antallet af højresistente og intermedierresistente pneumokokker 4%. Danmark er formentlig blandt de lande, der har lavest forekomst af penicillinresistens.

Antibiotikavalg og -formulering

Der findes flere kliniske retningslinjer (amerikanske, britiske og canadiske), hvori man foreslår forskellige strategier for antibiotisk behandling af CAP afhængigt af lokale resistens-



Figur 1. Serumkoncentration på en semilogaritmisk skala efter intravenøs (i.v.) indgift af penicillin. Der er optegnet tre forskellige doseringsmodeller. Den stippledte linje og den fuldoptrukne linje viser kurven for halveringstid på henholdsvis 20 og 50 minutter. MU = mio. enheder.

forhold. Disse retningslinjer finder derfor ikke direkte anvendelse i Danmark.

Klinisk er det umuligt at bestemme ætiologien til CAP. Ved indledning af en empirisk behandling er det derfor vigtigt at dække de mest letale og hyppigste mikroorganismer. Terapien justeres derefter afhængigt af dyrknings- og resistenssvar.

S. pneumoniae er den hyppigste årsag til CAP og var i præantibiotisk æra årsag til over 80% af tilfældene; *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* og *Chlamydia pneumoniae* forårsager 10-20% af alle pneumonitilfælde, mens *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* og gramnegative stave forårsager 3-10% [1]. De hyppigst forekommende mikroorganis-

mer, der er associeret med død, er *S. pneumoniae* og *L. pneumophila*. *S. pneumoniae* er den hyppigste årsag til CAP, og i den præantibiotiske æra var mortalitetsraten 20-40% [1].

I en metaanalyse [2], som inkluderede 18 randomiserede, dobbeltblindede undersøgelser med 6.749 deltagere, sammenlignede man effekten af betalaktamantibiotika med effekten af antibiotika mod atypiske mikroorganismer (makrolider, ketolider og flouroquinoloner) hos voksne med mild til moderat CAP. Der påvist ingen fordele af antibiotika mod de atypiske mikroorganismer (relativ risiko (RR): 0,97; 95% konfidensinterval (KI): 0,87-1,07). I en subanalyse påviste man dog, at hos patienter med *L. pneumophila*-infektion var raten af behandlingssvigt lavere i gruppen, som blev behandlet med antibiotika mod atypiske mikroorganismer, end i gruppen, som blev behandlet med betalaktamantibiotika.

I et svensk åbent randomiseret studie med 69 patienter påviste *Fredlund et al* en ikkesignifikant forskel mellem oral og intravenøs behandling med penicillin i ti dage. Patienter med svær pneumoni, diare og opkastninger var ikke inkluderet.

Dosering

Eagle et al [3, 4] har i dyremodeller påvist, at den primære determinant af den terapeutiske aktivitet er »penicillintid«, dvs. tid hvor penicillinkoncentrationen i serum er over MIC (T_{MIC}). Ydermere har man i andre studier fundet, at T_{MIC} er en vigtig faktor for eradikation [5]. Eradikation er vigtigt for at undgå selektion af de resistente stammer, hvilket kan fremkaldes ved en insufficiens behandling [6]. Koncentration af penicillin i serum og eksponeringstiden påvirker endvidere den tid, bakterier behøver for at genvinde deres toksicitet [3].

I farmakodynamiske og farmakokinetiske in vitro-studier og i dyremodeller har man ligeledes fundet, at T_{MIC} er den vigtigste parameter. Eradikation krævede T_{MIC} over 40-50% og for højresistente bakterier over 60% [6].

Den anden parameter, der er korreleret til effekten af penicillin, er ratio mellem den maksimale penicillinkoncentration i plasma og MIC (C_{max}/MIC). I dyremodeller ses maksimal effekt, når C_{max}/MIC -ratio er over 10 samtidig med optimal T_{MIC} [6]. Dette taler imod kontinuerlig infusion, hvor C_{max}/MIC sandsynligvis vil være mindre end 10. Det skal dog nævnes, at man i nogle studier anbefaler et regimen med tre millioner enheder (MU) penicillin som bolus efterfulgt af kontinuerlig infusion med 10-12 MU penicillin i løbet af 12 timer [7].

