

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

## Nekrolog over den atypiske pneumoni

Af Bente Gahrn-Hansen\* og Svend Stenvang Pedersen\*\*

Patienter med luftvejsinfektioner (NLI) skønnes at udgøre ca. 10 % af alle henvendelser i almen praksis. NLI kan groft set inddeles i to diagnostiske grupper: akut bronkitis og pneumoni. Danske studier har vist, at skønt kun 10-15 % af patienter med NLI har pneumoni, får 70 % ordineret antibiotika. Der er altså en betydelig overbehandling, idet antibiotisk behandling af akut bronkitis er uden virkning.

Pneumonier kan typisk – og uanset mikrobiologisk ætiologi – præsentere sig med et bredt spektrum af luftvejssymptomer og fund, så klinisk giver det ikke mening at tale om atypisk pneumoni. Atypisk pneumoni 2013 er et obsolet begreb. »Kold pneumoni« er endnu mere misvisende og uden faglig baggrund og bør ikke anvendes som undskyldning for antibiotikaordination til den hostende, snottede patient. Ud over misbrug af antibiotika risikerer man, at diagnosen er en sovepude, som forsinker alvorligere diagnoser som astma, lungeemboli, lungecancer, hjerteinsufficiens eller TB.

Begrebet »atypisk« opstod for 60 år siden for at beskrive et antal pneumonier, hvor det ikke var muligt at dyrke

\* Klinisk Mikrobiologik Afdeling, Odense Universitetshospital

\*\* Infektionsmedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital

### Konklusioner

- Der findes ingen typisk pneumoni – derfor findes der heller ikke atypisk pneumoni
- Kold lungebetændelse er en misvisende diagnose uden faglig baggrund – hvorfor den ikke bør anvendes af fagfolk
- Ætiologisk udredning af pneumonipatienter i almen praksis har kun sjældent terapeutisk konsekvens og bør stort set forbeholdes tilfælde med bestyrtet mistanke om sjældnere ætiologier
- CRP kan være et nyttigt redskab som støtte til pneumonidiagnosen – men kan ikke i sig selv afgøre, om der er indikation for antibiotisk behandling
- Serologisk diagnostik har ingen plads i diagnostikken af akut pneumoni
- Klinisk præsentation eller røntgen af thorax korrelerer ikke med mikrobiologi, men kendskab til epidemiforekomst kan måske bruges
- Antibiotika er ikke hostemedicin, har derfor ingen plads i behandlingen af patienter med hoste og akut bronkitis og er unødvendig, virkningsløs og med risiko for bivirkninger
- En antibiotisk pneumonibehandling skal altid være virksom over for pneumokokker

bakterier. Imidlertid har der været en betydelig udvikling i mikrobiologisk diagnostik, som har muliggjort, at man nu kan identificere ikke-dyrkbare (eller vanskeligt dyrkbare) mikroorganismer som *Mycoplasma pneumoniae*, luftvejsvirus, *Chlamydomphila* (tidligere *chlamydiae*) og *Legionella*-arter. I en dansk undersøgelse lykkedes det at identificere en mikrobiologisk årsag hos 44 % af alle med pneumoni. Pneumokokker var hyppigste bakterie (15 %) efterfulgt af *Mycoplasma pneumoniae*, mens *Chlamydomphila* og *Legionella* ikke blev påvist. Et luftvejsvirus kunne identificeres hos

13 % af patienter med pneumoni, med flest *rhinovirus* og *influenza A virus*. De danske tal stemmer overens med mange andre studier, der samstemmende viser, at pneumokokker er den hyppigste årsag til pneumoni. Hos patienter med non-pneumonisk nedre luftvejsinfektion var der væsentlig færre bakterier, men markant højere forekomst af viruspåvisning end ved pneumoni.

Dilemmaet for den praktiserende læge er således: hvem har bakteriel pneumoni og i givet fald, hvilket antibiotikum skal ordineres?

