ANTIBIOTIKARESISTENSEN HOS PNEUMOKOCKER ÖKAR

Handläggning av luftvägsinfektioner och meningit

Hos pneumokocker (Streptococcus pneumoniae) har antibiotikaresistens uppkommit genom förvärv av genfragment från närbesläktade alfastreptokocker. Sådant utbyte av genetisk information, naturlig transformation, försiggår normalt bland dessa streptokocker och leder mycket långsamt till successiva förändringar av genmaterialet. Under inverkan av ett stort antibiotikatryck har dock pneumokocker med gener kodande för antibiotikaresistens fått en avgörande överlevnadsfördel framför naturliga pneumokockstammar, och därför snabbt ökat i frekvens.

Dock har resistensläget hos pneumokockstammarna i Sverige inte förändrats så påtagligt att någon radikal förändring av gällande terapirekommendationer är motiverad.

Resistens mot penicillin beror på en förändrad struktur hos penicillinbindande proteiner (PBP), cellväggsenzymer som syntetiserar peptidoglykan, som utgör stommen i bakteriernas cellvägg [1]. Affiniteten för penicillin hos ett eller flera PBP har reducerats, samtidigt som den enzymatiska förmågan förblivit oförändrad. Det behövs alltså en högre koncentration av penicillin för att åstadkomma samma hämning av enzymernas aktivitet och därmed bakteriecellsdöd.

Enstaka förändringar i PBP-strukturen ger upphov till pneumokocker med »nedsatt känslighet» (minsta hämmande koncentration, MIC, på 0,1–1 mg penicillin/l); de betecknas som intermediära i SIR-systemet [1]. Sådana stammar har MIC-värden som är 10–100 gånger högre än dem hos naturliga stammar, och förekommer idag över hela världen med en prevalens av någon enstaka till flera tiotal procent.

Fortsatta stegvisa förändringar av strukturen hos efter hand flera olika PBP ger upphov till pneumokockstammar med allt högre MIC-värden. Stammar med MIC ≥2,0 mg/l betecknas som resistenta. I alla kliniska material har dock hittills stammar med MIC ≥4 mg/l varit ovanliga. Det är möjligt att det finns en biologisk gräns för hur mycket PBP kan förändras utan att bakteriens viabilitet påverkas. För de resistenta stammar som kan isoleras idag förefaller dock virulensen vara oförändrad jämfört med fullt naturliga stammar.

Eftersom PBP är angreppspunkten för alla betalaktamantibiotika – dvs penicilliner, cefalosporiner och karbapenemer – föreligger alltid en viss korsresistens mellan dessa preparat (Tabell I och II) [1-11]. Amoxicillin är ofta något mer aktivt än penicillin V och G, medan idag registrerade orala cefalosporiner undantagslöst är mindre aktiva än penicilliner. De parenterala preparaten cefotaxim, ceftriaxon, imipenem och meropenem uppvisar oftast högre aktivitet än penicilliner. Cefuroxim har en aktivitet liknande den hos penicillin, medan ceftazidim har en klart lägre aktivitet. Ett nytt allvarligt problem är att höggradig resistens mot parenterala cefalosporiner nu ökar snabbt i länder som Spanien, Sydafrika och USA.

Pneumokocker har också utvecklat resistens mot de flesta övriga användbara preparat, och frekvensen multiresistenta stammar ökar oroande på många platser. Penicillinresistenta stammar är betydligt oftare än de penicillinkänsliga stammarna resistenta även mot många andra preparat. Det enda preparat mot vilket resistens ännu inte iakttagits är vankomycin.

Resistensläget i Sverige

Enligt Smittskyddsinstitutets fortlöpande övervakning av resistensläget uppvisade under 1995 3,6 procent av isolerade pneumokockstammar nedsatt känslighet för penicillin, med en spridning från 0,3 procent (Boden) till 11,3 procent (Malmö). Knappt en tredjedel av dessa stammar hade MIC ≥0,5 mg/l; 6 procent av dem, eller 0,2 procent av alla isolerade pneumokockstammar, var resistenta (MIC ≥2 mg/l) [12].

I en nationell multicenterstudie, genomförd på initiativ av referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF-M), var de flesta pneumokockstammarna känsliga för andra vanliga antibiotika med resistens i endast 1,9 procent mot makrolider, i 3,7 procent mot tetracyklin och i 5,2 procent mot trimetoprim–sulfametoxazol. Bland stammar med nedsatt känslighet för eller resistens mot penicillin var dock resistens mot andra antibiotika mycket vanlig: med resistens i 26 procent, 39 procent respektive 56 procent för erytromycin, tetracyklin respektive trimetoprim–sulfametoxazol.

