

Antibiotika eller ej vid akut öroninflammation?

Se artikeln på sidan 3854 i detta nummer.

Akut otitis media (AOM), eller akut öroninflammation, är en av de vanligaste infektionssjukdomarna i barndomen. AOM anses vara en bakteriell infektion i mellanörat som uppstår efter ett virusangrepp. De bakterier som vanligen påvisas i mellanörat vid akut öroninflammation är *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* eller *Moraxella catarrhalis*. Behandlingen vid AOM har traditionellt inriktats mot att med antibiotika hämma växten av dessa bakterier. Bakterier kan dock påvisas i mellanörat i endast 50–70 procent av alla akuta öroninflammationer, varför virus roll vid AOM kan vara nog så viktig.

Studier visar att respiratoriska virus frisätter inflammatoriska mediatorer i nasofarynx, ökar bakteriekolonisation och adherens och hämmar immunförsvaret hos individen [1]. Virus, som också har påvisats i mellanörat, kan sannolikt påverka inflammationen, och därmed motverka utläkningen av sjukdomen.

Brist på lämpliga läkemedel riktade mot virus är orsaken till att de behandlingsrutiner vi har idag riktas mot den sekundära bakterieinfektionen.

Antibiotikaresistensen ökar över hela världen

Resistensen mot antibiotika ökar världen över hos de patogener som vanligtvis förorsakar akut öroninflammation. Man har förmodat att det är frikoslig användning av antibiotika som är orsaken till den ökande resistensen. Denna utveckling har föranlett en omfattande debatt i flera länder om de behandlingsprinciper vi idag tillämpar vid AOM. Att konsekvenserna av ett högt antibiotiketryck medför en ökande resistens mot antibiotika hos mikroorganismer är rimligt att anta [2]. Trots att nya antibiotika utvecklas hela tiden kommer bakterier och virus att fortsätta finna vägar att kringgå dessa [3].

Att behandla AOM på ett korrekt sätt är ett angeläget och omdebatterat ämne. Det visar en sökning i National Library

Författare

GÖSTA GRANSTRÖM
professor, överläkare, öronkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg.

of Medicine, som refererar till mer än 2 800 artiklar om behandlingsaspekter, publicerade fram till maj 2000.

Nya rekommendationer om mer restriktivt antibiotikabruk

Nyligen har en konsensuskonferens genomförts – arrangerad av Landstingsförbundet, Medicinska forskningsrådet och Socialstyrelsen – vars resultat presenteras på annan plats i detta nummer av *Läkartidningen*. Sammanfattningen av konsensus mynnar ut i en rekommendation till en mer restriktiv antibiotikaanvändning vid behandling av AOM hos barn över 2 års ålder

Rationell antibiotikaanvändning motverkar resistensutveckling

Men osäkert vad en sjunkande resistensfrekvens kan leda till

Författare

OLA SKÖLD

leg läkare, professor i mikrobiologi, avdelningen för mikrobiologi, institutionen för farmaceutisk biovetenskap, Uppsala universitet.

E-post: Ola.Skold@farmbio.uu.se

Konsensuskonferensen om otit-behandling, syftande till att ge kommentarer och råd från en allsidig expertis, ger i sin rapport snäva anvisningar avseende användningen av antibiotika. I rapporten citerade undersökningar visar att metaanalyser av placebokontrollerade jämförelser av akut öroninflammationsbehandling med eller utan antibiotika inte har visat någon avgörande skillnad mellan grupperna vad gäller utläkning hos i övrigt friska barn över 2 års ålder.

Den restriktiva hållningen till antibiotikaanvändning motiveras i övrigt med att minskad förbrukning kan förväntas påverka resistensutvecklingen.

Den totala distributionen av antibiotika i Sverige, enligt Svensk läkemedelsstatistik (Apoteket AB), var 1999 15,8 definierade dygnsdoser (DDD) per

1 000 invånare och dag, vilket är 19 procent mindre än 1993, då motsvarande förbrukning nådde ett maximum om 19,5 DDD/1 000 invånare och dag. Det sisträmnda talet motsvarar totalt 64 miljoner distribuerade dygnsdoser, eller att statistiskt sett varje svensk behandlades med antibiotika en vecka det året.

Ett mer specifikt exempel är att distributionen av fenoximetylpenicillin (penicillin V) till barn under 4 års ålder 1993 var 5,8 DDD/1 000 invånare/dag, vilket statistiskt motsvarar drygt två dygnsdoser penicillin V till alla barn det året. Dessa tal har nu sjunkit med ungefär 14 procent.

Några exempel

En tydlig tendens till minskad antibiotikaanvändning tycks alltså visa sig i

som inte samtidigt tillhör någon riskgrupp.