I det følgende vil vi beskrive nogle

**Typiske karakteristika for luftvejspatogener ved pneumoni hos voksne med pneumokokinfektion som reference**

| Mikroorganisme          | Pneumokokker     | <i>M. pneumoniae</i>       | Virus                      | <i>Legionella</i> | <i>Chlamydomphila</i> |
|-------------------------|------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------|-----------------------|
| Inkubationstid          | 1-3 dage         | 3 uger                     | 1-3 dage                   | 2-10 dage         | 2 uger                |
| Forekomst               | Hyppig           | Almindelig, ofte epidemisk | Almindelig, ofte epidemisk | Sjælden           | Sjælden               |
| Øvre luftvejssymtomer   | Ikke almindeligt | Næsten altid               | Næsten altid               | Næsten altid      | Dårligt beskrevet     |
| Feber                   | Ja               | Ja                         | Ja                         | Ja                | Ja                    |
| Ekspektorat             | Produktiv        | Tør                        | Tør                        | Tør               | Tør                   |
| Person-person-smitte    | Nej              | Ja                         | Ja                         | Nej               | Tvivlsomt             |
| Førstevalg-antibiotikum | Penicillin       | Makrolid                   | Ingen antibiotika          | Makrolid          | Doxycyklin            |
| Dødelighed              | 10-15 %          | Meget lav                  | Lav                        | Ca.10 %           | Meget lav             |

karakteristika for de forskellige mikroorganismer, deres kliniske præsentation, diagnostik og forslag til behandling.

***Mycoplasma pneumoniae***

Bakterie, der mangler cellevæg og derfor ikke er følsom for  $\beta$ -laktam-antibiotika. Optræder i epidemier hvert 4.-6. år. Seneste udbrud i Danmark var i 2010 og varede i to år. Positivtaten for *M. pneumoniae* var i december 2010 19 % blandt indsendte prøver til de mikrobiologiske laboratorier. På grund af en lang inkubationstid er den epidemiologiske sammenhæng med andre tilfælde ofte svær at sandsynliggøre. Rammer hyppigst ældre børn og yngre voksne.

Infektion med *M. pneumoniae* er præget af øvre luftvejsmanifestationer som faryngitis, trakeobronchitis og ikke mindst en langvarig, generende hoste. Det skønnes, at kun 3-10 % af mycoplasma-infektioner giver anledning til radiologisk påvist pneumoni. Infektionen er ofte selv-limiterende og sædvanligvis ikke indlæggelseskrævende. Det foretrukne antibiotikum er et makrolid, f.eks. clarithromycin eller roxithromycin. Hoste kan persistere flere uger efter ophørt behandling.

**Luftvejsvirus**

Luftvejspatogene virus er mange, men væsentligste er rhinovirus, influenza A og B, parainfluenza-virus, adenovirus, respiratorisk syncytial-virus, metapneumovirus. Inkubationstiden er kort, 1-3 dage. Infektionen smitter fra person-til-person ved dråbekerne- og kontaktsmitte. Forekommer hyppigst i det sene efterår og vinter. Virus er hyppigste årsag til pneumonier hos børn under 5 år,

men alle aldersgrupper kan rammes. Symptomerne er klassiske influenzalignende symptomer som feber, almen sygdomsfølelse, hovedpine, hoste. Fraset oseltamivir eller zanamivir givet tidligt i forløbet til influenza A eller B er behandlingen af luftvejsvirus rent symptomatisk.

Årlig forebyggende influenzavaccination til udsatte patientgrupper er det væsentligste over for virusinfektioner.

***Legionella pneumophila***

Bakterie, der findes intracellulært i luftvejsceller. På grund af den intracellulære placering virker  $\beta$ -laktam-antibiotika ikke, da de ikke i tilstrækkelig grad penetrerer ind i cellerne.

*Legionella* er en sjælden årsag til pneumoni og ses oftest hos ældre, især rygere. Legionærsygdom er en anmeldelsespligtig sygdom, og der anmeldes omkring 125 tilfælde per år i Danmark. Næsten alle har en temperatur over 38,8 °C og op imod halvdelen en temperatur > 40 °C. Typisk for infektionen er imidlertid, at den ofte er indlæggelseskrævende og manifesterer sig som en svær pneumoni på linje med de sværeste tilfælde af pneumokokpneumoni.

Typiske symptomer er hoste, dyspnø og karakteristisk også kvalme og diaré i op mod halvdelen af tilfældene.

*L. pneumophila* trives i vand og smitter ved inhalation af dråber (aerosoler) fra kontamineret vand, f.eks. fra køletårne og air-conditioneringsanlæg, mens person-person-smitte ikke er beskrevet. Behandlingen er enten et makrolid eller et kinolon såsom ciprofloxacin eller moxifloxacin. Det skal bemærkes, at ciprofloxacin ikke er

effektivt ved pneumokokinfektion og derfor aldrig må anvendes som monoterapi ved pneumoni, hvor den mikrobiologiske diagnose ikke er fastslået.

