
Antibiotikabehandling af bakterielle lungeinfektioner hos cystisk fibrose patienter.

CF Center København,

Dansk BørneLunge Center

Rigshospitalet

VERSION 13-3-2009



Indholdsfortegnelse:

Generelt.....	3
Specielle problemer med behandling af infektioner hos CF patienter.....	4
Retningslinier for mikrobiologisk diagnostik og overordnet antibiotisk behandlingsstrategi.....	5
<i>Mikrobiologisk overvågning</i>	5
<i>Principper for behandling:</i>	6
Administrationsvej	7
<i>Peroral:</i>	7
<i>Inhalation:</i>	7
<i>Intravenøs:</i>	8
Behandling af de enkelte infektioner	8
<i>Hæmophilus influenzae</i>	8
<i>Moraxella catharralis</i>	9
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9
<i>Staphylococcus aureus</i>	9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11
<i>Burkholderia cepacia complex</i>	16
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	17
<i>Pandoraea apista</i>	18
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	18
Empirisk behandling før dyrkningssvar.....	19
Antibiotikadosering til patienter med cystisk fibrose og anden lungesygdom.....	19
<i>Generelle principper:</i>	19
<i>Intravenøs antibiotikadosering:</i>	20
<i>Peroral antibiotikadosering:</i>	23
<i>Inhalation af antibiotika til patienter med cystisk fibrose:</i>	29
APPENDIX.....	36

Generelt

Ét af hovedformålene ved behandling af CF lungesygdom er at forhindre og begrænse infektion og inflammation i de nedre luftveje.

Det primære formål er forebyggelse og eradikering af alle typer lungeinfektioner. Bakterierne *Hæmophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* og *Burkholderia complex* medfører sygdomsfremkaldende lungeinfektioner ved CF (Koch, Cuppens et al. 2001), (Doring and Høiby 2004), (Høiby and Frederiksen 2000).

Kolonisering og infektion med andre mikroorganismer som *Achromobacter xylosoxidans*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pandorea species*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catharrhalis*, og atypiske mycobakterier, specielt med *Mycobacterium abscessus* er af varierende og i nogle tilfælde stigende betydning (Høiby and Pressler 2006), (Doring and Høiby 2004), (Høiby and Frederiksen 2000), (Saiman and Siegel 2003), (Forslow, Geborek et al. 2003). Tilsvarende kan vampen *Aspergillus fumigatus* medføre vævsdestruktion i form af allergisk bronchopulmonal aspergillose (ABPA) (Stevens, Moss et al. 2003) og direkte infektion (Shoseyov, Brownlee et al. 2006).

Bakterielle infektioner ved CF er karakteriseret ved en ekstrem ophobning i nedre luftveje af hvide blodlegemer (polymorphonucleære neutrophile granulocytter (PMN)) og skyllevæske (broncho-alveolær lavage (BAL) væske) i forbindelse med kikkertundersøgelse af lungerne indeholder stærkt forøgede mængder af PMN og signalstoffer, pro-inflammatoriske cytokiner (ex. TNF-alfa, IL-1, Interleukin 8). Dette ses både i forbindelse med pågående infektion og uden påviselige typiske ”CF bakterier”, hvilket anses at være udtryk for enten vedvarende betændelsesreaktion efter infektion eller overproduktion af signalstoffer (cytokiner) eller også, at bakterier, som opfattes som værende uden betydning alligevel er i stand til at fremkalde det inflammatoriske respons som en slags kompensation for bl.a. mangelfuld rensning af luftvejene pga langsom transport af slim op af lungerne - som betinges af konsistensen af slimen som igen er forårsaget af den basale defekt ved CF, den defekte kloridkanal (Høiby 2001), (Boucher 2002). Fund af betændelse uden særligt mange bakterier i skyllevæske fra nyfødte og spædbørn med CF forklares formentlig ved sidstnævnte forhold. (Armstrong, Hook et al. 2005).

Blandt virus er *Influenza virus* og *Respiratorisk syncytial virus (RSV)* forbundet med et sværere forløb og øget risiko for super-infektion end hos raske, mens de fleste andre virus ikke har så stor betydning, i hvert fald ikke i børnegruppen, hvor de hyppigst ses (Petersen,

Høiby et al. 1981), (Johansen and Høiby 1992), (Olesen, Nielsen et al. 2006), (Saiman and Siegel 2003).

Specielle problemer med behandling af infektioner hos CF patienter

Det tykke luftvejssekret og den markante forekomst af destruktion af luftveje og lungevæv, herunder udvikling af bronkievægsdestruktion med udvidelse af bronkiernes diameter (bronkiektasier), hæmmer udsivningen af antibiotika fra blodbanen til bakterierne i luftvejene (Permin, Koch et al. 1983), (Eisenberg, Pepe et al. 1997), (Mendelman, Smith et al. 1985), (Hunt, Weber et al. 1995), (Eisenberg, Pepe et al. 1997). Dette problem kan delvist imødegås ved at antibiotika inhaleres som aerosol (forstøvet pulver eller væske), hvorved man opnår en direkte adgang til sekretet med en betydeligt højere koncentration end man opnår med tabletter, mikstur eller direkte via blodbanen (systemisk behandling). Trods dette har antibiotika vanskeligt ved at passere ud i luftvejssekretet og i særdeleshed vanskeligt ved at udrydde bakterier organiseret i biofilm (Høiby 2002). Derfor foretrækkes kombination af både systemisk og inhaleret antibiotika, idet systemisk anvendt antibiotika giver høje koncentrationer i de helt perifere, respiratoriske afsnit af lungerne og lave i de mere centrale, konduktive, luftveje. De inhalerede antibiotika giver omvendt meget høje koncentrationer i de konduktive afsnit i lungerne, hvor der er meget slim og lave i de respiratoriske og derfor stort set ikke absorberes til blodet (Ratjen, Rietschel et al. 2006), (Le Brun, de Boer et al. 2002).

CF medvirker i sig selv til en øget biokemisk omsætning og samtidig øget udskillelse af forskellige antibiotika, specielt betalaktam antibiotika, hvorfor disse doseres højere end normalt for at opnå samme serumkoncentration som hos raske (Sorgel, Stephan et al. 1987), (Lindsay and Bosso 1993).

Nødvendigheden af gentagen brug af potentielt toksiske (giftige) antibiotika som f.eks. aminoglycosider, betyder større risiko for udvikling af bivirkninger specielt relateret til nyrerne, hvilket kan forekomme trods omhyggelig paraklinisk monitorering (Pedersen, Jensen et al. 1987).

Hypersensitivitet (overfølsomhed og allergi) overfor flere slags antibiotika bliver ofte et stigende problem med alderen (Jensen, Koch et al. 1987), (Koch, Hjelt et al. 1991) og sammen med udvikling af resistente (modstandsdygtige) bakterier pga. hyppig behandling, mindskes mulighederne for behandling, selvom desensibilisering har vist sig at være sikker og effektiv i mange tilfælde og kan bruges hos patienter med tidligere allergiske reaktioner (Burrows, Toon et al. 2003), (Turvey, Cronin et al. 2004).

Mange af de anvendte antibiotika, specielt med effekt mod Gram-negative bakterier findes kun til intravenøs administration, hvorfor selv velfungerende, ”raske” patienter vil have behov for gentagen intravenøs behandling med de ulemper dette medfører i form af hospitalsindlæggelse, hjemmekure og behov for implanterede venøse adgange (Port-a-cath). Nogle anti-Pseudomonas antibiotika kan også gives oralt, men effekten er mindre end iv. behandling (Jensen, Pedersen et al. 1987).

Retningslinier for mikrobiologisk diagnostik og overordnet antibiotisk behandlingsstrategi

Mikrobiologisk overvågning

Som hovedregel gælder, at alle patienter bør have foretaget rutinemæssig månedlig dyrkning af sekret fra nedre luftveje uanset symptomer. Ved symptomer er hyppigere prøvetagning nødvendig. Desuden bør alle patienter have foretaget en årlig undersøgelse for antistoffer mod *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *H. influenzae* og *Aspergillus fumigatus* og ved intermitterende kolonisation eller kronisk infektion med andre relevante bakterier, som f.eks. *B. cepacia* komplekset, *A. xylosoxidans*, *S. maltophilia* og andre endnu sjældnere mikroorganismer foretages antistofbestemmelse også for disse. Ved gentagne positive dyrkninger kan hyppigere antistofbestemmelser være indiceret (Høiby and Pressler 2006), (Doring and Høiby 2004), (Høiby and Frederiksen 2000), (Pressler, Frederiksen et al. 2006).

Antistofferne bruges til at skelne mellem intermitterende kolonisation (normalt niveau af antistoffer) og kronisk infektion (forhøjet niveau af antistoffer) (Høiby 1977), (Schiotz 1981), (Pedersen 1992), (Pressler 1996), (Skov 2001). I nogle tilfælde kan høje niveauer af antistoffer betinges af såkaldt krydsreaktion over andre ikke skadelige bakterier. I sådanne tilfælde udføres absorptionsforsøg mhp bestemmelse af det reelle antistofniveau.

Prøvemateriale:

Sputum-producerende patienter afleverer ekspektorat til dyrkning. Hos ikke-sputum producerende patienter foretages larynxug (sugning af sekret fra svælget med lille sugeslange via næsen) til ophentning af egnet materiale. Denne metode har været rutine i Danmark siden CF centrets start i 1968, og har en sensitivitet på 89 % og en specificitet på 94 % i forhold til BAL (Avital, Uwyyed et al. 1995). Alle prøver mikroskoperes for at identificere prøver, hvor materialet udelukkende stammer fra øvre luftveje (pladeepithelceller) og prøver, der indeholder sekret fra nedre luftveje (cylinderepithelceller, leukocytter og mucus) (Høiby and Frederiksen 2000). Når bakterier er både set i mikroskopi i materiale fra nedre luftveje og dyrket frem behandles disse uanset om patienten har symptomer eller ej. Dog dette afviges ved fund af gram negative bakterier som ikke er en del af normal flora i svælget hvor dyrkning alene er nok til at behandling påbegyndes.