Totalt sett har inga stora förändringar i resistenssituationen för pneumokocker ägt rum mellan 1994 och 1995. Under det senaste decenniet har en viss ökning av antalet stammar med resistens mot penicillin respektive trimetoprim–sulfametoxazol ägt rum [13]. Dessutom har det lokalt, framför allt i Malmöhus län, skett en påtaglig ökning av prevalensen stammar med någon form av antibiotikaresistens. Här har ett flertal pneumokockstammar med olika resistensmarkörer fått stor spridning och till synes etablerat sig i den normalt prevalenta luftvägsfloran [3, 14]. Mest utbredd är serogrupp 9, med MIC för penicillin på 0,5–2 mg/l, samt resistens mot trimetoprim–sulfametoxazol. Den snabba spridningen av dessa stammar i sydvästra Skåne har gjort att man lokalt har varit tvungen att skärpa resistensövervakningen, bland annat genom att se till att man erhåller tillräckligt provunderlag, främst nasofarynxodlingar.

Resistensläget för pneumokocker i

Författare

MATS KALIN
docent, överläkare, infektionsenheten, Karolinska sjukhuset, Stockholm

MARGARETA ERIKSSON
docent, överläkare, barnkliniken, Karolinska sjukhuset och S:t Görans sjukhus, Stockholm

SIGVARD MÖLSTAD
distriktsläkare, Höör

KARIN PRELLNER
professor, chefsöverläkare, öronkliniken, Universitetssjukhuset i Lund.

Tabell I. Ungefärliga MIC-värden för parenterala betalaktamantibiotika hos pneumokockstammar med olika känslighet för penicillin, samt ungefärliga maximala serumkoncentrationer för respektive preparat vid högdosbehandling.

	Intravenös dos	Topp-koncentration i serum, mg/l	MIC, mg/l		
			Känsliga	Inter-mediära	Resistenta
Penicillin G	3 g	300	0,03	0,5	4
Cefuroxim	3 g	200	0,06	1	8
Ceftazidim	2 g	170	0,25	8	32
Cefotaxim	3 g	300	0,02	0,25	1
Ceftriaxon	2 g	200	0,02	0,25	1
Imipenem	1 g	65	0,02	0,1	0,5
Meropenem	2 g	115	0,02	0,1	0,5

Tabell II. Ungefärliga MIC-värden för perorala antibiotika hos pneumokockstammar med olika känslighet för penicillin samt ungefärliga maximala serum- och mellanörekoncentrationer för respektive preparat vid högdosterapi mot inflammation i mellanörat.

	Peroral dos, mg/kg	Serum-koncentration, mg/l	Mellanöre-koncentration, mg/l	MIC, mg/l		
				Känsliga	Inter-mediära	Resistenta
Penicillin V	25[1]	15	6	0,03	0,5	4
Amoxicillin	25	25	9	0,03	0,25	2
Cefuroxim-axetil	15	4	0,6	0,06	1	8
Cefpodoxim-proxetil	8	3	0,4	0,06	1	8
Cefixim	8	1,6	1	0,25	8	16
Lorakarbef	15	19	2	0,5	16	32
Cefaklor	20	17	7	0,5	16	≥64
Cafadroxil	25	25	<5	1	16	≥64
Erytromycin-etylsuccinat	15	2,6	1	0,06		
Klaritromycin	7,5	1,7	3	0,03		
Klindamycin	20	10	3,6	0,03		
Trimetoprim–sulfametoxazol	4/20	2,5/60	2/14	4		

[1]Doserna är justerade till i Sverige använda gängse högdoser vid otitbehandling.

Sverige som helhet är idag inte sådant att någon radikal förändring av rådande behandlingsprinciper är motiverad. På grund av den snabba resistensutvecklingen hos pneumokocker i många andra länder, inte minst spridningen av en multiresistent klon på Island i början av 1990-talet, har detta problem tilldragit sig stor uppmärksamhet och många studier och översiktsartiklar har publicerats eller redovisats vid symposier. Vi har funnit det lämpligt att här sammanfatta de resultat som kan vara av betydelse för svenska förhållanden.

S pneumoniae är den vanligaste etiologin vid otit, sinuit och pneumoni, samt en viktig orsak till meningit och vissa andra invasiva sjukdomar som artrit och peritonit. Det är klarlagt att antibiotikakänsligheten hos en infekterande stam spelar roll för förloppet vid meningit efter insatt behandling, medan förhållandet härvidlag fortfarande är något oklart beträffande otit och sinuit. Trots pneumonisjukdomens höga frekvens och allvarliga förlopp, har till helt nyligen studier saknats som kunnat visa betydelsen av antibiotikaresistens.