***Chlamydomphila***

To arter forårsager luftvejsinfektion: *Chlamydomphila psittaci* og *Chlamydomphila pneumoniae*. Den første giver anledning til papegøjesyge (ornitose), men er ganske sjælden. Der anmeldes mindre end 20 tilfælde årligt i Danmark. Mikroorganismen kan give anledning til svær respiratorisk påvirkning, som kræver respiratorbehandling. Infektionen skal især mistænkes hos personer med eksposition for fugle (se senere). Behandlingen er doxycyklin.

*C. pneumoniae* er et relativt nyt og ikke hyppigt bekendtskab. Prævalensen er, i modsætning til *M. pneumoniae*, højest hos ældre. Det er sædvanligvis en mild selv-limiterende infektion, som klinisk ikke kan skelnes fra andre luftvejsinfektioner. En del tilfælde må antages at være asymptomatiske. Oftest vil der ikke være indikation for behandling, men i givet fald er doxycyklin førstevalgspræparatet

**Hvordan stilles diagnosen pneumoni i almen praksis?**

Principielt forudsætter pneumonidiagnosen, at der foreligger et røntgen af thorax med et infiltrat, som kan være lobært, diffust, interstitielt, evt. bilaterale infiltrater. Kun de færreste patienter får, af praktiske grunde, taget røntgen af thorax i almen praksis, i det mindste ved første henvendelse.

Det er et dilemma, at diagnosen pneumoni rent definatorisk ikke kan stil-

les rutinemæssigt i almen praksis, men at det stadig er nødvendigt at afgrænse de ca. 10 % af patienterne med pneumoni, der skal have ordineret antibiotisk behandling! Ingen symptomer, objektive fund eller parakliniske undersøgelser har tilstrækkelig sensitivitet til med sikkerhed at stille diagnosen. Pneumonidiagnosen beror derfor på en samlet vurdering: medtaget patient med luftvejs-symptomer, feber, påskyndet respirationsfrekvens, fokale pulmonale fund med krepitation og/eller dæmpning, CRP > 50 mg/l (se under diagnostik) og kort symptomvarighed. De diagnostiske begrænsninger vil generelt føre til overdiagnostik og overbehandling, som næppe kan undgås. Intet tyder på, at pneumonidiagnosen bliver mere præcis i nærmere fremtid, medmindre anvendelse af akut røntgen af thorax bliver mere udbredt.

### Inflammationsmarkør (CRP)

CRP er en nem undersøgelse, der let og hurtigt kan udføres i almen praksis. Den har derfor fået en udbredt anvendelse og desværre også som facitliste til at afgøre, om en patient har behov for antibiotisk behandling eller ej. CRP kan være et nyttigt redskab som støtte til pneumonidiagnosen i almen praksis, men en definitiv »cut-off«-værdi kan ikke fastlægges:

- ved normal CRP er pneumoni mindre sandsynlig, men stadig mulig
- sandsynligheden for bakteriel pneumoni stiger, jo højere CRP-værdien er
- CRP > 50 mg/l ved kortere sygdoms-

domsvarighed støtter diagnosen akut bakteriel pneumoni

Det er væsentlig at gøre sig klart, at CRP aldrig kan stå alene, at CRP-værdien ikke korrelerer til den eksakte bakterieætiologi, og at CRP kan være forhøjet ved andre tilstande fx lungeemboli og myokardieinfarkt.

### Mikrobiologisk diagnostik

Selv om det er muligt at undersøge for en lang række luftvejsvirus og sjældent forekommende bakterier, er det sjældent indiceret i almen praksis. Desværre udbydes større eller mindre »pakker« for luftvejspatogene mikroorganismer, men det er hverken fagligt eller samfundsøkonomisk hensigtsmæssigt at »fyre hele batteriet af« på én gang. »Pakkerne« omfatter ætiologier, som kun sjældent giver anledning til akut pneumoni i Danmark, som fx *Legionella* (125 anmeldte tilfælde i 2012) og *C. psittaci* (12 anmeldte tilfælde i 2012). Ordination af luftvejspakker ligner mere en »fisksketur« for at fange noget, hvor ordinationen i stedet bør være målrettet mod det mistænkte agens. Hvis diagnostik undtagelsesvis skønnes påkrævet i almen praksis, anbefales det i første omgang at indsende podning fra svælg til PCR-undersøgelse for *M. pneumoniae* hos den lokale klinisk mikrobiologiske afdeling. Hvis der efterfølgende viser sig behov for at udvide undersøgelsen til andre ætiologier, kan dette ofte gøres på samme prøve ved kontakt til den mikrobiologiske afdeling.