Symptomatiske patienter behandles uanset prøvens kvalitet.

Der er udarbejdet et internationalt konsensus dokument i EuroCareCF regi (manuskript under udarbejdelse) med definition af en såkaldt akut klinisk forværring - en exacerbation, som skal udløse antibiotisk behandling. Denne definition vil kunne bruges i fremtidige forskningsprojekter, hvor behandlingsresultater skal evalueres. Kombinationen af Rabins (Rabin, Butler et al. 2004) og Fuchs definitioner (Fuchs, Borowitz et al. 1994) anbefales: Forekomst af to af de seks følgende symptomer betragtes som en exacerbation og skal medføre intensivering af behandling:

1. ændring i sekrets mængde og/eller farve;
2. øget hoste;
3. øget træthed, utilpashed eller øget søvnbehov;
4. nedsat appetit eller væggtab;
5. fald i lungefunktionen med > eller = 10 %
6. tiltagende åndenød eller nyttilkomne radiologiske forandringer

Ved høj feber og mistanke om bakteræmi/sepsis (bakterieføremst i blodet) foretages ligeledes bloddyrkning.

Ved vedvarende symptomer trods tilsyneladende relevant behandling bør HRCT scanning og BAL overvejes og behandlingen skiftes fra peroral til intravenøs behandling

Dyrkning og anden mikrobiologisk diagnostik:

Dyrkning og resistensbestemmelse foretages på klinisk mikrobiologisk afdeling RH efter internationale retningslinjer (Doring and Høiby 2004), (Doring, Conway et al. 2000), (Burns, Emerson et al. 1998) - i store træk de retningslinjer, der blev grundlagt og videreudviklet på CF centret på RH (Høiby 1982), (Høiby and Frederiksen 2000).

Ved behov for akut larynxug på lokalt sygehus skal prøven fremsendes til CF centrets mikrobiologiske afdeling for at sikre den optimale behandling af materialet, da man ikke kan forvente, at de lokale mikrobiologiske afdelinger har den tilstrækkelige og nødvendige viden om den meget specielle CF mikrobiologi, hvor særlige og multiple fænotyper af f.eks. *P. aeruginosa* ofte fejlidentificeres.

Dyrkning og resistensbestemmelse for atypiske mykobakterier foretages på Statens Seruminstitut (SSI).

Virusundersøgelser og diagnostik af atypiske luftvejsbakterier foregår på mikrobiologiske afdeling RH efter lokal instruks.

Resistensbestemmelse af skimmelsvampe foretages på SSI, hvor også specielle arter identificeres.

Principper for behandling:

I Danmark har man siden det første CF centers grundlæggelse på RH brugt tidlig aggressiv eradikationsterapi (eradikation = udryddelse eller fjernelse) overfor de bakterier (*S. aureus*, *H. Influenzae*, *S. pneumoniae* o.a.) som kunne behandles med perorale antibiotika. For *P. aeruginosa*'s vedkommende blev samme aggressive behandling indført efter kontrollerede kliniske undersøgelser (Valerius, Koch et al. 1991), (Frederiksen, Koch et al. 1997), ledsaget af 2 editorials (Rabin and Wohl 1997) (Schidlow 1997). Den aggressive strategi er beskrevet i retningslinjer som nu også anvendes i de fleste andre lande (1994), (Doring, Conway et al. 2000), (De Boeck 2000), (Doring and Høiby 2004), (Høiby and Frederiksen 2000). Strategien indebærer, at et positivt fund af bakterier i egnet materiale behandles uanset symptomer. Dette princip bygger på en viden om at lungeskaden opstår som følge af inflammation. Man kan forebygge/mindske lungeskaden ved at behandle bakterieinfektionerne inden den infektionsudløste inflammation bliver så udtalt at patienten får kliniske symptomer og desuden forebygges udvikling af kronisk infektion. Andre bakterier søges behandlet efter samme principper.

Ved kronisk infektion, (persisterende positive dyrkninger gennem 6 måneder, eller kortere tid med stigning i specifikke antistoffer) har CF centret i København siden 1976 anvendt kronisk suppressiv antibiotikabehandling ('maintenance therapy') (Szaff, Høiby et al. 1983), (Pedersen, Jensen et al. 1987), (Jensen, Pedersen et al. 1987), (Frederiksen, Lanng et al. 1996) og som efterhånden er videreudviklet og forbedret, og nu anvendes i forskellige versioner overalt i verden (Doring, Conway et al. 2000), (De Boeck 2000), (Doring and Høiby 2004).

Nogle lande, især England, har anvendt kontinuerlig profylaktisk antibiotisk behandling, specielt mod *S. aureus*, (CFTrust 2002). Et engelsk arbejde, som anvendte flucloxacillin viste en nedsat symptomscore og færre indlæggelsesdage (Weaver, Green et al. 1994), mens

et amerikansk arbejde, som anvendte oralt cefalosporin, fandt en signifikant øget forekomst af *P. aeruginosa* infektioner i profylaksegruppen, (Stutman, Lieberman et al. 2002). I Danmark har princippet om intermitterende antibiotisk profylakse (behandling ved fund af bakterier i nedre luftveje hos asymptomatiske patienter) medført en høj eradikationsrate og lav forekomst af kroniske *S. aureus* infektioner (Szaff and Høiby 1982).

Administrationsvej

Peroral:

Infektioner med *S. aureus* og *H. influenzae* kan ofte behandles peroralt med god effekt. I enkelte tilfælde er der dog vedvarende vækst eller symptomer trods forlænget peroral behandling, hvorfor det kan være nødvendigt at anvende intravenøs behandling.

For de fleste perorale stoffer gælder, at de også findes som mixtur/granulat til de mindre børn, men for nogle stoffer (f.eks. Rimactan) kræves det at CF centret indhenter speciel udleveringstilladelse hos lægemiddelstyrelsen.

På grund af hurtigere udskillelse af betalaktam-antibiotika hos CF patienter gives altid **probenecid** sammen med peroral behandling med disse stoffer. Probenecid hæmmer udskillelsen og sikrer derved højere serumkoncentration i længere tid (Weber, de Groot et al. 1991). Generelt gives desuden højere doser af disse antibiotika til CF patienter end der gives til andre (se antibiotikaliste).

Inhalation:

Inhalerede antibiotika bruges systematisk til danske CF patienter og har været brugt de sidste 20 år (Valerius, Koch et al. 1991), (Jensen, Pedersen et al. 1987). Det samme er tilfældet i England (Hodson, Gallagher et al. 2002) og de sidste 10 år i USA og andre lande (Ramsey, Pepe et al. 1999), (Doring, Conway et al. 2000). Inhalationsbehandling er specielt anvendt til tidlig behandling af *P.aeruginosa* og andre Gram negative bakterier, samt til vedligeholdelsesbehandling ved kroniske infektioner. Fordelen ved inhalationsbehandling er som nævnt ovenfor overvejende høj koncentration i de konduktive luftveje, fravær af systemiske bivirkninger, samt mulighed for kontinuerlig behandling med et stof, som ellers kun kan gives intravenøst.

To stoffer (colimycin og tobramycin) findes i en speciel inhalationsudgave, mens iv-opløsninger af andre stoffer som ceftazidim, meropenem, aztreonam og amphotericin B bruges til inhalation. Specielle præparationer er dog på vej.

For de fleste inhalationsantibiotika gælder, at de er lokalirriterende og derved kan fremkalde bronkokonstriktion (astmalignende reaktion). Dette kan til dels modvirkes med forudgående eller samtidig inhalation af beta-2-agonist (fx Ventoline, Airomir, Terbasmin, Oxis, Serevent).

Der arbejdes i øjeblikket med inhalation af antibiotika i pulverform (ex. ColoBreathe som indeholder colimycin), som til dels vil afhjælpe disse gener, samt gøre inhalationen mere praktisk gennemførlig, da der ikke kræves nebulator-apparat (Westerman, De Boer et al. 2007).

Intravenøs:

I.v. behandling anvendes som ovenfor nævnt ved akutte exacerbationer, behandlingssvigt og svære symptomer. Derudover har det først og fremmest plads i behandlingen af kroniske Gram negative infektioner. Her findes dels ikke tilgængelige perorale stoffer, dels kræves baktericide (bakteriedræbende) koncentrationer i lungerne, hvilket ikke kan opnås med inhalationsantibiotika – specielt ved større lungeskade.

Behandling af de enkelte infektioner

Hæmophilus influenzae

H. influenzae isoleres ofte hos børn med CF, og ses sjældnere i voksenalderen. *H. influenzae* optræder som en del af normalfloraen i svælget hos raske småbørn, hvorfra de kan kolonisere og inficere de nedre luftveje (Høiby and Kilian 1976), (Pressler, Szaff et al. 1984), (Doring and Høiby 2004), (Høiby and Frederiksen 2000). *H. influenzae* er også en vigtig årsag til morbiditeten ved KOL.

Da det langt hyppigst er den non-kapsulære form af bakterien, der inficerer CF patienter (Høiby and Kilian 1976), har der ikke været effekt af HIB-vaccinen på hyppigheden af denne infektion hos CF patienter.

