

Ikke alle KOL-eksacerbationer skal behandles med antibiotika

Stefan Kern Nielsen & Peter Lange

STATUSARTIKEL

Lungemedicinsk
Sektion,
Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger
2017;179:V01170003

Et vigtigt kendetegn ved kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) er pludseligt opståede forværringer i symptomerne, ledsaget af øget luftvejsobstruktion – såkaldte eksacerbationer. Hvert år indlægges ca. 20.000 patienter med KOL i eksacerbation, og formentlig endnu flere behandles ambulant af de praktiserende læger [1]. Studier har vist, at ca. 70% af eksacerbationerne er associeret til luftvejsinfektion, og af dem har 40-60% en bakteriel ætiologi, 30% en viral, og 5-10% skyldes infektion med atypiske bakterier [2]. Blandt patienterne, som indlægges på sygehus på grund af eksacerbation, behandles op mod 90% med antibiotika, mens det gælder for ca. 80% af dem, som behandles af egen læge [3, 4].

I Danmark anbefales det at behandle KOL-eksacerbation med antibiotika, hvis der er øget dyspnø, øget ekspektoratmængde og øget purulens af ekspektorat [5, 6]. Denne anbefaling bygger på et studie fra 1987, hvor patienterne blev behandlet ambulant og havde en gennemsnitlig forceret ekspiratorisk volumen i det første sekund (FEV1) på 33% af den forventede normalværdi [7]. Anbefalingen er dog efterfølgende blevet udvidet til at omfatte patienter med alle sværhedsgrader af KOL. Alvorligheden af eksacerbation afhænger imidlertid ikke kun af selve eksacerbationen, men i lige så høj grad af sygdommens sværhedsgrad i stabilfasen.

I denne artikel vil vi give vores bud på, hvornår man bør behandle med antibiotika, og hvornår man skal lade være. Vi vil primært fokusere på den situation, hvor der ikke foreligger en undersøgelse af ekspektoratet, og lægen skal vælge, om der skal påbegyndes antibiotikabehandling alene på grund af den kliniske præsentation og simple blodprøveresultater som niveauet

af C-reaktivt protein (CRP). Vi omtaler i artiklen ikke, hvilke patienter der også bør behandles med prednison.

TYPE OG SVÆRHEDSGRAD AF EKSACERBATION I KRONISK OBSTRUKTIV LUNGESYGDOM

Eksacerbation defineres som en længerevarende forværring i patientens tilstand, som ligger ud over den normale dag til dag-variation, og som nødvendiggør en ændring af den faste behandling. Det er en upræcis definition, og derfor er der advokeret for at underindele eksacerbationer på baggrund af ætiologi, hvor der blandt andet skelnes mellem infektion, angst, lungeemboli og pneumothorax [8]. I litteraturen, som omhandler effekten af antibiotika, inddeles eksacerbationer typisk efter sværhedsgrad baseret på den førømtalte undersøgelse fra 1987 på baggrund af øget dyspnø, øget ekspektoratmængde og øget purulens af ekspektoratet i type 1-3 afhængigt af, hvor mange af disse symptomer der er til stede [7]. Ved type 1 ses alle tre symptomer, mens der ved type 2 ses to af symptomerne, og ved type 3 ses kun et af symptomerne.

MIKROBIOLOGI VED EKSACERBATION I KRONISK OBSTRUKTIV LUNGESYGDOM

De fleste infektiøse KOL-eksacerbationer starter med en viral infektion, typisk med rhino-/enterovirus, respiratorisk syncytialvirus eller influenzavirus [9]. Viral infektion kan medføre forandringer i bakteriefloraen hos patienter med KOL, og dette kan føre til en sekundær bakteriel infektion eller til opblussen i antallet af bakterier hos de patienter, som i forvejen er koloniseret med bakterier i deres luftveje [10]. Ofte angives *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* og *Moraxella catarrhalis* som de vigtigste bakterier [1]. Dette er formentlig tilfældet hos ambulante patienter med mild og moderat KOL, men bakteriologien blandt de indlagte patienter ser anderledes ud. I en opgørelse fra Hvidovre Hospital fra 2009 fandt man sjældent *S. pneumoniae*, og de fleste patienter havde vækst af *M. catarrhalis*, *H. influenzae* og gramnegative stave inkl. *Pseudomonas aeruginosa* [11]. Fund af *P. aeruginosa* i ekspektoratet er associeret til svær KOL og indikerer dårlig prognose [12]. I en helt ny undersøgelse, hvor man har monitoreret ændringer i lungernes mikrobiom