På tidspunkter med øget influenza-

aktivitet er podning for influenzavirus ikke indiceret, medmindre patienten er immundefekt.

Serologiske metoder (påvisning af antistoffer) har ingen plads i diagnostikken af akut pneumoni, da det kan tage flere uger at udvikle specifikke antistoffer. Serologi er nu fuldstændig erstattet af PCR-undersøgelser.

Udredning for sjældnere infektioner som ornitose (eksposition for fugle), legionærsygdom (udlandsrejse) eller tuberkulose gøres bedst i samarbejde med klinisk mikrobiolog og infektionsmediciner.

### Antibiotisk behandling af pneumoni i almen praksis

Behandlingen baserer sig på den kliniske præsentation, men er sjældent vejledt af mikrobiologisk diagnostik, og valget af antibiotika er derfor empirisk. Pneumokokker er hyppigste og farligste ætiologi, og initialbehandling bør derfor almindeligvis være penicillin, evt. med første dosis givet parenteralt. Penicillinresistens hos pneumokokker i Danmark er sjælden, og penicillin er fortsat førstevalg.

Hvis penicillinbehandlingen ikke har effekt, og den kliniske tilstand ikke kræver indlæggelse, kan skift af antibiotikum komme på tale, primært til et makrolid (roxithromycin eller clarithromycin). I de fleste tilfælde vil mikrobiologisk udredning af ætiologisk årsag ikke have terapeutisk betydning, idet det anbefalede skift fra penicillin til et makrolidpræparat vil være dækkende for den hyppigste bakterielle årsag (*M. pneumoniae*).

*M. pneumoniae* er *in vitro* ikke følsom for penicillin, men en metaanalyse fra 2005 har vist, at forløbet af en *M. pneumoniae*-infektion bedømt ved symptomsværhed og symptomlængde er uafhængigt af, om der gives et  $\beta$ -laktam, et makrolid eller et kinolon, hvilket kun kan tages som udtryk for, at alt for mange ikke-pneumoniske *M. pneumoniae*-infektioner behandles.

### Korrespondance

Bente Gahrn-Hansen, b.gahrn-hansen@rsyd.dk.

### Litteraturreferencer og habilitet

Se artiklen med alle referencer samt forfatterens habilitetserklæringer på [www.irf.dk](http://www.irf.dk).

### Hvornår mistænke pneumoni forårsaget af andet end pneumokokker?

- Hvis patienten ikke bliver bedre eller tilstanden forværres inden for de første 3-4 dage på penicillinbehandling
- Hvis tilstanden ved første henvendelse har en mere gradvis debut (en uge eller længere), og overvejende tør hoste, øvre luftvejssymptomer og/eller influenzalignende manifestationer dominerer
- Yderligere må anden årsag end pneumokokker overvejes ved
  - o kendt udbrud eller øget forekomst
    - *Mycoplasma pneumoniae*, influenza
  - o rejseaktivitet (air-conditionerede hoteller)
    - *Legionella* (mikrobiologisk diagnostik bør udføres)
  - o eksposition for fugle (fasan-, ande- eller dueopdræt)
    - Ornitose (papegøjesyge)(mikrobiologisk diagnostik bør udføres)



## Stigning i antibiotikaforbruget

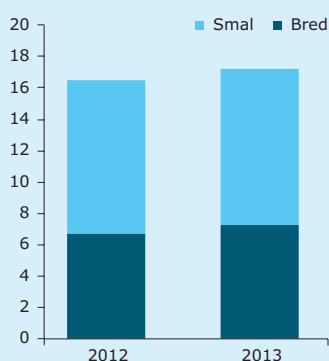
Af Thor Grønlykke, IRF

Et udtræk af data for de første 7 måneder af 2013 viser, at stigningen i brugen af bredspektrede antibiotika i primærsektoren fortsætter (se nedenstående figur). Det er både bredspektrede penicilliner, penicilliner kombineret med betalaktamasehæmmere (f.eks. Bioclavid) og tetracyclin, der fortsætter med at stige.