Andre betydende parametre for baktericidaktivitet i dyremodeller er vækstrate for den bakterielle stamme samt penetration og koncentration af antibiotika i det inficerede væv. *Erlendsdottir et al* har beskrevet god penetration af penicillin i murine lunger. C_{max} var lavere end i serum med en ratio på 1:2-1:3, men med ca. 20% længere halveringstid i lungerne. Den kliniske implikation af disse fund savner dog fortsat afklaring.

Penicillin G har en halveringstid hos mennesker på 20-50 minutter [8-10], og halveringstiden forlænges ved nyreinsufficiens. Ved langsom intravenøs injektion af 1 MU over en time

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

hos patienter med normal nyrefunktion måles en plasmakoncentration på 12 mikrogram/ml efter 15 minutter, 18 mikrogram/ml efter 30 minutter og 25 mikrogram/ml efter en time [8]. Efter hurtigt intravenøst givet injektion over 3-5 minutter med 5 MU af penicillin G måles plasmakoncentrationen til 400 mikrogram/ml efter fem minutter, 273 mikrogram/ml efter ti minutter og 45 mikrogram/ml efter en time.

De foreliggende data indikerer, at de fleste pneumonitilfælde, der er forårsaget af mikroorganismer, som ikke er fuldt sensitive over for penicillin, vil respondere på behandling med penicillin G i optimal dosering. Behandlingsvigt kan dog ses ved højresistens. Til peroral behandling bruges syrestabilt penicillin V. Biotilgængeligheden er 25-60%, og fødeindtagelse påvirker maksimumkoncentrationen, men ikke den totale absorption. Maksimal koncentration opnås efter 30-60 minutter [8]. Koncentration målt 1-3 timer efter sidste dosis af peroral penicillin V 250 mg er 0,1-2,0 mikrogram/ml efter behandling fire gange dagligt i 3-4 dage [5]. MIC for penicillin V er oftest højere end for penicillin G, men nærmere undersøgelser savnes [7].

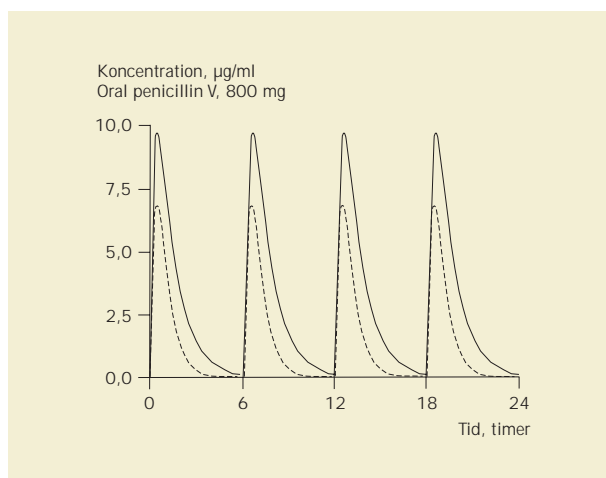
Behandlingsvarighed

Der findes ikke studier, hvori man har evalueret det optimale tidspunkt for skift til peroral behandling eller behandlingens længde ved behandling af CAP med penicillin G.

I et prospektivt studie med 200 patienter vurderede man tidligt skift til peroral behandling (< 3 dage) og tidlig udskrivelse. Patienterne fik empirisk behandling i henhold til kliniske retningslinjer fra The American Thoracic Society dvs. ikke penicillin G-behandling. Kliniske kriterier for at skifte til oral behandling var aftagende hoste og temperatur < 37,8 °C i otte timer samt normalt fungerende gastrointestinalsistem. Desuden krævedes normaliseret leukocytal. 67% af patienterne kunne skiftes til peroral behandling tidligt. Kun en af disse patienter behøvede genindlæggelse.