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Flertallet af eksacerbationer i kronisk obstruktiv lungesygdom skyldes luftvejsinfektion med virus eller bakterier.
- ▶ Øget mængde purulent ekspektorat, forhøjet S-procalcitoninkoncentration eller forhøjet S-C-reaktivt protein (CPR)-koncentration synes at være den bedste indikator for initiering af antibiotikabehandling.
- ▶ Der er evidens for, at man kan undlade antibiotika hos patienter, som ikke har purulent ekspektorat og har normalt CRP-niveau.
- ▶ De gældende anbefalinger fra Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin med hensyn til valg af antibiotikum og behandlingsvarighed bør følges.

hos patienter, som har KOL, der fra stabilfasen går over i en eksacerbation, viser, at især mængden af *Haemophilus*- og *Moraxella*-arter tiltager, mens mængden af *Streptococcus*-arter aftager [13].

ANTIBIOTIKABEHANDLING

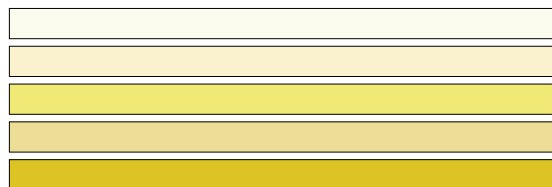
I et Cochranereview fra 2012 inkluderede man 16 placebokontrollerede og dobbeltblindede studier med 2.068 patienter [14]. Antibiotika havde ingen signifikant effekt ved mild/moderat eksacerbation, der ikke var indlæggelseskrævende, når analysen blev begrænset til kun at omfatte de i dag tilgængelige antibiotika (amoxicillin/clavulansyre, trimethoprim/sulfamethoxazol, doxycyclin og penicillin). I det største studie, som omhandlede ambulante patienter med KOL-eksacerbation, havde kun patienter med type 1-eksacerbation (åndenød og øget purulent ekspektoratmængde) gavnlig effekt af antibiotika, mens man ikke kunne se effekt ved lettere eksacerbationer [7].

Blandt indlagte patienter medførte antibiotika en signifikant reduktion af behandlingssvigt (relativ risiko (RR): 0,77; 95% konfidens-interval (KI): 0,65-0,91), og især patienter, som havde meget svær eksacerbation og var indlagt på en intensivafdeling, havde gavnlig effekt af antibiotika (RR: 0,19; 95% KI: 0,08-0,45). Yderligere havde antibiotika også en signifikant effekt på reduktion af mortaliteten og indlæggelsestiden for intensivpatienter.

I det nyeste studie i Cochranereviewet inkluderede man 310 patienter med mild til moderat KOL-eksacerbation [15]. I studiet anvendte man amoxicillin/clavulansyre eller placebo til behandling af eksacerbation. Studiet er derfor særligt interessant, da netop dette antibiotikum har været førstvalget til behandling af eksacerbation i Danmark. I studiet fandt man, at signifikant flere patienter i den gruppe, der blev behandlet med amoxicillin/clavulansyre, end i placebogruppen var remitteret ved dag 9-11 med en forskel på 14,2% (95% KI: 3,7-24,3; $p = 0,016$) og et *number needed to treat* på syv. Den gennemsnitlige tid til næste eksacerbation blev også signifikant forlænget for antibiotika-gruppen i forhold til placebogruppen (233 dage respektive 160 dage; $p < 0,05$).