Infektion med *H. influenzae* udvikler sig sjældent til en kronisk infektion (Schjötz and Høiby 1979). Derfor vil 14 dages per oral behandling ofte være tilstrækkeligt til at udrydde bakterien fra de nedre luftveje. Ved persisterende tilstedeværelse af *H. influenzae* i nedre luftveje (≥ 6 måneder eller kortere tid med samtidig, forhøjede antistoffer) og recidiverende symptomer specielt hos små børn, behandles infektionen i længere periode dvs. i 1 - 3 måneder.

Langt de fleste *H. influenzae* er ampicillin følsomme, men der ses dog jævnligt specielt beta-laktamase producerende stammer og også – sjældent - cefuroxim resistens.

Førstevalgs behandling er derfor

pivampicillin eller amoxicillin (husk probenecid)

for resistente stammer skiftes til;

amoxicillin+clavulansyre

cefuroxim

azithromycin (eller clarithromycin)

ciproxin (eller ofloxacin eller moxifloxacin)

Ved behandlingssvigt gives evt. et af ovennævnte i kombination med rifampicin (rifampicin må aldrig give alene pga. hyppig resistensudvikling)

Moraxella catharralis

Meget ofte beta-laktamase producerende, hvorfor førstevalgsbehandling er Amoxicillin+clavulansyre, alternativer, som ved *H. Influenzae* (husk probenecid)

Streptococcus pneumoniae

Mange forskellige kapseltyper forårsager infektion (Doring and Høiby 2004), (Høiby and Frederiksen 2000), (Høiby, Hoff et al. 1976). Penicillin er førstevalg, da kun få stammer har nedsat følsomhed. Ved nedsat følsomhed diskuteres præparatvalg med mikrobiolog – typisk gives 2-stofsbehandling. Der ses aldrig kronisk infektion.

Staphylococcus aureus

S.aureus er en af de vigtigste årsager til lungeinfektion ved CF. Bakterien ses hyppigst hos små børn, men optræder som en af de hyppigste betydende infektioner igennem hele livet (Hoff and Holby 1975), (Schjøtz and Høiby 1979), (Doring and Høiby 2004), (Høiby and Frederiksen 2000). *S .aureus* blev påvist hos 31% af nydiagnosticerede CF patienter ved neonatal screening (Armstrong, Grimwood et al. 1996). Mere end 60% af børnepopulationen og ca. 30% af de voksne har været inficeret med *S.aureus* i følge den seneste Patient Data Rapport (2005) fra den amerikanske CF forening. En undersøgelse i CF Centret viste at 30 % var koloniseret i løbet af et års observationsperiode (Frederiksen, Pressler et al. 2006)

Indførelse af Pulmozyme (DNAse) behandling medførte fald af kolonisering med *S.aureus* til 16% (Frederiksen, Pressler et al. 2006).

S.aureus er hyppigste årsag til akutte symptomer, men er lettere at behandle end f.eks. *P.aeruginosa*, idet den meget sjældent udvikler resistens overfor betalaktam antibiotika og i ringere grad danner biofilm eller bliver kronisk.

Målet med behandling af *S.aureus* er også udryddelse fra nedre luftveje og forhindring af kronisk infektion.

CF Center København har altid anvendt 2-stof behandling af *S aureus* (Szaff and Høiby 1982), (Jensen, Lanng et al. 1990). hvilket har medført, at der modsat udenlandske erfaringer gennem årene har været et meget lille problem med kroniske infektioner (<10% i CF centret på RH). To-stofs behandling har også vist sig at være effektiv i udryddelsen af methicillin resistente *S.aureus* (MRSA) (Macfarlane, Leavy et al. 2007), (Garske, Kidd et al. 2004). Dette behandlingsregime er derfor anbefalet af en europæisk konsensus konference (Doring and Høiby 2004) og af WHO (WHO 1994).MRSA-stammer ses stort set kun i lande hvor denne bakterie er endemisk, og skønnes at skyldes udefrakommende infektion.

Førstevalgsbehandling:

(behandlingsalgoritme se appendix)

- Dicloxacillin* kombineret med fucidin.

Hvis der er resistensproblemer eller bivirkninger ved denne kombination vælges en af følgende kombinationer:

- dicloxacillin kombineret med clindamycin, eller

-
- dicloxacillin kombineret med rifampicin, eller
 - dicloxacillin kombineret med moxifloxacin eller +linezolid.

Ved dicloxacillin allergi eller resistens vælges:

Enten

- clindamycin kombineret med fucidin eller
- azithromycin/ clarithromycin kombineret med rifampicin (efter resistenssvar)

*Til mindre børn udskiftes dicloxacillin med amoxicillin+clavulansyre, da dicloxacillin ikke længere findes som mixtur:

Rifampicin mixtur kan fås, men kræver udleveringstilladelse som fås ved ansøgning til Lægemiddelstyrelsen.

Husk probenecid ved behandling med amoxicillin og dicloxacillin.

Behandlingssvigt eller kronisk infektion.

- Ved fortsat vækst af *S. aureus* ved næste kontrol gives behandling i 14 dage, idet dicloxacillin erstattes med rifampicin eller clindamycin.
- Ved fortsat vækst af *S. aureus* ved den efterfølgende kontrol (2. behandlingssvigt) gives en måneds behandling med en af de sidstnævnte kombinationer efterfulgt af to måneders behandling med dicloxacillin som monoterapi i yderligere to måneder forudsat at *S. aureus* er væk ved den efterfølgende kontrol efter første behandlings måned, så den samlede behandlingstid bliver på tre måneder.
- Hvis der ved den efterfølgende kontrol efter den initiale en måneds behandling fortsat er vækst, kan en af de andre kombinationer anvendes, og behandlingen kan yderligere suppleres med inhalation af TOBI i en måned.
- Intravenøs behandling skal nøje overvejes i en tidlig fase hos børn og unge, idet enten cefuroxim eller vancomycin/teicoplanin anvendes.

Ved samtidig forekomst af andre bakterier f.eks. *Hæmophilus influenzae* kan dicloxacillin erstattes af amoxicillin + clavulansyre eller af cefuroxim-axetil eller af moxifloxacin.

Ved forekomst af meticillinresistente *S. aureus* (MRSA), gives en af de andre kombinationer i en måned og der følges de generelle anbefalinger (lokal behandling, undersøgelse af familiemedlemmer – ihht vejledning fra mikrobiologisk afdeling) mhp udryddelsen af infektionen.

Linezolid bør kun undtagelsesvis gives i mere end tre uger.

For at vurdere om der er tale om behandlingssvigt eller reinfektion med ny stamme, ses på spa-typningsresultaterne (tidligere fagtypningsresultaterne) af *S. aureus*. Gentagen forekomst af samme spa-type antyder kronisk infektion.

For at følge behandlingsrespons måles specifikke antistoffer mod *S.aureus* i patientserum mindst en gang årligt. Stigende anti-*stafyloccoc* antistoffer er tegn på insufficient behandling og udvikling af kronisk infektion (Høiby and Frederiksen 2000), (Strandvik, Hollsing et al. 1990), (Ericsson, Granstrom et al. 1986), (Szaff and Høiby 1982).

Pseudomonas aeruginosa

Blandt patienter uden kronisk *P. aeruginosa* infektion vil 10-20% hvert år lejlighedsvis (intermitterende) blive koloniseret med non-mucoide *P. aeruginosa* stammer (bakterier UDEN beskyttende slimkappe), uden antistofstigning eller med svag stigning indenfor normalområdet (Høiby 1974), (Frederiksen, Koch et al. 1999), (Pressler, Frederiksen et al. 2006). Flere af disse bliver kroniske indenfor et år med samtidigt abnormt antistofniveau (Johansen and Høiby 1992) og i mange tilfælde muterer *P. aeruginosa* i denne periode til mucoid fænotype (bakterier MED beskyttende alginat slimkappe) (Høiby 1974), (Høiby 1974), (Mathee, Ciofu et al. 1999), (Ciofu, Lee et al. 2008), som også kan danne biofilm. Høje og hurtigt stigende antistoffer korrelerer til dårlig prognose (Høiby 1977) (Johansen, Norregaard et al. 2004).

Ved aggressiv eradikationsbehandling af tidlig kolonisation og aggressiv behandling af intermitterende kolonisation kan man som anført i ”Principper for behandling” undgå eller udskyde kronisk infektion og lungeskade i årevis. *P. aeruginosa* behandles altid når de påvises ved dyrkning – uden nødvendigvis påvisning i mikroskopi. Initialt anvendes en kombination af inhaleret colistin og peroral ciprofloxacin, eller inhalation af tobramycin. Begge behandlinger er effektive og bakterien er sjældent modstandsdygtig (resistent). Behandlingsvarigheden er initialt 3 uger.

Behandlingsstrategi på CF Center København:

(se behandlingsalgoritme i appendix)

- **Tidlig og intermitterende *P. aeruginosa*-kolonisering.**
(Egnet til deltagelse i ”zitromax projekt”)
 - *P. aeruginosa* behandles altid, uanset om materialet er fra øvre eller nedre luftveje, og uanset om bakterierne kun er dyrket eller både er set og dyrket
 - Allergiskema gennemgås før antibiotikaordination
 - *P. aeruginosa* behandles primært med en kombination af et inhaleret og et systemisk antibiotikum:
 - **Førstevalgs kombinationsbehandling:**
 - Colistin (Promixin®) inhalation og p.o. ciprofloxacin i 3 uger.
 - Ciprofloxacin kan erstattes med ofloxacin (Tarivid®) ved ledaffektion eller allergisk reaktion
 - **Alternativ behandling**
 - Colistin og ciproxin/ofloxacin erstattes med Tobramycininhalation (Tobi®) som monoterapi (eneste stof) i 3 uger.
 - Ved Ciproxin allergi/ intolerance
 - Uacceptable/uomgængelige colistinbivirkninger
 - Ved ofloxacin-bivirkninger
 - Tobramycininhalation kombineret med ciprofloxacin i en mdr er et diskutabelt alternativ, som kun ordineres efter en konference.
 - Alle tvivlsspørgsmål konfereres
 - Patienter med intermitterende kolonisering bør konfereres mhp. evt. CT-VTI scanning af bihuler og CT af lunger mhp bronkiektasier og andre abnormiteter som mulige lokalisationer for bakterierne.