De rekommendationer som konsensuskonferensen framför är väl underbyggda och balanserade. Det synes rimligt och nödvändigt att försöka minska antibiotikaanvändningen vid infektioner som kan förväntas spontanläka i stor utsträckning. Dock förefaller det som om alla konsekvenser av en minskad antibiotikabehandling vid AOM inte är värderade och kan behöva analyseras ytterligare.

Borde ha eftersträvat sameuropeisk konsensus?

Man kan också ifrågasätta pedagogiken i detta dokument, eftersom man om ytterligare några år kanske tvingas utöka restriktiviteten i antibiotikaanvändning och exkludera fler patienter från mediciner med antibiotika. Andra länder har redan idag en annan konsensus för behandling av AOM [4].

Man borde kanske ha strävat efter en samnordisk konsensus, eller varför inte

Sverige, men i vilken mån denna påverkar resistensutvecklingen är osäkert.

Här ett par exempel:

- *Streptococcus pyogenes* (grupp A-streptokocker) har varit en fruktad orsak till akut öroninflammation, men låter sig enligt konsensusrapporten numera sällan påvisas som etiologiskt agens. Denna patogen kan emellertid illustrera kliniskt viktiga resistensprinciper. Grupp A-streptokocker låter sig alltid behandlas med penicillin. Gener för resistensgivande betalaktamas har lyckligtvis ännu inte tagit sig in i dessa bakterier. Vid penicillinallergi används erytromycin, och då har resistens påvisats. I Finland steg sådan resistens bland grupp A-streptokocker till 42 procent i början av 1990-talet, men ficks att vända och är nu nere i 3 procent

Sammanfattat

- En ökande resistens mot antibiotika bland patogener som förorsakar akut otitis media (AOM) nödvändiggör restriktivitet vid antibiotikaföreskrivning.
- En konsensuskonferens föreslår att barn över 2 år med AOM, utan känd riskgruppstillhörighet, inte skall behandlas med antibiotikum.
- Det viktigaste instrumentet för att reducera antibiotikaanvändningen vid AOM är en skärpt diagnostik.

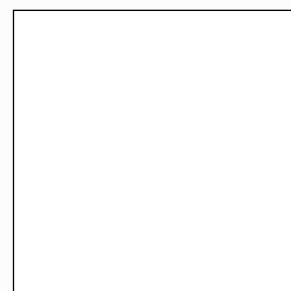


FOTO: FIRST LIGHT/MEGAPIX

När ett barn har ont är det inte alltid lätt att göra en adekvat utredning.

en sameuropeisk konsensus, vilket ju ligger i tiden.

Skärpt diagnostik

Akut mediaotit är sannolikt överdiagnostiserad idag i Sverige, varför

korrekt diagnostik av AOM är central för möjligheterna att reducera antibiotikaanvändningen. Symtombilden vid förmodad AOM är inte tillräckligt specifik för korrekt diagnostik. Feber och öronsmärtor förekommer bara hos un-

tack vare systematisk begränsning av erytromycinanvändningen över hela landet. I Sverige är motsvarande resistensfrekvens nu drygt 2 procent.

Intensiv antibiotikaanvändning driver via sitt selektionstryck fram resistens genom att sällsynta genetiska rekombinationshändelser låter resistensgivande gener inkorporeras i den patogena bakteriens arvs massa, för att under antibiotikas inverkan sedan snabbt selekteras fram till dominans. I många exempel har visats att den ackvirerade resistensen just inte är till men för bakteriens växt.

Det är därför svårt att veta vad som händer när resistensfrekvensen sjunker till följd av minskad antibiotikaanvändning, som i fallet med erytromycin. Eftersom de resistensgivande generna inte belastar bakterien selekteras de inte

bort i antibiotikas frånvaro, utan finns kvar i låg frekvens. Sulfonamidresistens hos grupp A-streptokocker är ett annat exempel på detta. Sulfonamider användes i stor utsträckning mot streptokockinfektioner på 1930- och 1940-talen.

Trots att sulfonamider inte på länge använts mot streptokocker lever resistensen kvar, och har visats bestå i ett utbytt stycke arvs massa i streptokockens kromosom. Den kvarvarande resistensen kan ses som ett ärr efter en en gång tillämpad behandling.

- Ett annat exempel är *Streptococcus pneumoniae*, pneumokocker, som enligt konsensuskonferensens rapport är den vanligaste orsaken till akut öroninflammation. Pneumokocker är normalt mycket känsliga för penicillin. De se-

gefär hälften av patienterna med AOM, vilket ökar de diagnostiska svårigheterna. Insyn i hörselgången är svår hos små barn, och försvåras ytterligare av vax och ljussvag utrustning.

Hur kan vi då förbättra diagnosen? Trumhinnans position är av avgörande betydelse för diagnos, varför god insyn i hörselgången är viktigast. De flesta vårdcentraler och jourmottagningar är idag utrustade med binokulära öronmikroskop, vilka ger de bästa möjligheterna att bedöma trumhinnan.