I en nyligt publiceret behandlingsvejledning fra Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) fra november 2016, er anbefalinger for antibiotisk behandling af KOL-eksacerbation ændret fra amoxicillin/clavulansyre til kun at omfatte amoxicillin [16]. Disse anbefalinger bygger på en randomiseret undersøgelse fra 2009, hvor man sammenlignede amoxicillin med amoxicillin/clavulansyre hos patienter, som havde mild og moderat KOL og blev behandlet i almen praksis [17]. I studiet fandt man ingen signifikant forskel mellem amoxicillin og amoxicillin/clavulansyre.

Farve



Eksempel på et farvekort, som kan anvendes af patienten til beskrivelse af ekspektoratfarve. De to nederste farver indikerer behov for antibiotikabehandling, hvis patienten også har mere åndenød end vanligt.

Purulent ekspektorat som indikator for behov for antibiotika

Purulent ekspektorat ses ved bronkial inflammation og er korreleret til mængden af myeloperioxidase og leukocytelastase, der farver ekspektoratet gulgrønt. Det er påvist, at godt 80% af alle patienter, som har KOL-eksacerbation og en farveændring af ekspektoratet, har vækst af bakterier i sputum [18]. Endnu vigtigere er det, at man med stor sandsynlighed kan udelukke en bakteriel ætiologi ved fravær af purulent ekspektorat, og at der sker spontan bedring uden antibiotikabehandling. Samme resultater er fundet i et studie med patientrapporteret farveændring af ekspektoratet [19].

En komplicerende faktor, der kan begrænse brugen af purulens af ekspektoratet som indikator for antibiotikabehandling, er, at ca. 25% af de patienter, som har KOL, er koloniseret med patogene luftvejsbakterier og har purulent ekspektoration til daglig [20]. I nogle tilfælde kan det være et udtryk for tilstedeværelse af bronkieektasier [21].

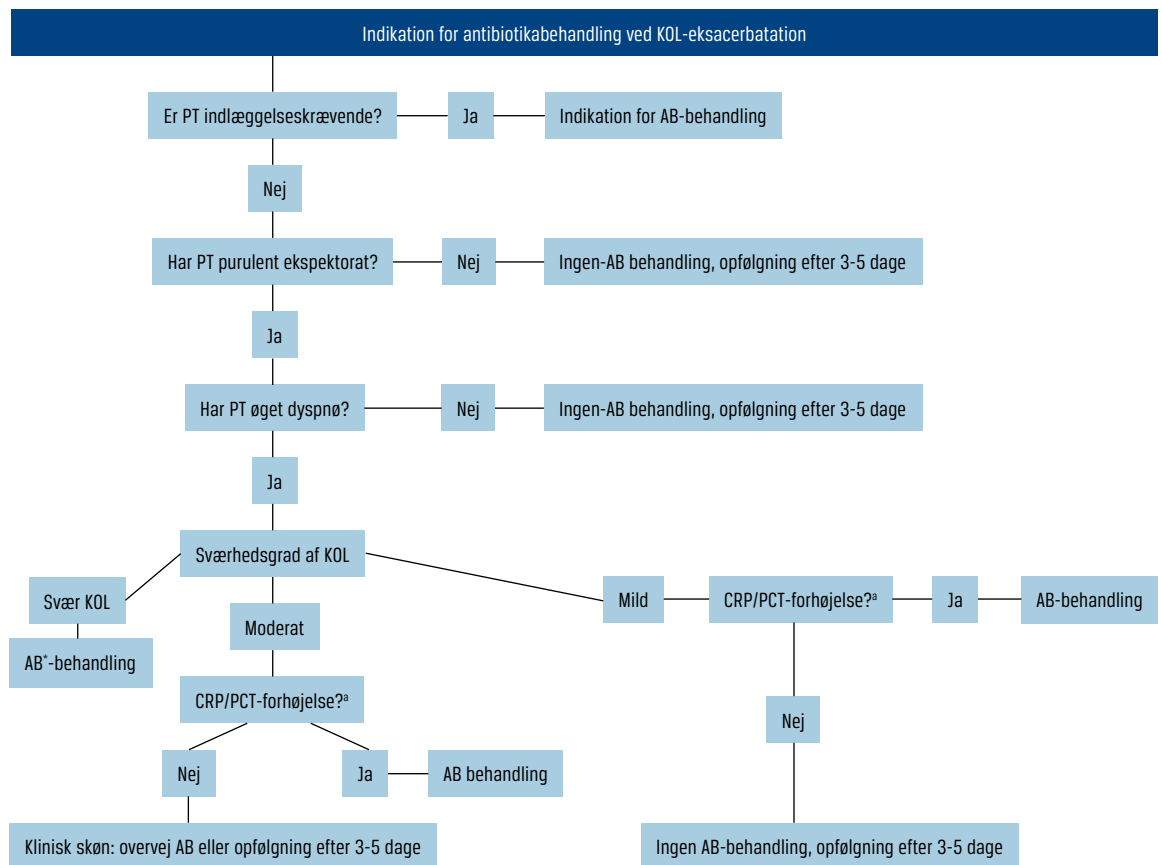
C-reaktivt protein og procalcitonin som biomarkør for bakteriel infektion