- **Intensiveret behandling ved behandlingssvigt/tidlig recidiv (tilbagevenden) eller tegn på udvikling af kronisk infektion**

- Fortsat vækst af *P. aeruginosa* under igangværende behandling, eller i positiv dyrkning inden for 6 måneder efter afsluttet behandling.
- Resistens for de givne antibiotika (specielt ciproxin, da to stofs behandling så er umuligt)
- Pseudomonas af mukoid type og eller stigende anti-pseudomonas antistoffer.
 - Stigende antistoffer uden samtidig positiv *P.aeruginosa* dyrkning indikerer skærpet udredning med jagt efter hvor bakterierne befinder sig: Bihuler?, større ansamlinger i lungerne (infiltrater)? Lufttomme lungeområder (atelektaser)?, idet der i så fald overvejes anvendelse af lungeskyl (BAL), CT scanning af bihuler hhv lunger, og samtidig overvejes om anden Gram negativ infektion kan have medført en falsk antistofstigning (krydsreaktion)? etc.
 - Ovenstående konfirmeres ved efterfølgende mikrobiologisk konference.

Ved behandlingssvigt behandlingssvigt/tidlig recidiv (tilbagevenden) eller tegn på udvikling af kronisk infektion:

- Intravenøs behandling i 14 dage (altid Tobramycin i kombination med et beta-lactam antibiotika) og
- Fortsat med inhalationsbehandling med colistin suppleret med per oral quinolon præparat. Denne ”efterbehandling” gives i alt i 3 måneder. Ved ciproxinresistens skiftes fra colistin til TOBI inhalationer som monoterapi i 3 måneder
- Ved tegn på udvikling af kronisk infektion (recidiverende positive dyrkninger under behandling eller inden for 3 måneder efter afsluttet behandling, forhøjede antistoffer og/eller mucoid fænotype) suppleres med Zitromax og evt behandling med mucomyst (stofnavn)(modvirkning af oxidativt stress, eksperimentel behandling). Mucomyst® (acetylcysteine) er en mucolyticum men også et potent antioxidant middel. Der er gennemført få kontrollerede undersøgelser af behandlingseffekten. Data peger på en vis effekt på inflammations grad og klinisk forløb. Doser som har været brugt i disse undersøgelser varierede fra 600mg til 3g per dag. I øjeblikket benyttes denne behandling hos enkelte patienter som viser tegn på udvikling af kronisk *P. aeruginosa* infektion. Dosis er 800 mg x 2 dagligt i form af bruse tabletter.

- **Kronisk *P.aeruginosa* infektion**

Når kriterierne for kronisk *P. aeruginosa* infektion er opfyldt isoleres patienten fra patienter uden kronisk infektion. Man starter på kontinuerlig (vedvarende, fast daglig) behandling med inhalationsantibiotika, som primært er colistin evt. alterneret med TOBI på 1 måneds basis eller evt andre antibiotika (ceftazidim, aztreonam, meropenem) på klinisk indikation eller evt efter konferencebeslutning. Alle patienter tilbydes og anbefales kontinuerlig behandling med peroral azitromycin samt intravenøs antibiotikabehandling hver 3. måned eller evt sjældnere, hvis bakterierne kun ses intermitterende, - dog hver gang der er positiv vækst. Denne behandlingsmåde blev initieret på RH i 1976 (Szaff, Høiby et al. 1983), (Pedersen, Jensen et al. 1987), (Jensen, Pedersen et al. 1987), (Jensen, Pedersen et al. 1987), (Frederiksen, Lanng et al. 1996), (Bisgaard, Pedersen et al. 1997), (Hansen, Pressler et al. 2005) og er løbende blevet

forbedret på baggrund af forskningsresultaterne og har internationalt dannet skole for vedligeholdelsesbehandling (Doring, Conway et al. 2000).

Intravenøse antibiotikakure gives på RH regelmæssigt med 3 måneders interval (dog oftere ved symptomer), mens man i nogle lande kun giver kur ved akutte exacerbationer. De to metoder er testet mod hinanden i et enkelt kontrolleret studie (Elborn, Prescott et al. 2000), hvor man ikke fandt nogen forskel mellem behandlingerne. Her blev gennemsnitligt givet 3 kure/år efter behov ved akut exacerbation mod de 4 regelmæssige med 3 mdr. interval, hvorfor behandlingsintensiteten adskilte sig meget lidt (ca 1 kur pr år) mellem de to patientgrupper, som havde haft infektionen i mange år. *Forskellen består altså udover ca 1 extra kur pr år i at man ikke "belastes" af akut forværring for at få behandling.* Et Cochrane review kunne heller ikke konkludere noget om valg af metode (Breen and Aswani 2001). Imidlertid har resultaterne fra studier med inhalation med tobramycin vist, at der i perioder udenfor antibiotikabehandling sker fald i lungefunktionen sideløbende med aktiv proteolytisk aktivitet i sputum. Af den grund gives på RH daglig inhalation med colistin eller tobramycin (Meyer, Lewandoski et al. 1991), (Goldstein and Doring 1986). Da inhalationsantibiotika ikke når de respiratoriske afsnit af lungerne (Le Brun, de Boer et al. 2002) vil spredning af biofilm til nye områder i de respiratoriske lungeafsnit nødvendiggøre systemisk antibiotikabehandling.

De københavnske retningslinier er således de mest intensive og den mediane overlevelse ved CF Center København, RH har siden 1996 været den højeste i verden (Frederiksen, Lanng et al. 1996), (Stern 1996), og er nu over 50 år.

Antibiotikavalget til intravenøs behandling afhænger af resistenssvar (mikrobiologisk bestemmelse af forskellige specifikke antibiotikas evne til at dræbe/hæmme forskellige specifikke bakterier) – og patienternes evt. allergier overfor antibiotika. Man skal desuden være opmærksom på, at der kan være synergistisk effekt mellem to antibiotika, således at de kan anvendes trods nedsat følsomhed for det ene eller begge stoffer. Da der næsten altid er både mucoide og non-mucoide fænotyper til stede, og de non-mucoide er mest resistente (Ciofu, Fusing et al. 2001), (Ciofu, Riis et al. 2005), (Ciofu, Lee et al. 2008) søger man at vælge en kombinationsbehandling, som er effektiv *in vitro* mod begge fænotyper. Hvis dette ikke er muligt, rettes behandlingen fortrinsvis mod den mucoide fænotype, som er den vigtigste patogen pga. lokaliseringen i de respiratoriske lungeafsnit (Hoffmann, Rasmussen et al. 2005).

Ordination af behandling ved kronisk *P. aeruginosa* infektion er systematisk:

- Før antibiotikaordination gennemgås allergiskema og behovet for nyrefunktionsundersøgelse (EDTA-clearance foretages 1 gang årligt hos patienter i jævnlig aminoglykosid-behandling (tobramycin iv).
- Der behandles med 14 dage varende antibiotikakure hver 3. måned med tilpasning efter sidste resistensmønster (vurderet på prøve indenfor 1 måned fra behandlingsstart).
- Der tilstræbes ALTID kombinationsbehandling – om muligt et betalaktamantibiotikum + et aminoglykosid eller ciprofloxacin for at modvirke yderligere resistensudvikling (Høiby and Frederiksen 2000; Høiby and Koch 2000), (Ciofu 2003),
- Som hovedregel anvendes kombinationsbehandling med antibiotika fra 2 forskellige stofgrupper.

- I tilfælde af infektion med multiresistente stammer vurderes følsomheden på basis af de seneste måneders dyrkninger og ved antibiotikavalg tilstræbes behandling af så mange stammer som muligt med primært sigte på den mucoid fænotype.
- Patienter fortsætter deres inhalationsbehandling, dog tilstræbes der begrænset brug af colistin under indlæggelse på 5063 (afsnit for patienter med kronisk multiresistent *P. aeruginosa*, pga risiko for spredning af colistinresistente stammer, men colistin er tilladt hvis patienten er hjemme eller hvis patientens tilstand er dårlig og behandling findes indiceret (man tilstræber at patienten behandles på en enestue). TOBI må ikke inhaleres under samtidig behandling med intravenøs aminoglycosid (risiko for akkumulering og forhøjede serum værdier af aminoglycosid og derved risiko for skade på nyrer og hørelse).
- De fire hoved-grupper af antibiotika med virkning på *P. aeruginosa* er β -laktam antibiotika, aminoglykosider, quinoloner og colistin.
De allerfleste patienter behandles med kombination af β -laktam antibiotika og tobramycin iv. Der kan suppleres med et peroralt quinolonpræparat for at få bedre antibiotikadækning ved forekomst af multiresistente stammer.
- Kombinationsbehandling anvendes af 2 årsager; 1) synergisme, 2) for at hindre resistens-udvikling
- Imellem i.v.-kure gives kontinuerlig behandling med inhalations-antibiotika, og ofte også peroral behandling med quinoloner. Beslutning om at supplere med quinoloner bygger på vurdering af behandlingseffekt under kur og lungefunktionsfald imellem behandlinger. Mange voksne patienter med betydelig reduceret lungefunktion vil få tilbudt quinolon behandling kontinuerlig eller i perioder afhængig af resistens forhold.
- Nyrefunktionen vurderes årligt (EDTA clearance) og ved nedsat nyrefunktion undgås så vidt muligt systemisk brug af aminoglykosider (det er tilladt at bruge dem som inhalation) og andre antibiotika dosis-reduceres ihht RH's vejledning til antibiotika dosering ved nedsat nyrefunktion ((Moser, Elung-Jensen et al. 2008).