Der er i de fleste studier skiftet til oral penicillin efter normalisering af temperatur og leukocytal. I et studie anbefales intravenøs penicillin i mindst 72 timer inden skift til penicillin V [7]. Baggrunden for denne anbefaling er, at effekten af penicillin V mod *S. pneumoniae* ikke er strengt undersøgt, og at MIC for penicillin V oftest er højere end MIC for penicillin G [7].

I mange studier findes der ingen specificeret behandlingsvarighed. Ofte anbefales 7-14 dage. I et prospektivt, dobbeltblindet, randomiseret studie har man undersøgt helbredelsesraten ved syv dages vs. ti dages antibiotisk behandling med cefuroxim. Tooghalvtreds patienter med pneumoni blev behandlet i to dage med intravenøst givet cefuroxim 750 mg tre gange dagligt og efterfølgende skiftet til oral terapi med cefuroxim 500 mg to gange dagligt. Gruppe I fik aktiv behandling i otte dage og gruppe II fik aktiv behandling i fem dage og tre dages placebo. Opfølgningstiden var 42 dage. Der var ikke forskel i den kurative rate. I de fleste studier blev patienterne klinisk stabile efter 3-4 dage. I det tidligere nævnte



Figur 2. Serumkoncentration ved peroral penicillin V-behandling fire gange dagligt. Den stiplede linje og den fuldoptrukne linje viser kurven for halveringstid på henholdsvis 30 og 50 minutter. Kurverne er beregnet ved hjælp af farmakokinetiske parametre uddraget fra produktresumeeet [8] og data fra litteraturen: Fordeleingsvolumen 33 l, absorptionshalveringstid 11 minutter og biotilgængelighed 50%.

svenske studie af *Fredlund et al* var behandlingsvarigheden ti dage.

Empirisk behandling af samfundserhvervet pneumoni

Valget mellem oral eller intravenøs behandling afhænger af den initiale kliniske vurdering. Intravenøs behandling må anbefales til patienter, som er medtagne og har behov for indlæggelse. For nærmere stratificering af 30-dages-mortalitets-

Faktaboks

Streptococcus pneumoniae er den hyppigste årsag til samfundserhvervet pneumoni (CAP). De hyppigste mikroorganismer, som er associeret med død, er *S. pneumoniae* og *Legionella pneumophila*

I Danmark i 2005 var antallet af højresistente og intermedierresistente pneumokokker 4%

Den primære determinant af den terapeutiske aktivitet er »penicillintid«, dvs. tid hvor penicillinkoncentration i serum er over *minimum inhibitory concentration* ($T_{>MIC}$). Eradikation krævede $T_{>MIC}$ over 40-50% og for højresistente bakterier over 60%

Empirisk behandling af CAP: intravenøs penicillin 2 mio. enheder (MU) fire gange dagligt. Ved mistanke om atypisk pneumoni skal der samtidig påbegyndes antibiotisk behandling, som dækker disse mikroorganismer

I tilfælde, hvor man ved resistensbestemmelse har påvist bakterier, der er fuldt følsomme, kan penicillinindosis reduceres til 1 MU fire gange dagligt

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

risiko kan CURB-65 kriterier anvendes (CURB-65: 6-point-scoressystem: 1 point til hver af: konfusion, urea > 7 mmol/l, respirationsrate ≥ 30 , blodtrykket: lavt systolisk < 90 mmHg eller diastolisk ≤ 60 , alder ≥ 65 mortalitetsrisiko: score 0: 0,7%; score 1: 3,2%; score 2: 9%; score 3: 17%; score 4: 41,5%; score 5: 57%). Patienter med score 0 kan eventuelt behandles ambulant med peroral antibiotika. Patienter med score ≥ 1 bør behandles med parenteral antibiotika. Intravenøs behandling bør opretholdes i minimum 24 timer. Inden påbegyndelse af antibiotisk behandling skal man sikre sig prøver til mikrobiologisk diagnostik.