I et studie af *Miravittles et al* fra 2013 [22], som byggede på resultater fra et tidligere dobbeltblindet og placebokontrolleret studie [15], fandt man, at patienter med KOL-eksacerbation og et serum-S-CRP-koncentration ≥ 40 mg/l havde signifikant større risiko for behandlingssvigt end patienter med S-CRP < 40 mg/l, når de ikke blev behandlet med antibiotika. Ydermere blev prædiktionen for behandlingssvigt signifikant forbedret, hvis øget purulent ekspektorat også var til stede. Lignende resultater blev fundet i et andet dobbeltblindet placebokontrolleret studie, hvor patienter med S-CRP ≥ 50 mg/l og type 1-eksacerbation havde signifikant bedre behandlingseffekt af antibiotika end af placebo [23].

En anden biomarkør til identifikation af bakteriel infektion er procalcitonin (PCT), som foruden at være et prohormon til calcitonin også produceres i en række andre parenkymale celler som reaktion på cytokinstimulering ved bakteriel infektion. I en metaanalyse af *Lin et al* fra 2016 [24] undersøgte man PCT-guidet anti-

FIGUR 1

Algoritme for indikation for antibiotikabehandling af eksacerbation i kronisk obstruktiv lungesygdom.



AB = antibiotika (amoxicillin); AB* = antibiotika (amoxicillin/clavulansyre); CRP = C-reaktivt protein; KOL = kronisk obstruktiv lungesygdom; PCT = procalcitonin; PT = patient.

a) CRP-koncentration ≥ 50 mg/l og PCT-koncentration 0,1-0,25 μ g/l \rightarrow overvej AB-behandling; CRP-koncentration ≥ 50 mg/l og PCT-koncentration $> 0,25$ μ g/l \rightarrow ordiner AB-behandling.

biotikabehandling og inkluderede fire randomiserede kontrollerede studier med i alt 679 patienter. Man fandt, at PCT-guidet behandling signifikant reducerede antibiotikaforbruget (oddsratio: 0,26; 95% KI: 0,14-0,50; $p < 0,0001$) i forhold til standardbehandling uden at øge risikoen for behandlingssvigt eller mortalitet. I alle fire studier blev antibiotika ikke givet ved PCT-koncentration $< 0,1$ mikrog/l eller $< 0,25$ mikrog/l og tilskyndet ved PCT-koncentration $> 0,5$ mikrog/l eller $> 0,25$ mikrog/l. Disse resultater støttes af et nyere dansk studie med 120 patienter med KOL-eksacerbation [25]. Studiet viste, at patientnær måling af PCT-koncentrationen kunne anvendes, når man skulle beslutte, om der skulle bruges antibiotika. Den gennemsnitlige antibiotikabehandlingsvarighed ved PCT-guidet behandling var 3,5 dage, mens den ved standardbehandling var 8,5 dage ($p < 0,02$), uden der var nogen forskel i frekvensen af død, genindlæggelse eller indlæggelse på intensivafdelingen.