Antibiotikadosering ved inhalationsbehandling og peroral behandling:

- **Colistin/ (colimycin)**
 - Colistin (**Promixin®**) til inhalationsbrug doseres som 3 mio IE x 2 dgl.
Findes som pulver; til 1 mill IE tilsættes først ½ ml steril vand derefter 1 ml isotonisk NaCl; skal helst blandes umiddelbart før brug. Inhaleres via forstøverapparat.
 - Findes også som pulver til inhalation (**Colobreath®**), men dette er forsøgsmedicin. Kan fås efter indhentet tilladelse fra Lægemiddelstyrelsen. En kapsel indeholder 1 mill IE, der anbefales brug af 1 kapsel 2 x dagligt. Da undersøgelse af effektiviteten af denne behandling ikke er afsluttet skal patienter, som tilbydes denne behandling monitoreres meget nøje mhp. behandlingseffekten og skiftes til den konventionelle behandling, såfremt der konstateres behandlingssvigt.
 - Dosering er uafhængig af alder
 - Bivirkninger: let bronkokonstriktion, der kan modvirkes ved enten forinden at inhalere ventoline/terbasmin/oxis/serevent eller ved samtidig inhalation af ventoline, som gerne må tilsættes colistinopløsning)
- **TOBI® (Tobramycin)**
 - Tobramycin til inhalationsbrug doseres som 300 mg x 2 dgl.

Findes færdigblandet i ampuller, og inhaleres via forstøverapparat

- Dosering er uafhængig af alder
- TOBI er godkendt til alternerende behandling (4 ugers inhalation/ 4 ugers pause).

Under pausen skal colistin inhaleres.

- Behandling i 3 måneder og længere har været brugt uden nogen bivirkninger og kan komme på tale i forbindelse med behandling af tidlig, intermitterende infektion hvor colistin behandling ikke er muligt (se ovenfor) eller hos kronisk inficerede patienter med colistinintolerans eller under længere udenlandsrejser.

TOBI må gerne inhaleres under indlæggelse, dog ikke samtidigt med intravenøs behandling med aminoglycosid pga. risiko for forhøjede serumværdier og deraf følgende oto- og nefrotoxicitet (skade på hørelse og nyrer).

- Bivirkninger: evt. stemmeforandringer, sjældent tinnitus, meget sjældent nyrepåvirkning.
- Hos patienter med nedsat nyrefunktion i behandling med andre nyretoksiske stoffer (typisk patienter i Sandimmun®-behandling og alle lungetransplanterede patienter) skal tobramycin dal-værdi måles efter 1 uges behandling for at sikre sig mod toksiske koncentrationer. For høje værdier har været set hos en respiratorbehandlet patient med hørenedsættelse og nyrepåvirkning til følge.

- **Ciproxin® (ciprofloxacin)**

- Dosering: 25-30 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser, max dosis 750 mg x 2 dgl.. Se i øvrigt doseringsskema i antibiotika-instruks.

Til småbørn kan mikstur anvendes (tilladelse til udlevering forefindes i ambulatoriet, kan bestilles via patientens eget apotek eller RH apotek fra Tyskland).

- Bivirkninger: hyppigste er fotosensibilisering. Patienterne skal gøres opmærksomme på dette, og opfordres til dels at beskytte øjnene mod direkte sol (solbriller), dels anvende solcreme med højt faktor-tal (bevillingsskrivelse til dækning af udgifter udleveres).

Ofte: ledsmerter; optræder disse, kan man ofte med godt resultat skifte til Tarivid® (ofloxacin).

Endvidere kan ses let til moderat kvalme, abdominalsmerter og flatulens (øget tarmluft).

- **Tarivid® (Ofloxacin)**

- Dosis 15mg/kg/døgn fordelt på 2 doser, max dosis 400mg x 2. Mixtur findes ikke.

- Bivirkninger: se ciproxin og antibiotika-instruksen

- **Zitromax® (azithromycin)** er vist at have en gavnlig effekt på forløb af kronisk *P. aeruginosa* infektion hos CF patienter. Virkningsmekanismer er ikke helt afklaret men det er vist at der sker en hæmning af produktionen af den mukoide substans og toxiner (Quorum sensing hæmning) og der er tegn på, at makrolider (den gruppe af stoffer Zitromax tilhører) har en vis antiinflammatorisk effekt.

Anbefales til alle kronisk inficerede patienter.

- Dosis 5mg/kg/dag som en enkelt daglig dosis. Ved brug af tabletter gives 250 mg *hver anden dag ved vægt under 40 kg* og 250 mg daglig ved vægt over 40 kg.
- Bivirkninger: mavetarm-kanalen (diarre, mavesmerter), sjældent udslet. Enkelte har klaget over tinnitus.

Iv. antibiotika og inhalationsantibiotika i øvrigt ved *P. aeruginosa*: se antibiotika-instruksen

Følgende stoffer er velegnede
piperacillin+tazobactam
ceftazidim
aztreonam*
meropenem
tienam
tobramycin
ciprofloxacin
colistin*

* er pt. ikke på det danske marked til i.v. brug, men kan bestilles hjem efter indhentning af tilladelse fra lægemiddelstyrelsen.

Til inhalationsbehandling anvendes enten colistin (Promixin) eller tobramycin (TOBI), evt. alternerende. Ceftazidim-inhalationer bruges af enkelte patienter og Aztreonam er under afprøvning som et led i et internationalt multicenter studie. På grund af risiko for nyretoxicitet skal man være ekstra opmærksom på serumværdier samt symptomer ved samtidig indgift af TOBI og intravenøs tobramycin.

Burkholderia cepacia complex

Disse bakteriearter udgør en stor udfordring for den behandlende CF læge og mikrobiolog. Symptomerne spænder vidt fra stort set symptomfrie infektioner til det hastigt fatale ”cepacia syndrom” med svær lungeinflammation og sepsis (bakterier i blodet). Spektret er til dels afhængig af arten, idet nogle er mere virulente end andre, men selv hos patienter, som har været stort set symptomfri i længere tid, kan infektionen pludselige være ukontrollabel. Hovedformålet med behandling er derfor – om muligt – at eradikere infektionen så snart den opdages, selv om dette kan være vanskeligt. Derfor påbegyndes straks ved første dyrkning (uanset mikroskopi):

- i.v. behandling efter resistens, efterfulgt af 3 måneders inhalation af ceftazidim kombineret med peroral sulfotrim behandling i høj dosis svarende til det man ville bruge i behandling af pneumocyster (Sulfamethoxazol 100mg/kg/døgn + Trimetoprim 20 mg/kg/døgn fordelt på 4 doser).

Herunder og -efter *observeres og isoleres i alt i 6 mdr.* med dyrkninger og måling af præcipitiner. Hvis infektionen bliver kronisk er behandlingen stort set som ved kronisk *P. aeruginosa* infektion, blot besværliggjort af disse bakteriers både medfødte og senere

erhvervede resistens, samt et typisk mere aggressivt forløb af infektionen. Desuden gives kronisk suppressiv behandling med peroral doxycyklin 100 mg dgl.

Burkholderia er ”født” resistent overfor colimycin, hvorfor Promixin ikke er anvendelig. Tobramycin har oftest kun synergistisk effekt og kan derfor ikke anvendes som monoterapi. Ceftazidim kan anvendes som inhalation specielt til langtidsbehandling og har vist sig virksomt også på trods af *in vitro* resistens [erfaring, ingen litteratur].

Peroralt tilgængelige stoffer som tetracyclin, sulfamethoxazol/trimethoprim og kloramfenikol er ofte anvendelige, men med høj bivirkningsprofil. (ingen bivirkninger registreret efter meget langvarig brug (egne erfaringer, + NACCF konference vedrørende kloramfenikol (A. Smyth, England)). Behandlingen af Burkholderia bliver derfor ofte begrænset til intravenøs antibiotika, specielt i forbindelse med eradikationsforsøgene.

Antibiotikavalget er oftest stærkt begrænset af resistensmønsteret, men for en ny erhvervet infektion vil der ofte være flere stoffer at vælge imellem, og her anvendes, som ved *P.aeruginosa*, helst to stoffer:

- ceftazidim
- meropenem

evt. kombineret med (også ved nedsat følsomhed i håb om synergistisk effekt)

- tobramycin
- amikacin
- ciprofloxacin
- sulfotrim
- kloramfenikol

Immunsupprimerende behandling med peroral steroid samt cyclosporin har været anvendt i CF Center København og har hos nogle patienter klinisk effekt ved hæmning af inflammationen (Moser, Pressler et al. 1996)

Achromobacter xylosoxidans

Antallet af publikationer om infektioner med *Achromobacter xylosoxidans* er få (Høiby and Pressler 2006). Erfaringerne i CF Center København er, at forløbet af kronisk infektion med udvikling af mange antistoffer kan føre til hurtigt fald i lungefunktionen (Ronne Hansen, Pressler et al. 2006). Infektionen behandles derfor efter samme retningslinjer som *P. aeruginosa* infektionen.

Achromobacter xylosoxidans er vanskeligere at eradikere end *P. aeruginosa* (Ronne Hansen, Pressler et al. 2006) Kombinationsbehandling med colimycin inhalation og peroral amoxicillin+clavulansyre kan anvendes, men har dårlige resultater mht. at undgå kronisk kolonisation. Ved CF Center København er colistin inhalation + amoxicillin med Clavulansyre po. i 3 uger første valgs behandling. Ved fornyet vækst gives en 14 dages iv behandling efterfulgt af 3 mdr inhalationsbehandling med ceftazidim i kombination med peroral sulfotrim i høje doser (som ved Burkholderia). Herefter *observation og isolation som ved Burkholderia* med dyrkninger og måling af præcipitiner.