Pneumoni

Pneumokocker svarar för ungefär hälften av alla fall av pneumoni; mortaliteten ligger hos vuxna på 5–20 procent. Under 1995 har två studier publicerats som bidragit till att klargöra betydelsen av penicillinresistens vid pneumonibehandling. I en retrospektiv spansk undersökning av 550 fall av pneumokockpneumoni hos vuxna, i de flesta fall diagnostiserad med blododling, var dödligheten högre i fall orsakade av stammar med nedsatt känslighet för eller resistens mot penicillin än i fall orsakade av fullt känsliga stammar (38 respektive 24 procent, P = 0,001) [15]. Efter multivariatanalys med justering för andra faktorer som påverkar prognosen var dock dödligheten identisk i de två grupperna. Hos patienter behandlade med penicillin G eller amoxicillin var mortaliteten 6/24 (25 procent) vid infektion med penicillinresistenta eller penicillinintermediära pneumokocker, jämfört med 24/126 (19 procent) hos fall med infektion orsakad av fullt känsliga stammar (P = 0,51).

Någon skillnad i utgång kunde alltså inte påvisas mellan infektioner orsakade av fullt känsliga pneumokockstammar och sådana orsakade av stammar med högre eller lägre grad av resistens. Det tycks alltså inte föreligga någon betydande skillnad i prognos vid parenteral behandling av allvarlig pneumokockpneumoni beroende på infekterande stams penicillinresistens. Ett viktigt faktum i denna studie kan vara att endast 46 av 550 stammar uppvisade ett MIC-värde på 2 mg/l för penicillin, endast 16 hade MIC på 4 mg/l och inga stammar hade högre MIC.

I en prospektiv studie på barn med bakteriemisk pneumokocksjukdom, exklusive meningit, i Sydafrika kunde inte någon skillnad i förlopp eller slutlig prognos påvisas mellan infektioner orsakade av stammar med nedsatt känslighet för penicillin (MIC 0,1–1,0 mg/l) och infektioner orsakade av fullt penicillinkänsliga stammar [16]. De flesta barnen fick initial intravenös behandling och peroralt amoxicillin efter några dagar. Här ingick alltså inga stammar med högre MIC än 1 mg/l.

Även internationellt är stammar med MIC >2–4 mg/l ovanliga; i Sverige är stammar med MIC >1 mg/l mycket ovanliga. Även om ett MIC-värde på ≥2 mg/l betecknas som resistens, uppnår man lätt mycket högre koncentrationer i blod med parenteral behandling med betalaktamantibiotika (Tabell I). Bensylpenicillin har därför fortfarande helt tillfredsställande antibakteriell effekt vid pneumokockpneumoni.

Pneumonibehandling i öppen vård

En olöst fråga är om möjligheterna till peroral behandling vid pneumokockpneumoni minskar i områden med utbredd antibiotikaresistens. Som framgår av Tabell II uppnår man med perorala penicilliner i högdos toppkoncentrationer som ligger högt över MIC om stammen är intermediärt känslig. Med lägre dosering och längre dosintervall blir med de flesta preparatens korta halveringstid tiden över MIC dock reducerad, vilket kan utgöra en risk för terapisvikt. Av Tabell II framgår också att marginalen vid peroral behandling med alla perorala cefalosporiner är betydligt sämre än den för penicilliner.

Med en prevalens på 96 procent fullt känsliga pneumokockstammar och endast 0,2 procent resistenta stammar blir slutsatsen att vi kan fortsätta att använda peroral behandling med ett penicillinpreparat till icke svårt pneumonisjuka individer under förutsättning att tillräckligt hög dos och tillräckligt tät dosering används, lämpligen 1 g × 3 till vuxen individ. Perorala cefalosporiner bör undvikas vid pneumonibehandling. Makrolidresistens innebär oftast att ▶

ANNONS

stammen är helt resistent mot alla makrolider, men detta förekommer alltså i endast 2 procent i Sverige idag. I allmänhet är makrolidresistenta stammar också klindamycinresistenta; i Sverige föreligger korsresistens i ungefär 70 procent av fallen, vilket betyder att endast ca 1,5 procent av svenska pneumokockstammar är klindamycinresistenta. Tetracyklin och trimetoprim–sulfametoxazol är något sämre alternativ än makrolider och klindamycin, med resistens i 4–5 procent.