Årsagerne kan være mange, men blandt dem er formentligt øget brug af tetracyclin til acne og amoxicillin/clavulansyre til behandling af KOL-patienter med pneumoni. På disse områder er det derfor vigtigt nøje at overveje indikationen, inden disse præparater ordineres.

Også forbruget af smalspektrede antibiotika er steget en lille smule efter et fald sidste år.

Forbruget i primærsektor i januar-juli opgjort i DDD/indbygger/døgn. Data fra lægemiddelstatistikregisteret.



**Smalspektrede antibiotika** rammer udvalgte bakterier og er ofte førstevalg.  
**Bredspektrede antibiotika** medfører øget risiko for udvikling af resistens.  
Der findes ingen faste regler for opdeling i smal- og bredspektrede antibiotika. For inddeling, se DANMAP 2012 side 50.

## Angiv specifik indikation

Af Thor Grønlykke, IRF og Maja Laursen, SSI

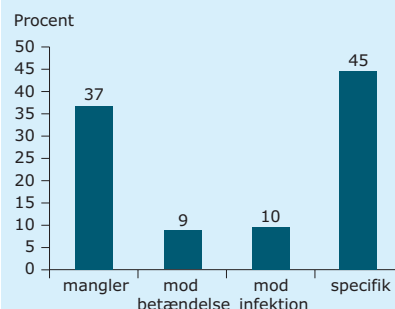
Indikationen skal fremgå af recepten, når der udskrives medicin. Oplysningerne kan blandt andet tjene et vigtigt formål til brug for forskning- og kvalitetssikring. Imidlertid mangler der ofte koder for specifikke indikationer, og blandt andet ved antibiotisk behandling tabes derfor fortsat vigtig information (fig. 1). Indikationer som »mod betændelse« eller »mod infektion« bør ikke forekomme, men udgør stadig 19 % af alle indikationer for antibiotisk behandling.

Indikationer skrevet i fri-tekst-feltet tabes desværre for videre databearbejdelse i Lægemiddelstatistikregisteret, men kan dog ses i Medicinprofilen. Dette gælder også for en del håndskrevne og udprintede recepter. Recepter bør, blandt andet derfor, så vidt muligt sendes elektronisk.

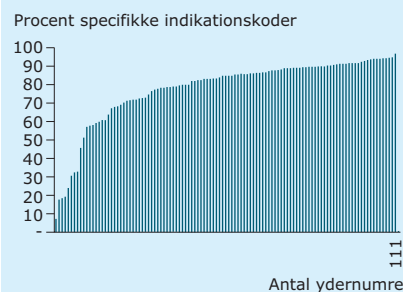
De forskellige journalsystemer har tilsyneladende stor betydning for, hvor stor en andel af ordinationerne der indeholder specifikke indikationer. Fig. 2 viser et diagram for det journalsystem, der har den højeste andel af specifikke indikationer (indikationskoder) på recepterne. Median er 85% specifikke indikationer. De systemer med laveste andel specifikke indikationer har en median på 30-40% (fig. 3).

Blandt brugerne af et givent lægesystem er der også meget stor variation i, hvor stor en andel af specifikke koder der registreres, hvilket understreger den enkelte læges ansvar (fig. 2-3).

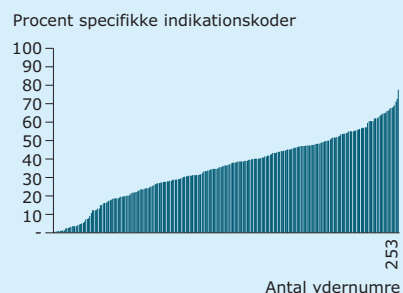
Figur 1. Recepter for antibiotika og type af indikation i juli 2013.



Figur 2. Lægesystem med høj andel specifikke indikationer for antibiotika.



Figur 3. Lægesystem med en lav andel specifikke indikationer for antibiotika.



Brug af fluoroquinoloner (bl.a. ciprofloxacin) generelt skal begrænses og kan kun undtagelsesvist ske uden forudgående resistensbestemmelse. Det er et af budskaberne i Sundhedsstyrelsens antibiotikavejledning, som trådte i kraft i november 2012, men indtrykket er fortsat, at den kan efterleves bedre. På grund af betydelig regional variation i brugen af ciprofloxacin, hvor Region Sjælland har klart lavest forbrug, er der grund til at tro, at forbruget kan mindskes på et rationelt grundlag.