Achromobacter xylosoxidans er ofte – eller bliver hurtigt – multiresistent. Kan dog ofte initialt behandles med iv:

- piperacillin+tazobactam
- meropenem
- ceftazidim

i kombination med

- tobramycin iv
- sulfotrim po
- kloramfenikol p.o

eller inhalation med

- colimycin
- ceftazidim

Hvis infektionen bliver kronisk er behandlingen stort set som ved kronisk *P. aeruginosa* infektion, blot besværliggjort af disse bakteriers både medfødte og senere erhvervede resistens, samt et typisk mere aggressivt forløb af infektionen.

Inhalationsbehandling med ceftazidim fortsættes også ved in vitro resistens da det erfaringsmæssigt har god klinisk effekt.

Pandoraea apista

P. apista er en Gram negativ stav, som efter kronisk infektion hos en gruppe patienter ved CF Center København medførte et alvorligt forløb. Spredning af bakterien skete på en vinterlejr eller under indlæggelse.

P. apista er resistent overfor de fleste antibiotika. Den er følsom for tetracyclin og sulfametoxazole (+/- trimethoprim) og intermediær følsom for ceftriaxon, ceftazidim, meropenem og tienamycin.

Patienterne er blevet behandlet med doxycyclin, højdosis sulfametoxazole med trimethoprim og ceftazidiminhalationer. Når det er muligt gives iv kure med antibiotika, som bakterien er følsom for (erfaring fra CF Center København).

Stenotrophomonas maltophilia

Forløbet ved denne infektion synes indtil videre at være mildere end *A. xylosoxidans*, men en del patienter udvikler antistoffer under kronisk infektion (Frederiksen, Høiby et al. 1995). Hvis behandling er klinisk indiceret hos kronisk inficerede patienter med forhøjet antistofniveau følges retningslinjerne som ved kronisk *P. aeruginosa* infektion. Antibiotikavalg beror på resistensbestemmelse og aftales ved den mikrobiologiske konference. Resistensudvikling opstår meget hurtigt mod mange antibiotika samtidigt. De bedste antibiotika er ofte sulfonamid + trimetroprim, ceftazidim og aztreonam kombineret med amoxicillin + clavulansyre eller med ticarcillin + clavulansyre (skal skaffes fra udlandet), da der er udtalt synergisme mellem aztreonam og clavulansyre mod *S. maltophilia*.

Empirisk behandling før dyrkningsvar

I nogle tilfælde vil patienterne have symptomer, som kræver antibiotikabehandling før et dyrknings- eller mikroskopisvar foreligger

I sådanne tilfælde anbefales følgende:

Børn og voksne uden kronisk *P. aeruginosa* infektion.

Peroralt: Amoxicillin med clavulansyre, dækker *H. influenzae* og ved kombination med fucidin også *S. aureus*. Ved penicillinallergi eller tidligere behandlingssvigt kan Rifampicin + Clarithromycin anvendes (rifampicin bruges ikke som monoterapi pga hurtig resistensudvikling).

Ved dårlig almentilstand gives cefuroxim i.v. (zinacef)

Børn og voksne med hyppig/kronisk *P. aeruginosa* infektion:

Peroral: ciproxin tabl + inhalation TOBI

i.v.: beta-lactam antibiotikum + tobramycin (efter sidste dyrkningsvar, og afhængigt af evt. allergier)

Patienter med *Burkholderia cepacia*:

behandles i.v. med samme stof som ved sidste behandling, evt. suppleret med stafylokok middel

Når mikroskopi-, dyrknings- og resistenssvar foreligger justeres behandlingen.

Antibiotikadosering til patienter med cystisk fibrose og anden lungesygdom

1. **generelle principper**
2. **intravenøs behandling**
3. **peroral behandling**
4. **inhalationsbehandling**

Generelle principper:

- **Antibiotikakombinationer:** kombinationsterapi kan i nogen tilfælde give et betydeligt mere effektivt bakteriedrab end enkeltstofbehandling (synergisme) og i andre tilfælde forhindre resistensudvikling. Aminoglykosid kan kombineres med alle andre antibiotika (fraset bakteriostatisk stoffer). Aztreonam kan kombineres med ceftazidim, meropenem og tienam. Synergisme kan undersøges.
- **Antibiotikakombinationer der skal undgås:** klinisk betydende antagonisme mellem bakteriostatisk og baktericide antibiotika er kun dokumenteret i få tilfælde.
- Den eneste antagonisme der p.t. betragtes som betydende og som derfor bør undgås er **vibramycin kombineret** med ciproxin, tarivid, penicilliner (inkl. piperacillin), cefalosporiner, aztreonam, aminoglykosider og tienam.

- En anden uhensigtsmæssig interaktion optræder ved **meropenem kombineret med andre betalaktamantibiotika** (undtagen aztreonam). Meropenem og andre carbapenemer virker kraftigt inducerende på dannelsen af β -lactamaser, som ganske vist ikke nedbryder carbapenemerne, men som kan medføre resistens eller nedsat følsomhed over for de øvrige β -lactamantibiotika.
- **Dosering af antibiotika:** standarddoser for voksne er beregnet for patienter der vejer 60-70 kg. Hos fede patienter (BMI ≥ 30 for voksne) beregnes idealvægten sv.t. patientens højde (50%-percentilen for vægt-højde relationen). Idealvægten plus 40% af patientens resterende vægt (overvægten) bruges som patientens doseringsvægt. Ved højere eller lavere vægt end 60-70 kg uden adipositas doseres proportionalt med legemsvægten med mindre andet er angivet.
- **Dosering ved nedsat nyrefunktion:** grundprincippet er at bevare størrelsen af enkeltdosis for at fastholde penetrationen til det infektiøse fokus. Dosisreduktion foretages ved at øge intervallet mellem doserne jf. (Moser, Elung-Jensen et al. 2008).
- **Koncentrationsbestemmelser af antibiotika i serum:** sikrer at toksiske niveauer og akkumulation undgås (dalværdier = vurderes på blodprøve taget inden næste dosering), og at sikre tilstrækkeligt højt terapeutisk niveau (peak-koncentration en halv time efter afsluttet i.v.-indgift). Foretages altid ved behandling med aminoglykosider. Kan også bruges ved behandling med andre antibiotika – specielt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Aftales med mikrobiologisk afdeling.

Intravenøs antibiotikadosering:

Grundprincipper for intravenøs kur :

- *P.aeruginosa* bør om muligt behandles med to stoffer.
- Vibramycin bør normalt seponeres under iv-kur, men kan i en række tilfælde godt fortsætte f.eks. når det bakteriostatisk stof ikke har effekt på den bakterie som det baktericide stof bekæmper eller når flere bakterier skal dækkes
- 14 dages behandling

Amikacin (Biklin®; aminoglykosid)

Dosis:

Voksne med eller uden CF: 15 mg/kg/døgn fordelt på 1-2 doser (kreatininclearance ≥ 60 ml/min)

Børn med eller uden CF: 20 mg/kg/døgn fordelt på 1-2 doser (børn > 4 uger)

Forsigtighed: reduceret dosis (2. og 3. døgndosis) ved nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 60 ml/min). Første døgndosis gives i normal dosis. Ved kreatininclearance på 20-60 ml/min gives halv dosis og ved kreatininclearance < 20 ml/min skal stoffet ikke gives. Kreatinin og dalværdier monitoreres min. hver 3. dag. Efter 3. dag styres dosis af dalværdierne. Ved serum-dalværdi på 1-2 μ g/ml gives halv dosis, og ved serum-dalværdi > 2 μ g/ml pauseres.

Aztreonam (Azactam®; monobactam)

Dosis:

CF-patienter: 150-200 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser.

Ikke-CF (børn og voksne): 100-150 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser

Forsigtighed: påvirker ikke nyrerne og

- ved kreatininclearance > 30 ml/min. gives fuld dosis.

-
- ved kreatininclearance 10-30 ml/min. forlænges doseringsintervallet til 12-24 timer.
 - ved kreatininclearance < 10 ml/min. forlænges doseringsintervallet til 24-48 timer.
- Ideel dalværdi kendes ikke

Ceftazidim (Fortum®; cefalosporin)

Dosis:

CF: 150 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser. Dosis kan øges til 200 mg/kg/døgn ved nedsat følsomhed eller hvis der kun er mulighed for monoterapi.

Børn og voksne uden CF: 100-150 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser (maks. 2 g x 3).

Forsigtighed: reduceret dosis ved nedsat nyrefunktion da det udskilles helt overvejende gennem nyrene (nefrotoksiske bivirkninger er ikke beskrevet). Kramper og andre neurologiske bivirkninger er set ved nedsat nyrefunktion. Retningslinier for voksne med eller uden CF:

- ved kreatininclearance 31-50 ml/min.: 1 g x 2 i døgnet,
- ved 16-30 ml/min.: 1 g x 1 i døgnet,
- ved 6-15 ml/min.: 500 mg x 1 i døgnet.
- ved kreatininclearance < 5 ml/min.: 500 mg hvert andet døgn.

Ceftazidimdaltværdi ønskes < 40 µg/ml. Måles ved påvirket nyrefunktion

Colistin (Colimycin®).

Dosis:

- maks. døgndosis: 6 mio. IE (kan undtagelsesvist overskrides).

Dag 1: 2 mio IE x 1 døgn

Dag 2: 4 mio IE x 1 døgn

Dag 3: 6 mio IE x 1 døgn

Colistin doseres x 1 da den baktericide effekt er relateret til peak-koncentrationen og varighed af høj koncentration. Et mg colistin sv.t. 30.000 IE (1 mio IE sv.t. 33,3 mg colistin).