Akut mediaotit

Den begränsade penetrationen av antibiotika till mellanörat (Tabell II) gör att terapiproblem vid peroral behandling kan förväntas vara mer påtagliga vid otit än vid pneumoni. En viktig faktor att ta hänsyn till när det gäller att bedöma betydelsen av effektiv antibiotikabehandling vid otit är spontanförloppet. Ca 75 procent av akuta otiter läker tillfredsställande utan antibiotika. Förloppet är dock avhängigt av etiologin. Spontan sterilisering av mellanörat inom en vecka efter sjukdomsdebuten, vilket är korrelerat till klinisk utläkning, sker i de allra flesta fallen av Moraxella catarrhalis-otit, i hälften av fallen av Haemophilus influenzae-otit, men i bara 10 procent av pneumokockotiterna [17, 18,].

Effekten av pneumokocker vid svår otit illustreras av en nyligen publicerad amerikansk studie, där pneumokocker med full känslighet (37 procent) eller med resistens eller nedsatt känslighet för penicillin (44 procent) var mycket vanligare som orsak till svikt på primär behandling än betalaktamasproducerande H influenzae eller M catarrhalis (13 procent) [2].

Dessutom är det, med undantag för grupp A-streptokocker som dock är ovanliga vid otit, nästan bara pneumokocker som innebär risk för progress till mastoidit och invasiv sjukdom. Detta förhållande har blivit än mer påtagligt efter införandet av allmän vaccination mot H influenzae typ b, som nästan eliminerat denna bakterie [19, 20].

Empirisk behandling. Primär behandling av otit är nästan alltid empirisk. Denna behandling bör då, enligt ovan, i första hand riktas mot pneumokocker. Val av empirisk behandling med optimal effekt mot pneumokocker är särskilt viktigt för de minsta barnen, eftersom risken för klinisk terapisvikt är nästan fem gånger större hos barn under12 månaders ålder [21]. Det är också bland de minsta barnen som prevalensen av resistenta pneumokocker är högst [2, 22]. Som framgår av Tabell II uppnår man med penicillin V i högdos koncentrationer som vida överstiger dem som behövs för avdödning av fullt känsliga stammar.

För intermediära stammar med MIC för penicillin på ≥ 0,5 mg/l blir marginalen sämre, särskilt om man tar hänsyn till penicillinets korta halveringstid och en proteinbindningsgrad på 80 procent. Dessutom sjunker uppnådda toppkoncentrationer i mellanörat påtagligt efter några dagars behandling [23]. I en metaanalys av fyra franska antibiotikastudier jämförande sju olika betalaktamantibiotika var otit orsakad av pneumokocker med nedsatt penicillinkänslighet eller resistens förenad med en något större andel klinisk terapisvikt än fall orsakade av stammar med full känslighet [22].

Amoxicillin vid terapisvikt. Samma forskargrupp har också funnit att höga doser amoxicillin ger en tillfredsställande sterilisering av mellanörat även vid MIC-värden ≥2 mg/l i en djurmodell [24]. I den kliniska otitstudie, som refererades ovan [2], med pneumokockinfektion som orsak till svikt i 81 procent av fallen, föreföll högdos amoxicillin eller klindamycin per os eller ceftriaxon parenteralt vara framgångsrika terapeutiska regimer vid svikt på primär terapi, medan cefpodoxim, cefaklor och cefixim var sämre alternativ. En nyligen publicerad farmakokinetisk/farmakodynamisk analys av möjligheterna att med olika preparat åstadkomma en effektiv avdödning av antibiotikaresistenta pneumokocker vid otit har givit mycket likartade resultat [9]. Dessa fynd är inte förvånande med hänsyn till de låga koncentrationer som uppnås i mellanörat med de flesta perorala cefalosporiner (Tabell II). En metaanalys av fyra kliniska studier omfattande 167 behandlade patienter visar på en större andel fall av bakteriologisk svikt med cefixim än med amoxicillin vid pneumokockotit: 17/78 (22 procent) respektive 4/89 (4 procent), P<0,002][25].

Erfarenheter från Island talar också för att högdos amoxicillin är ett användbart alternativ vid otit orsakad av resistenta pneumokocker. Den multiresistenta pneumokockstam med MIC-värde för penicillin på 1,0 mg/l som varit prevalent på Island sedan 1990 har orsakat många fall av otit som inte kunnat behandlas med perorala antibiotika; patienterna har fått läggas in på sjukhus för parenteral behandling. Under det senaste året har man dock använt amoxicillin i doser upp till 70 mg/kg och dygn med gott resultat i flertalet fall [Kristinsson K, pers medd, 1996].