Varighed af antibiotikabehandling

I en metanalyse fra 2008 undersøgte man, om antibiotikabehandling af type 1- og 2-eksacerbation af KOL i ≤ 5 dage var lige så effektiv som konventionel længerevarende behandling [26]. I alt blev 21 dobbeltblindede randomiserede studier med i alt 10.698 patienter inkluderet. Konklusionen var, at en kort behandlingsperiode på fem dage var lige så effektiv som længere behandlingsperioder. Kun i ét af de inkluderede studier undersøgte man effekten af amoxicillin/clavulansyre, og dosis af amoxicillin var højere (2.000 mg) end de 1.500 mg, som hidtil har været anbefalet i Danmark [27]. I de nye anbefalinger fra RADS har man taget konsekvensen af dette og anbefaler 750 mg amoxicillin tre gange dagligt i fem dage som standardbehandling. I den kliniske hverdag vil det i nogle tilfælde være nyttigt at forlænge behandlingen i yderligere fem dage, hvis patienten fortsat har gulligrønt ekspektorat efter de første fem dages behandling [16].

KONKLUSION OG PERSPEKTIVERING

Der er en sammenhæng mellem forbruget af antibiotika og udvikling af resistente bakterier, og derfor er det ønskeligt kun at give antibiotika til de patienter, som har gavn af det [28]. Der er god evidens for, at patienter, som har KOL og hverken har en indlæggelseskrævende eksacerbation, purulent ekspektorat eller forhøjelse i CRP- eller PCT-koncentrationen, ikke har nogen gavnlig effekt af antibiotika. I stedet bør den praktiserende læge aftale opfølgning nogle dage senere, da en viral infektion hos nogle kan medføre en tilstødende bakteriell infektion senere i forløbet. Patienter, som har purulent ekspektorat og øget dyspnø, men har normalt CRP-niveau, bør efter vores opfattelse tilbydes antibiotika, hvis de i stabilfasen har svær eller meget svær KOL (typisk FEV1 < 50% af forventet værdi). Man kan derimod være afventende, hvis der er tale om moderat KOL, medmindre patienten er meget generet af ildelugtende ekspektorat. Hos disse patienter og hos dem med hyppige eksacerbationer bør man foretage en ekspektoratundersøgelse. PCT-guidet algoritme for antibiotikabehandling ved KOL-eksacerbation kan være gavnlig til begrænsning af brugen af antibiotika, men denne måling er ikke tilgængelig i almen praksis.

Hvis der findes indikation for antibiotikabehandling, bør valget være amoxicillin hos patienter med mild og moderat KOL. Hos patienter, som har svær og meget svær KOL og ikke findes indlæggelseskrævende, kan man overveje, om amoxicillin skal erstattes af amoxicillin/clavulansyre. Ved penicillinallergi anbefales doxycyclin, mens makrolider ikke er det optimale valg, da de som regel ikke er virksomme over for *H. influenzae*. Vi har ud fra ovenstående udarbejdet en algoritme for antibiotika ved KOL-eksacerbation (Figur 1). Patienter med KOL og bronkiektasier og patienter med kronisk *P. aeruginosa*-infektion bør følges i specialistregi, og valget af antibiotikum bør i højere grad støttes af ekspektoratundersøgelser.

SUMMARY

Stefan Kern Nielsen & Peter Lange:

Not all exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease should be treated with antibiotics
Ugeskr Læger 2017;179:01170003

This review gives an update on antibiotic treatment of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Patients who do not need hospital admission and do not present with purulent sputum nor increased levels of C reactive protein/procalcitonin have no beneficial effect of antibiotic treatment. Those with severe COPD and increased sputum purulence should be treated with antibiotics, and first-line treatment should be amoxicillin, which is effective against the most common types of bacteria in COPD exacerbation. In patients with very severe COPD, amoxicillin/clavulanate could also be first-line treatment.