Kontraindikationer: allergi, nedsat nyrefunktion, graviditet er en relativ kontraindikation pga. manglende erfaring. Colistin kan dog være eneste mulighed, og stoffet er ikke teratogent i dyreforsøg. Anvendelse hos gravide er en konferencebeslutning. Udskilles i modermælk.

Bivirkninger: intermitterende proteinuri og evt. nyretoksicitet hos ca. 20% af patienterne (reversibel), reversible neurologiske manifestationer hos ca. 7% af patienterne i form af orale og periorale paræstesier, hovedpine, svimmelhed og nedsat kraft i benene (reversibelt). Symptomerne er typisk milde til moderate og svinder ofte under videre behandling allergiske reaktioner (ca. 2%), histaminfrigørelse hvis colistinopløsningen henstår før brug og hvis det gives for hurtigt (flushing, hudkløe, hovedpine, takykardi og evt. hypotension). Bør altid anvendes som friskt tilberedt opløsning.

Interaktioner: indgift af andre potentielt nefrotoksiske stoffer (cyclosporin, cefalosporin) øger risikoen for nefrotoksicitet. Colistin forstærker virkningen af neuromuskulære blokkere, hvorfor der skal udvises forsigtighed ved anvendelse af disse stoffer i forbindelse med anæstesi. Endvidere forsigtighed ved myastenia gravis. Colistins neuromuskulære blokade kan endvidere forstærkes af aminoglykosider. Der er ingen antagonisme med tobramycin

Imipenem (Tienam®; carbapenem med cilastatin (enzym der hæmmer nedbrydning af imipenem i nyretubuli))

Dosis:

CF-patienter (børn og voksne): 75 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser.

Børn uden CF: 50-(75) mg/kg/døgn fordelt på 4 doser. Voksne uden CF: maks. 1 g x 4.

Forsigtighed: dosisreduktion ved nedsat nyrefunktion (udskilles gennem nyrerne):

- kreatininclearance 40-70 ml/min.: 1500-2000 mg imipenem i døgnet (eller 37,5-50% af vanlig dosis) fordelt på 3 doser
- kreatininclearance 20-40 ml/min.: 1000-1500 mg imipenem i døgnet (eller 25-37,5% af vanlig dosis) fordelt på 2-3 doser
- kreatininclearance 5-20 ml/min.: 500-1000 mg imipenem i døgnet (eller 12,5-25% af vanlig dosis) på 2 doser
- kontraindiceret ved kreatininclearance < 5 ml/min.

Forsigtighed ved allergi mod penicillin eller cefalosporin pga. krydsallergi. Provokation før behandling anbefales. Forsigtighed ved patienter, som har haft kramper, eller som har neurologiske sygdomme, der disponerer til kramper. Nyrefunktionen bør kontrolleres under behandlingen. Giver hyppigt kvalme, opkastning og diarré. I sjældne tilfælde forekommer hallucinationer.

Meropenem (Meronem®; carbapenem)

Dosis:

Med eller uden CF: 120 mg/kg/døgn (maks. 2 g x 3).

Forsigtighed: ved nedsat nyrefunktion. Dosisreduktion med eller uden CF

- ved kreatininclearance 26-50 ml/min. gives 500 mg 2 gange i døgnet (*ved alvorlige infektioner og CF* kan dosis øges til 2 g x 2 i døgnet).
- ved kreatininclearance 10-25 ml/min. gives 250 mg 2 gange i døgnet (*ved alvorlige infektioner og CF*) kan dosis øges til 1 g x 2 i døgnet).
- ved kreatininclearance under 10 ml/min. gives 250 mg én gang i døgnet (*ved alvorlige infektioner og CF*) kan dosis øges til 1 g x 1 i døgnet).

ALAT og bilirubin bør følges ved nedsat leverfunktion. Meropenem dalværdi ønskes < 2.5 µg/ml. Dalværdier måles kun ved påvirket nyrefunktion

Piperacillin med tazobactam (Tazocin®; penicillin med betalactamasehæmmer):

Dosis:

CF-patient (børn og voksne): 300 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser.

Voksen uden CF: 4 g x 3 (evt. 4 g x 4). Børn over 40 kg doseres som voksne. Børn uden CF under 40 kg: 200-300 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser

Skal altid kombineres med probenecid. Voksne 250 mg x 3-4 p.o. Børn (der kan tage tabletter) 10-20 mg/kg på 2-4 doser.

Forsigtighed: Ved nedsat kreatininclearance: se skema nedenfor med ”doseringsintervaller ved nedsat nyrefunktion”. Udslæt og ”drug fever” optræder hyppigere hos CF-patienter end hos andre patienter. Høje doser sænker krampetærsklen specielt hos patienter med nedsat nyrefunktion

Tobramycin (Nebcina®; aminoglykosid)

Dosis:

CF-patient (4-)10 mg/kg/døgn i en dosis (barn eller voksen). Se patientens tidligere dosering og tilhørende dal- og peakværdier ved forrige kur.

Ikke-CF-patienter 4 mg/kg/døgn i en dosis. Børn uden CF: 5-6 mg/kg/døgn i en dosis. Præmature og spædbørn 3-5 mg/kg/døgn

Forsigtighed: ved nyrepåvirkning bør dosis nedsættes. CF-patienter skal have målt EDTA-clearance en gang årligt. Nyrefunktion og serumkoncentration kontrolleres på kurens 3. og 10. dag. Ved påvirket nyrefunktion måles to gange ugentligt. Fortløbende dosering efter serumværdier: Ved serum-dalværdi < 1.0 µg/ml gives fuld dosis. Ved serum-dalværdi på 1-2 µg/ml gives halv dosis, og ved serum-dalværdi > 2 µg/ml pauseres. Peakværdi skal være > 20 µg/ml for at give sufficient bakteriedrab. Dosis reduceres når peakværdi er >40 µg/ml. Samtidig behandling med ciclosporin er kontraindiceret.

Teichoplanin

Virkningsspektrum: Gram positive kokker, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, Streptococci.

Dosis: 6 mg / kg / døgn x 1 (max 400 mg). Første 2 doser gives med 12 timers interval.

Administration: Iv eller im

Ved nedsat nyrefunktion: Gives normal dosis indtil 4 dag herefter, hvis kreatininclearance er 40 - 60ml/min, gives 50% af normal dosis dagligt, hvis kreatininclearance er < 40ml/min, gives 1/3 af normal dosis og der tages dagligt nyretal og peak værdier.

Interaktioner: Teicoplanin kan gives med aminoglycosider og nefrotoxicitet er mindre hyppigt end ved kombinationer med vancomycin og aminoglycosider

Synergi kan forventes med imipenem og aminoglycosider.

Ticarcillin (Timentin®) tilladelsespræparat.

Virkningsspektrum: Dækker udover *S. aureus* også *E. Coli*, *P. aeruginosa* m.fl.

Dosis: Voksne (> 60kg): 3.1 g (3 g ticarcillin og 100 mg clavulansyre) x 4-6 dagligt iv
Børn (> 3mdr): 200-300 mg/kg/døgn fordelt på 4-6 doser

Peroral antibiotikadosering:

Grundprincipper for peroral kur :

- 14 dages behandling

Amoxicillin: Flemoxin®, Imacillin®

Spektrum: hæmophilus, pneumokokker, streptokokker, neisseria

Dosis: 50 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser, max dosis 750 mg x 3.

Interaktioner: ingen væsentlige. Samtidig probenecid øger plasmakoncentrationen

Bivirkninger: diarre, kvalme, allergiske reaktioner, "ampicillin-rash" der optræder ca. 14 dage efter påbegyndt behandling. "Ampicillin-rash" kontraindicerer ikke fornyet behandling med ampicillin eller andre penicilliner

Forsigtighed: patienter med mononucleose vil oftest udvikle eksantem

Graviditet og amning: kan anvendes

Amoxicillin med clavulansyre: Spektramox®, Bioclavid®

Spektrum: hæmophilus, pneumokokker, streptokokker moraxella, neisseria, stafylokokker

Dosis: 50 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser; max 750 mg x 3 eller 1000 mg x 2.

Interaktioner: samtidig allopurinol kan øge risikoen for allergiske hudreaktioner. Samtidig probenecid øger plasmakoncentrationen

Bivirkninger: diarre, kvalme, allergiske reaktioner

Forsigtighed: patienter med mononucleose vil oftest udvikle eksantem

Graviditet og amning: kan benyttes

Azithromycin Zitromax®

Spektrum: pneumokokker, streptokokker, stafylokokker, hæmophilus, mycoplasma, moraxella og legionella, samt langtidsbehandling ved behandlingssvigt/tidlig recidiv eller kronisk *P.aeruginosa* infektion.

Dosis: 5 mg/kg/døgn dog 10 mg /kg første dag i en enkelt dosis; max 500 mg x 1, dog 250 mg x 1 ved langtidsbehandling.

NB: langtidsbehandling (> 14 dage, oftest månedsvis) ved behandlingssvigt/tidlig recidiv af og kronisk *P.aeruginosa* infektion er doseringen: 5mg/kg/dag som en enkelt daglig dosis. Ved brug af tabletter gives 250 mg *hver anden dag ved vægt under 40 kg* og 250 mg daglig ved vægt over 40 kg.

Interaktioner Absorptionen af azithromycin hæmmes ved samtidig indgift af antacida. Azithromycin kan øge koncentrationen af lovastatin (kombinationen b r undgås) og ciclosporin, pimozid og muligvis digoxin.