Ovanstående resultat är av betydelse för svenska förhållanden, framför allt vid terapisvikt. I Blocks och medarbetares studie [2] var intermediära och resistenta pneumokocker fem gånger vanligare vid terapisvikt än vid primär otit. För svenska förhållanden skulle detta innebära att i genomsnitt ca 2 procent av otiterna orsakas av intermediära eller resistenta pneumokocker, medan siffran vid terapisvikt skulle vara 10 procent. Lokalt skulle då siffrorna bli betydligt högre, framför allt i Malmöhus län, där intermediära eller resistenta pneumokocker borde svara för 30–40 procent av fallen av terapisvikt. Penicillin V torde alltså inte behöva ifrågasättas för primär behandling av akut otit, medan vid svikt amoxicillin är ett mer logiskt förstahandsval, framför allt i Malmöhus län.

Om frekvensen av resistenta pneumokocker ökar i framtiden kan amoxicillin behöva övervägas som primär terapi. Eventuella fördelar när det gäller effekten visavi pneumokocker måste dock vägas mot risken för ökning av andelen betalaktamasproducerande H influenzae-stammar. I USA, där terapitraditionerna inkluderar primär behandling med amoxicillin, är frekvensen betalaktamasproducerande H influenzae över 30 procent [26, 27], medan den i Sverige är ca 10 procent. Det kan också bli motiverat att i större utsträckning än idag överväga myringotomi vid terapisvikt, dels som del i behandlingen, dels, och framför allt, för att få bakteriologisk diagnos inklusive resistensbestämning [4, 7].

Alternativpreparat vid otit. Om man har tillgång till en positiv, relevant tagen odling som visar full känslighet för annat lämpligt antibiotikum, i första hand erytromycin, är detta naturligtvis ofta det mest logiska valet. Problemen är dels att man ofta inte har någon positiv odling, dels att resistensprevalensen mot alternativpreparat är så stor hos pneumokockstammar med nedsatt känslighet för penicillin. En intressant uppgift i ett par amerikanska studier är användbarheten av klindamycin för otitbehandling [2, 8]. I Europa har erytromycinresistenta pneumokockstammar i allmänhet varit klindamycinresistenta, medan i USA merparten förefaller vara känsliga.

Klindamycin har tidigare varit ganska oprövat för otitbehandling, men nu finns alltså kliniska erfarenheter som talar för att det kan vara ett användbart alternativ vid svikt och allergi. Man måste förstås komma ihåg att klindamycin saknar effekt mot både H influenzae och M catarrhalis. Dessvärre förefaller det europeiska mönstret dominera i Sverige, så att merparten erytromycinresistenta stammar även är resistenta mot klindamycin. Trimetoprim–sulfametoxazol, som använts ganska extensivt vid antibiotikabehandling av barn i ▶

ANNONS

ANNONS

Sverige, är ett relativt osäkert alternativ på grund av ökande resistens hos såväl pneumokocker som H influenzae.

Sinuit

Antibiotikapenetrationen till sinus överensstämmer i stort med den till mellanörat. Även vid akut sinuit dominerar pneumokocker och H influenzae som etiologiska agens. I en välgjord svensk studie [28] isolerades pneumokocker i 57 procent och H influenzae i 24 procent från primära sinusempyem, medan vid terapisvikt motsvarande siffror var 6 procent pneumokocker respektive 60 procent H influenzae. Pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin är fortfarande en ovanlig etiologi hos vuxna med sinuit, varför man vid primärbehandlingen inte behöver ta hänsyn till detta.

Vid isolering av stam med antibiotikaresistens gäller behandlingsprinciper skisserade enligt ovan för otiter. Tetracykliner uppvisar generellt en god penetration till sinus och används därför ibland till vuxna patienter. Tetracyklinresistens förelåg 1995 hos 4 procent (spridning 0–18 procent) av svenska pneumokockstammar, men siffran är mycket högre hos stammar med nedsatt känslighet för penicillin – 39 procent.

Meningit

Risken för allvarliga komplikationer vid fördröjd effektiv behandling gör att meningit utgör den svåraste utmaningen när det gäller behandling av sjukdomar orsakade av pneumokocker med nedsatt känslighet för antibiotika. Problemen är betydande. Dels är penetrationen av antibiotika till cerebrospinalvätskan (CSF) begränsad, dels måste en baktericid koncentration i CSF upprätthållas under hela behandlingen eftersom kroppens egna försvarsmekanismer har liten betydelse för utläkning av meningit [29-32]. I själva verket har det visats att man bör uppnå en koncentration i likvor som ligger 8–10 gånger över minsta baktericida koncentration (MBC) för att åstadkomma en effektiv avdödning av bakterierna [29, 31, 33].