Frågan är huruvida de hjälpmedel som faktiskt finns används fullt ut i diagnosen? Tympanometri kan ge god ledning vid bedömning av förekomst av såväl vätska i mellanörat som trumhinneperforation. Odlingar, typningar av mikrobiologiska agens, liksom virusisolering och paracentes i vissa fall, måste sannolikt användas oftare som diagnostiska hjälpmedel.

Det är viktigt att känna till den lokala mikrobiologiska situationen i befolk-

ningen, liksom det lokala resistensmönstret hos patogener, varför uppbyggda kontakter med mikrobiologiskt laboratorium, infektionsklinik och smittskyddsläkare erfordras.

Har antibiotikaanvändning vid AOM några fördelar?

Historiska kontroller har dokumenterat en markant minskning av komplikationer efter AOM i och med introduktionen av antibiotikabehandling under perioden 1930–1950, tillsammans med andra samhällsförändringar i Västeuropa och Nordamerika. Idag tycks det naturliga förloppet vid AOM vara en spontanläkning hos mer än 80 procent av barnen i dessa regioner.

Tyvär visar drabbade barn i utvecklingsländer inte motsvarande minskning i otitrelaterade sjukdomar. Fortfarande förorsakar AOM en betydande morbiditet bland barn i tredje världen, vilket ju i hög grad påverkar deras framtida livssituation [5].

Även om det är väl känt att spontan-

läkning förekommer i hög grad är det ett faktum att antibiotika förkortar symptomtiden vid AOM och att färre barn utvecklar bilateral otit [6, 7]. För den enskilda individen är rätt antibiotikum på rätt indikation en bra terapi vid AOM. Antibiotikabehandling vid AOM kan också ha effekt på faktorer vi inte så väl känner, t ex motverka adherens bildning och benbildning i mellanörat [8]. På längre sikt kan en del skador som uppstår i efterförloppet till AOM bero på det inflammatoriska svaret i mellanörat. Så t ex kan adhesivotit och avbrott i hörselbenskedjan bero på endogen frisättning av proteaser från kroppsegna granulocyter [9].

Den behandling vi idag ger vid AOM förefaller därför inte optimal. Vi borde därför diskutera möjligheterna till en behandling som också påverkar inflammationssvaret efter AOM.

För att kunna svara på frågan huruvida antibiotikaanvändning medför färre komplikationer efter AOM måste man känna till öroninflammationens natu-

naste decennierna har emellertid penicillinresistenta pneumokocker i ökande grad vållat kliniska problem, sedan början av 1990-talet också i Sverige, där frekvensen resistenta isolat steg till mellan 5 och 10 procent. Penicillinresistens hos pneumokocker bör snarare betecknas som sänkt känslighet, eftersom den inte betingas av betalaktamas, som i kraft av sin nedbrytande funktion kan göra patogena bakterier närmast refraktära mot penicillin. Hos pneumokocker är minskad affinitet för penicillin hos de penicillinbindande proteiner (PBP) resistensens orsak.

Närmare studier har utpekade PBP2B som huvudsaklig måltavla för penicilliner, och som alltså är förändrad vid resistens. Molekylära undersökningar har visat förändringarna i PBP2B vara så omfattande att de inte kan återspegla en

evolutionsmässig ansamling av mutationer under penicillinets 60-åriga historia. I stället tycks den resistenta pneumokocken ha tagit upp PBP2B-genen från någon besläktad bakterie, som naturligen är penicillinresistent. Liknande fenomen är för övrigt kända för andra antibiotika. Ett sådant genupptag kan förmodas vara en mycket sällsynt genetisk förändring, som blir synlig och sprids endast under starkt selektionstryck från intensiv penicillinanvändning.

Det går nu att urskilja två internationellt spridda kloner av penicillinresistenta pneumokocker: A, den »spansk-amerikanska», och B, den »franska». Den senare tycks ha nått södra Sverige i slutet av 1994, och sedan spritts under inverkan av penicillinselektion.

Sedan fyra år tillbaka pågår i Skåne

ett projekt för att med strikta smittskyddsmetoder och med en kampanj för rationell antibiotikaanvändning påverka förekomsten av resistenta pneumokocker. Arbetet har resulterat i såväl en påvisbart minskad resistensspridning som en minskning av antibiotikadistributionen.

Nytt medel på väg

Inom mindre än ett år kommer ett nytt antibakteriellt medel, Linezolid, med en helt ny verkningsmekanism att börja distribueras. Den nya mekanismen borgar för att gammal korsresistens från äldre medel inte existerar. Laboratorieförsök och kliniska observationer tyder dock på att resistens är att vänta.

Återhållsamhet i användningen även här skulle bromsa den utvecklingen. •