Ved indlæggelse påbegyndes intravenøs behandling med penicillin 2 MU fire gange dagligt. Dermed opnås en penicillin-koncentration (C) over 0,06 mikrogram/ml det meste af døgnet hos alle patienter. Ydermere kan der hos nogle patienter opnås en samtidig penicillin-koncentration over 1,0 mikrogram/ml i ca. 40% af døgnet (Figur 1). MIC for intermediær-resistente stammer er 0,1-1,0 mikrogram/ml. På den måde sikres en effektiv behandling, ikke kun over for de penicillinfølsomme mikroorganismer, men også over for de intermediær-resistente mikroorganismer i de første døgn inden et resistenssvar foreligger.

Hos patienter, hvor plasmahalveringstiden for penicillin er på 20 minutter, vil behandling med penicillin 2 MU tre gange dagligt give C over 0,06 mikrogram/ml i under 40% af døgnet og dermed en mindre effektiv behandling. Behandlingen vil være mindre effektiv selv over for nogle penicillinfølsomme mikroorganismer (Figur 1).

I tilfælde, hvor man ved resistensbestemmelse har påvist bakterier, der er fuldt følsomme, kan dosis reduceres til 1 MU fire gange dagligt (Figur 1).

Ved mistanke om *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia psittaci* eller *C. pneumoniae* som årsag til pneumoni skal der samtidigt påbegyndes behandling, som dækker disse mikroorganismer, efter prøvetagning til relevant diagnostik.

Skift til behandling med oral penicillin V anbefales efter normalisering af temperaturen (mindst to målinger med otte times mellemrum) og normalisering af leukocytal. Anbefalet oral dosis er 800 mg (1,2 MU) fire gange dagligt. Denne dosis vil give C på over 0,06 mikrogram/ml i mere end 40% af tiden (Figur 2). Når der foreligger dyrknings- og resistenssvar, justeres behandlingen efter svaret. Behandlingsvarigheden bør være mindst syv dage, inkluderet 3-5 dage efter at patienten er blevet afebril. Der anbefales reduceret dosis ved nyreinsufficiens.

Litteratur

1. Bartlett JG, Mundy LM. Current concepts: community-acquired pneumonia N Engl J Med 1995;333:1618-24.
2. Mills GD, Oehley MR, Arrol B. Effectiveness of beta lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia: meta-analysis. BMJ 2005;330:456-60.
3. Eagle H, Fleischman R, Musselman AD. Effect of schedule of administration on the therapeutic efficacy of penicillin: the effect of the aggregate time penicillin remains at effectively bactericidal levels. Am J Med 1950;9:280-99.
4. Eagle H, Fleischman R, Levy M. Continuous vs. discontinuous therapy with penicillin: the effect of the interval between injections on therapeutic efficacy. N Engl J Med 1953;248:481-8.
5. Oakes M, Human RP, Meers PD. Serum-levels of four antibiotics administered orally to patients in general practice. Lancet 1973;1:222-4.
6. Knudsen JD, Odenholt I, Erlendsdottir H et al. Selection of resistant *Streptococcus pneumoniae* during penicillin treatment in vitro and in three animal models. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:2499-506.
7. Bryan CS, Talwani R, Stinson MS. Penicillin dosing for pneumococcal pneumonia. Chest 1997;112:1657-64.
8. Micromedex(R) Healthcare Series: Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado (Edition expires 06/09) Penicillin. www.smi.dk /april 2007.
9. Kampmann J, Hansen JM, Siersboek-Nielsen K et al. Effect of some drugs on penicillin half-life in blood. Clin Pharmacol Ther 1972;13:516-9.
10. Plaut ME, O'Connell CJ, Pabico RC et al. Penicillin handling in normal and azotemic patients. J Lab Clin Med 1969;74:12-8.

Korrespondance: Ljubica Vukelic Andersen, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Århus Sygehus, Bartholin Bygningen, Aarhus Universitet. DK-8000 Århus C. E-mail: ljubica.andersen@farm.au.dk

Antaget: 28. juni 2007
Interessekonflikter: Ingen

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.