Penetrationsbarriären anses påverkas av dexametason, som används rutinmässigt vid meningit, framför allt hos barn, för att minska risken för neurologiska komplikationer. Behandling med dexametason kan därför reducera effekten av antibiotika vid infektion med stammar med nedsatt känslighet [7].

Behandlingen kan försvåras av att stammar med nedsatt penicillinkänslighet ofta uppvisar en defekt autolys, vilket medför att en ännu högre koncentration än tio gånger MIC-värdet kan behövas [31]. Den defekta autolysen påverkar också effekten av andra antibiotika. Kloramfenikol, som varit ett värdefullt alternativ till betalaktamantibiotika vid t ex allvarlig allergi, uppvisar en sämre effekt vid infektioner med penicillinresistenta stammar än vid infektioner med pneumokocker som är penicillinkänsliga [4].

Ett flertal rapporter finns publicerade om bristande förmåga hos penicillin att åstadkomma sterilisering av likvor vid infektion med stammar med intermediär resistens [34]. De flesta pneumokockstammar som är resistenta mot penicillin uppvisar en högre grad av känslighet för cefalosporiner (bl a cefotaxim och ceftriaxon) och karbapenemer (imipenem och meropenem) (Tabell I). För ceftriaxon tillkommer fördelen av en halveringstid på åtta timmar, vilket gör det lättare att upprätthålla baktericida koncentrationer i likvor under hela dygnet.

Dessvärre ökar nu snabbt stammar med allt högre grad av cefalosporinresistens i Spanien, Sydafrika och USA [4]. De överväganden som måste göras både för empirisk behandling och för behandling efter isolering och resistensbestämning blir därför nu snabbt allt mer komplicerade. I de fall MIC för cefotaxim eller ceftriaxon är ≤0,25–0,5 mg/l förefaller dessa preparat utgöra fullt tillfredsställande behandlingsalternativ, medan vid MIC >2,0 mg/l såväl klinisk som mikrobiologisk behandlingssvikt rapporterats i minst tio fall [33, 35]. Vid MIC för cefotaxim och ceftriaxon på 1–2 mg/l är effekten av dessa preparat fortfarande något oklar.

I USA har man nyligen fastställt nya gränsvärden för cefotaxim och ceftriaxon, speciellt vid meningitbehandling: stammarna betraktas som känsliga vid MIC ≤0,25 mg/l och som resistenta vid MIC ≥2,0 mg/l, däremellan som »moderately susceptible» [4]. Denna klassificering har kritiserats, då uppenbarligen många fall av meningit orsakade av sådana stammar svarat bra på behandling med cefalosporiner [36-38]. I allmänhet rekommenderas emellertid en kombination av cefotaxim eller ceftriaxon med vankomycin vid behandling av fall med ett MIC-värde för cefalosporinerna på ≥0,5–2,0 mg/l [4, 33, 38]. Denna kombination har visats vara synergistisk såväl in vitro som i djurförsök [39, 40] och har också förefallit fungera kliniskt [4]. Om vankomycin används bör dexametasonterapi inte ges, eftersom detta minskar penetrationen av vankomycin till likvor. Vankomycin har också använts ensamt, men ger terapisvikt i ungefär hälften av fallen på grund av för låga likvorkoncentrationer [33].

I en del fall med MIC ≥2,0 mg/l räcker inte kombinationen ceftriaxon–vankomycin, och i dessa fall finns inget givet behandlingsalternativ [4, 33]. Tillägg av rifampicin fungerar i en del fall. I andra fall har klindamycin givit utläkning trots begränsad CNS-penetration. Kombination med gentamicin, som är synergistiskt med ceftriaxon in vitro, kan möjligen övervägas [4, 41, 42]. Kloramfenikol fungerar oftast inte och betraktas numera inte som ett användbart alternativ [4, 38]. Imipenem har varit lovande i djurförsök, men kliniska data är sparsamma.

Däremot finns nu en stor klinisk studie som talar för att meropenem kan användas vid meningit [43]. Problemet med imipenem är dess tendens att framkalla kramper vid mycket hög dosering, som ju är nödvändig i dessa fall. Meropenem har troligen mindre tendens att ge kramper och uppvisar mycket god effekt mot resistenta pneumokocker in vitro. I alla meningitfall orsakade av antibiotikaresistenta pneumokocker rekommenderas noggrann uppföljning, inklusive ny lumbalpunktion med odling inom ett till två dygn efter behandlingsstart [4].