KORRESPONDANCE: Peter Lange. E-mail: plange@dadnet.dk

ANTAGET: 9. marts 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 10. april 2017

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Lange P, Vestbo J, Hansen EF. Lungesygdomme. I: Schaffalzyk de Muckadell OB, Vilstrup H, red. Medicinsk kompendium 18. Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 2013.
- Miravittles M, Anzueto A. Antibiotics for acute and chronic respiratory infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1052-7.
- Lopez-Campos JL, Hartl S, Pozo-Rodriguez F et al. Antibiotic prescription for COPD exacerbations admitted to hospital: European COPD Audit. *PloS one*. 2015;10:e0124374.
- Llor C, Bjerrum L, Munck A et al. Predictors for antibiotic prescribing in patients with exacerbations of COPD in general practice. *Ther Adv Respir Dis* 2013;7:131-7.
- www.lungemedicin.dk/fagligt/101-dansk-kol-retningslinje-2012.html#haandtering (30. dec 2016).
- www.dsam.dk/flx/kliniske_vejledninger/kol_i_almen_praksis/behandling_af_kol_eksacerbation/ (30. dec 2016).
- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP et al. Antibiotic therapy in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
- MacDonald M, Beasley RW, Irving L et al. A hypothesis to phenotype COPD exacerbations by aetiology. *Respirology* 2011;16:264-8.
- Zwaans WA, Mallia P, van Winden M et al. The relevance of respiratory viral infections in the exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease - a systematic review. *J Clin Virol* 2014;61:181-8.
- Sethi S, Evans N, Grant BJ et al. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;347:465-71.
- Larsen MV, Janner JH, Nielsen SD et al. Bacteriology in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted to hospital. *Scand J Infect Dis* 2009;41:26-32.
- Boixeda R, Almagro P, Diez-Manglano J et al. Bacterial flora in the sputum and comorbidity in patients with acute exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:2581-91.
- Wang Z, Bafadhel M, Haldar K et al. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2016;47:1082-92.
- Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD010257.
- Llor C, Moragas A, Hernandez S et al. Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:716-23.
- www.rads.dk/media/3995/beh-antibiotika-irti-quick-guide-267963.pdf. (30. dec 2016).
- Llor C, Hernandez S, Ribas A et al. Efficacy of amoxicillin versus amoxicillin/clavulanate in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:45-53.
- Stockley RA, O'Brien C, Pye A et al. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1638-45.
- Soler N, Esperatti M, Ewig S et al. Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalised patients with exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2012;40:1344-53.
- Rosell A, Monso E, Soler N et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Int M* 2005;165:891-7.
- Hurst JR, Elborn JS, de Soyza A. COPD-bronchiectasis overlap syndrome. *Eur Respir J* 2015;45:310-3.
- Miravittles M, Moragas A, Hernandez S et al. Is it possible to identify exacerbations of mild to moderate COPD that do not require antibiotic treatment? *Chest* 2013;144:1571-7.
- Daniels JM, Snijders D, de Graaff CS et al. Antibiotics in addition to systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:150-7.
- Lin C, Pang Q. Meta-analysis and systematic review of procalcitonin-guided treatment in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J* 22. jun 2016 (e-pub ahead of print).
- Corti C, Fally M, Fabricius-Bjerre A et al. Point-of-care procalcitonin test to reduce antibiotic exposure in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:1381-9.
- El Moussaoui R, Roede BM, Speelman P et al. Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies. *Thorax* 2008;63:415-22.
- Sethi S, Breton J, Wynne B. Efficacy and safety of pharmacokinetically enhanced amoxicillin-clavulanate at 2,000/125 milligrams twice daily for 5 days versus amoxicillin-clavulanate at 875/125 milligrams twice daily for 7 days in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:153-60.
- Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(suppl 3):12-5.