För svenska förhållanden torde cefotaxim vara ett fullgott alternativ för primär empirisk behandling av meningit om ingen misstanke om Listeria-infektion föreligger. Risken för infektion med en pneumokockstam med ett MIC-värde för cefotaxim på ≥1 mg/l är fortfarande mycket liten. Om patienten nyligen varit i ett land med hög prevalens av stammar med cefalosporinresistens, såsom Spanien och södra USA, kan tillägg av vankomycin initialt övervägas. Efter odlingssvar och resistensbestämning korrigeras behandlingen, oftast till bensylpenicillin.

Sammanfattning

Det har inte skett så påtagliga förändringar av resistensläget hos de pneumokockstammar som isoleras i Sverige att någon radikal omprövning av gällande terapirekommendationer är motiverad. Prevalensen av antibiotikaresistenta stammar är avsevärt högre i sydvästra Skåne än i landet i övrigt, men i huvudsak gäller samma rekommendationer där som för resten av landet. Antibiotikaresistenta pneumokocker är också betydligt vanligare hos barn under 1 års ålder, där även risken för ett allvarligt förlopp är särskilt stor. Penicillin V rekommenderas dock alltjämt som förstahandsval till patienter med akut mediaotit, sinuit och pneumoni som behandlas i öppen vård.

Vid terapisvikt under otit- eller sinuitbehandling bör amoxicillin användas om man inte har tillgång till positiv odling som visar full känslighet för annat lämpligt preparat. Allvarlig pneumoni, som blir föremål för sjukhusvård, bör fortfarande behandlas i första hand med bensylpenicillin. Vid meningit är cefotaxim troligen bästa empiriska alternativ innan odlingssvar erhållits. ▶

Referenser

1. Kalin M. Antibiotikaresistens hos pneumokocker. Hotfull utveckling i allt fler länder. Läkartidningen 1994; 91: 2219-22.
2. Block SL, Harrison CJ, Hedrick JA, Tyler RD, Smith RA, Keegan E et al. Penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae in acute otitis media: risk factors, susceptibility patterns and antimicrobial management. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 751-9.
3. Forsgren A, Walder M. Antimicrobial susceptibility of bacterial isolates in south Sweden including a 13-year follow-up study of some respiratory pathogens. APMIS 1994; 102: 227-35.
4. Friedland IR, McCracken GH. Management of infections caused by antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae. N Engl J Med 1994; 331: 377-82.
7. McCracken GH. Emergence of resistant Streptococcus pneumoniae: a problem in pediatrics. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 424-8.
8. Nelson C, Mason EO, Kaplan SL. Activity of oral antibiotics in middle ear and sinus infections caused by penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae: implications for treatment. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 585-9.
9. Craig WA, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 255-9.
14. Ekdahl K, Kamme C. Increasing resistance to penicillin in Streptococcus pneumoniae in southern Sweden. Scand J Infect Dis 1994; 26: 301-5.
15. Pallares R, Linares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. N Engl J Med 1995; 333: 474-80.
17. Klein JO. Microbiologic efficacy of antibacterial drugs for acute otitis media. Pediatr Infect Dis J 1993; 12: 773-5.
18. Rosenfeld RM, Vertrees JE, Carr J, Cipolle RJ, Uden DL, Giebink GS et al. Clinical efficacy of antimicrobial drugs for acute otitis media: Metaanalysis of 5400 children from thirty-three randomized trials. J Pediatr 1994; 124: 355-67.
24. Barry B, Muffat-Joly M, Gehanno P, Pocidalo JJ. Effect of increased dosages of amoxicillin in treatment of experimental middle ear otitis due to penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1599-603.
33. John CJ. Treatment failure with use of a third-generation cephalosporin for penicillin-resistant pneumococcal meningitis: case report and review. Clin Infect Dis 1994; 18: 188-93.
34. Lister PD. Multiply-resistant pneumococcus: therapeutic problems in the management of serious infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995; suppl 1: 18-25.
41. Doit CP, Bonacorsi SP, Fremaux AJ, Sissia G, Cohen R, Geslin PL et al. In vitro killing activities of antibiotics at clinically achievable concentrations in cerebrospinal fluid against penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae isolated from children with meningitis. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 2655-9.

En fullständig referenslista kan erhållas från docent Mats Kalin, Infektionsenheten, Karolinska sjukhuset, 171 76 Stockholm.

Lokala komplikationer vanliga efter bröstimplantat

Tidigare studier har inte visat att bröstimplantat ökar risken för bindvävssjukdomar eller autoimmuna reaktioner, men lokala komplikationer som kräver kirurgiska åtgärder drabbar var fjärde opererad. Det visar en långtidsuppföljning (i genomsnitt 7,8 år) av 749 kvinnor i Minnesota i USA.

Omkring 20 procent av ingreppen var förutsedda eller gjordes därför att patienten önskade det av estetiska skäl. Komplikationsfrekvensen var lägre bland kvinnor med kosmetiska implantat (6,5 procent efter ett år och 12 procent efter fem) än efter mastektomi på grund av bröstcancer eller som profylax mot cancer (34 respektive 30 procent efter fem år).

Sedan denna studie inleddes har visserligen operationstekniken och implantaten förbättrats men fortfarande får man räkna med en väsentlig risk för lokala komplikationer.

N Engl J Med 1997; 336: 677-82, 718-9.

Antioxidanter förklarar skillnad i koronardödlighet?

Varför ökar dödligheten i koronar hjärtsjukdom i öststaterna när den minskar i Västeuropa? Forskare som jämfört drygt 100 50-åringar från Linköping med lika många från Vilnius i Litauen anser inte att skillnader i traditionella riskfaktorer är hela förklaringen till att dödligheten i koronarsjukdom bland medelålders män är fyra gånger högre i Litauen än i Sverige. Sannolikt spelar mekanismer som beror på antioxidanter också en viktig roll.

De undersökta hade inte några allvarliga akuta eller kroniska sjukdomar. Visserligen var det systoliska blodtrycket i genomsnitt 8 mm Hg högre bland männen från Vilnius, men de hade lägre nivå av totalkolesterol och LDL än svenskarna, och rökvanorna var likartade.

Studien visade emellertid att LDL från Vilnius-gruppen var mindre motståndskraftigt mot oxidering, och männen i gruppen hade också lägre plasmakoncentration än Linköpingsgruppen av lipidlösliga antioxidantvitaminer som betakaroten, lykopen och gammatokoferol.

Oxideringen av LDL förknippas med aterogenes, och låga halter av vitamin C har förknippats med snabb ateroskleros, påpekar finländska forskare i en samtidigt redovisad studie. De tycker sig ha fått stöd för detta genom uppföljning av drygt 1 600 män mellan 42 och 60 år och som vid studiestarten inte hade symtom på koronarsjukdom eller ischemi sjukdom. Efter åtta års uppföljning visade det sig att brist på C-vitamin (mätt som askorbat i plasma) vid studiestarten ökade risken för akut hjärtinfarkt med 2,5 till 3,5 gånger.

BMJ 1997; 314: 629-33 , 634-8.

Nytt serologiskt test lovande vid pankreascancer

En ny typ av serologiskt test för att avslöja pankreascancer har i en studie på 250 patienter visats ha hög sensitivitet (86 procent) och specificitet (91 procent). Det är högre träffsäkerhet än med datortomografi eller ultraljudsundersökning. De säkraste resultaten nåddes bland patienter som inte hade gulsot.

Patienter utan gulsot och med oförklarlig buksmärta eller viktnedgång bör utredas med det nya testet i kombination med ultraljudsundersökning, anser forskarna bakom studien. De fann nämligen att den kombinationen identifierade 94 procent av de 36 som hade cancer och samtliga med operabla tumörer.

De 250 patienterna valdes för testning därför att differentialdiagnosen inkluderade pankreascancer. Det nya testet kallas CAM 17.1, benämningen på en monoklonal antikropp mot mucin, som ofta utsöndras i blod från pankreastumörer. Det har tidigare jämförts med bl a tumörmarkören CA 19.9 men först nu undersökts i relevant klinisk miljö.

Lancet 1997; 349: 389-92.

Protein i urin från gravida dödligt för cancerceller?

Den från HIV-forskningen välkände virologen Robert Gallo påstår sig ha funnit ett kraftfullt medel mot cancerceller i urin från gravida kvinnor.

Först trodde man att det mystiska ämnet var humant koriongonadotropin (hCG), men det hade i renad form ingen effekt på cancerceller. Gallo förmodar därför att det är ett mindre protein som är en nedbrytningsprodukt av hCG, exakt vad vet man ännu inte.

Gallo började söka efter det mystiska ämnet sedan det visat sig att immundefekta möss som blivit gravida strax efter det att de infekterats med tumörceller från Kaposis sarkom överlevde, medan andra möss dödades av cancern.

New Scientist 1997; 153 (2070): 11.