Bivirkninger: Kvalme, opkastning, abdominalsmerter, diarré, forhøjede levertransaminaser, tinnitus

Graviditet og amning: Bør ikke anvendes, utilstrækkelige data.

Cefuroxim: Zinnat®

Spektrum: hæmophilus, neisseria, stafylokokker (ej meticillinresistente), streptokokker, pneumokokker, moraxella, E. coli, klebsiella, acinetobacter

Dosis: 25-30 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser; max 750 mg x 2. B r indgives umiddelbart efter et måltid, da absorptionen herved øges.

Interaktioner: Den gennemsnitlige plasmakoncentration kan øges med ca. 30% ved samtidig indgift af probenecid. Samtidig indgift af antacida og syresekretionsneds ttende midler hæmmer absorptionen.

Bivirkninger: Allergiske reaktioner. Dyspeptiske gener i form af kvalme, diarré og analkl  ses af og til.

Forsigtighed: dosisreduktion ved nedsat nyrefunktion. Forsigtighed ved allergi overfor penicillin eller andre betalactamantibiotika.

Graviditet og amning: kan anvendes.

Ciprofloxacin: Ciproxin®

Spektrum: pseudomonas, hæmophilus, neisseria, moraxella, mykobakterier og legionella.

Nedsat effekt (resistens) hos stafylokokker, enterokokker, pneumokokker og mycoplasma.

Dosis: CF-patienter: 25-30 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser. Patienter uden CF: 20 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser. Max 750 mg x 2. Oral suspension kan skaffes fra Hamburg via H:S Apoteket. Tilladelse til brug haves i afsnit 5003.

Interaktioner: hæmmer teophyllaminmetabolisme. Må ikke kombineres med Vibramycin. Jernpræparater hæmmer absorptionen af ciproxin og kombinationen bør undgås (pauser med jern) **Bivirkninger:** fotosensibilisering, arthralgier, mavesmerter, diarre (kan give overvækst af *Cl. difficile*), kvalme, udslæt, smags- og lugtændringer, svimmelhed, hovedpine, sænket krampetærskel, tendinitis, perifer neuropati, forbigående stigning i leverenzymmer.

Forsigtighed: epilepsi og soleksposition (højfaktor solcreme dvs. \geq faktor 20). Udgifter til solcreme dækkes af socialforvaltning (brev udleveres i ambulatorium)

Graviditet og amning: Må ikke anvendes

Clarithromycin: Klacid®

Spektrum: som erythromycin inkl. mycobakterier

Dosis: 15-30 mg/kg/døgn på 1-2 doser, max 500 mg x 2.

Interaktioner: hæmmer metabolisme (CYP3A) med følgende øget effekt og toksicitet af peroral AK-behandling (warfarin etc., mål INR), carbamazepin, teofyllamin, ergotamin, terfenadin (antihistaminer), pimozid (Orap®) m.fl. Sandimmun koncentration bør kontrolleres.

Bivirkninger: diarre, kvalme, mavesmerter (gastrointestinale bivirkninger langt mindre udtalte end for erythromycin), smagsforstyrrelser (metalagtig, bitter), hovedpine, leverpåvirkning (sjældent).

Forsigtighed: Dosisreduktion ved nyre- (< 25 ml/min) og leversygdom. Hypokaliæmi. Se også interaktioner.

Graviditet og amning: bør ikke benyttes pga. manglende erfaring. Brug evt. Erythromycin.

Clindamycin: Dalacin®

Spektrum: stafylokokker, hæmolytiske streptokokker.

Dosis: 30 (40) mg/kg/døgn fordelt på 2-3 doser. Max 600 mg x 3.

Interaktioner: antagonisme med erythromycin og kloramfenikol.

Bivirkninger: mavesmerter, diarre, kan give overvækst af *Cl. difficile*, stomatitis, leukopeni og trombocytopeni (reversibel).

Forsigtighed: leverinsufficiens og nyreinsufficiens (nedsat dosering).

Graviditet og amning: kan anvendes.

Dicloxacillin: Diclocil®, Dicillin®

Spektrum: stafylokokker

Dosis: 50 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser. Max 1000mg x 4.

Pulver til oral susp. er udgået. Spektramox eller Bioclavid er bedste alternativ i de fleste tilfælde.

Interaktioner: ingen væsentlige.

Bivirkninger: evt. diarre og kvalme, allergiske reaktioner.

Forsigtighed: dosisreduktion ved svær nyreskade. Må ikke kombineres med aminoglykosider hos CF-patienter.

Graviditet og amning: kan anvendes.

Doxycyclin: Vibradox®

Spektrum: meget bredt spektrum (pseudomonas, enterokokker og proteus er resistente)

Dosis: 5 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser, voksne 100 mg x 1.

Interaktioner: Mineralpræparater indeholdende calcium, magnesium, aluminium eller zink hæmmer absorptionen af tetracycliner (indgiften kan forskydes 3 timer).

Bivirkninger: Hyppigt ses kvalme, opkastning og diarré. Fotosensibilisering. Analkløe. Superinfektioner med *Candida albicans* ses hyppigt. Af og til ses mørkfarvning af tungeslimhinden (black tongue). På grund af undertrykkelsen af normalfloraen bliver patienter under tetracyclinbehandling mere modtagelige for nosokomielle infektioner (sygehusinfektioner). Levertoksisk. Hos børn emaljehypoplasi og misfarvning af tandemaljen.

Forsigtighed: bør ikke gives til børn < 12 år. Dosisreduktion ved nedsat nyrefunktion eller leverpåvirkning.

Graviditet og amning: Må ikke benyttes.

Flucloxacillin: Heracillin®

Spektrum: penicillinase-producerende, meticillinfølsomme stafylokokker. Mindre penicillinastabilt end dicloxacillin og second choice i forhold til dicloxacillin. Benyttes i stedet for Dalacin ved leverpåvirkning.

Dosis: CF-patienter: børn 50-100 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser, voksne 1000 mg x 4. Patienter uden CF: børn 50 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser. Voksne 500-1000 mg x 3. Bør tages på tom mave.

Interaktioner: ingen væsentlige.

Bivirkninger: dyspepsi, allergiske reaktioner.

Forsigtighed: allergi overfor andre beta-laktamantibiotika.

Graviditet og amning: kan anvendes.

Fucidin:

Spektrum: stafylokokker. Bruges ikke som monoterapi.

Dosis: CF-patienter (børn og voksne): 50 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser. Max 750 mg x 2.

Ikke-CF (børn og voksne): 30 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser.

Interaktioner: Sporanox (itraconazol), Diflucan (fluconazol) og clarithromycin hæmmer nedbrydning af fucidin (CYP3A4). Fucidin kan øge effekten af peroral AK-behandling. Kolestatisk leverpåvirkning ved samtidig rifampicinbehandling (reversibel).

Bivirkninger: dosisafhængige smerter i epigastriet og diarre, der modvirkes af samtidig fødeindtagelse.

Forsigtighed: der kan ses leverpåvirkning (kolestatisk) ved samtidig indgift af rifampicin.

Graviditet og amning: kan ikke anvendes i sidste trimester og ved amning af nyfødte pga. risiko for kernicterus (displacering bilirubin fra albumin). Administration under amning efter nyfødthedsperioden (1 md.) er muligt.

Kloramfenikol:

Spektrum: *Achromobacter* og *Burkholderia* også ved moderat reduceret følsomhed, når alternative muligheder er opbrugt eller situationen kræver det.

Dosis: 50 mg/kg/døgn til børn > 4 kg. Højeste døgndosis for voksne er 3 g, og højeste døgndosis til børn er 100 mg/kg. Højeste totaldosis i en kur er for voksne 28 g og for børn 700 mg/kg

Behandlingen bør ikke gives længere end 2 uger. Behandlingen må ikke gentages indenfor 6 mdr.

Kloramfenikol skaffes fra udlandet og tilladelse er nødvendigt.

Interaktioner: paracetamol (påvirker kloramfenikolkoncentration på uforudsigelig vis), ciclosporinniveau øges, peroral AK-behandling effekt øges (mål INR), penicillin og ceftazidim (antagonisme), rifampicin reducerer kloramfenikolniveau betydeligt.

Bivirkninger: knoglemarvspåvirkning der kan optræde uger til måneder efter behandlingen.

Forsigtighed: Gentagen brug kræver stor forsigtighed (jf. ovenfor).

Graviditet og amning: Må ikke benyttes.

Linezolid Zyvoxid®

Spektrum: stafylokokker, atypiske mykobakterier.

Dosis: 30 mg/kg/døgn, voksne 600 mg x 2.

Behandlingen bør ikke gives længere end 3-4 uger pga den tidsafhængige bivirkningsrisiko.

Interaktioner: Samtidig indgift af andre MAO-hæmmere (isocarboxazid, rasagilin, selegilin, moclobemid) kan medføre alvorlige bivirkninger, mindst 14 dages interval anbefales mellem doseringen af disse farmaka.

Bivirkninger: Smagsforstyrrelser, candidiasis, kvalme, opkastning, diarré, leverpåvirkning, Forhøjet faste-plasma-glucose. Hovedpine. Sjældent ses ved langtidsbrug perifer eller optisk neuropati

Forsigtighed: Bør ikke anvendes ved tyreotoksikose eller til patienter, som er i behandling med serotoningenoptagshæmmere, tricykliske antidepressiva, serotonin 5-HT₁-agonister (triptaner), direkte og indirekte virkende sympatomimetiske midler, vasopressive midler, dopaminerge midler, pethidin eller buspiron, medmindre blodtrykket overvåges intensivt. Patienter med essentiel hypertension eller fæokromocytom kan udvikle hypertensive kriser. Behandlingen bør foregå under kontrol af blodbilledet. Forsigtighed tilrådes ved stærkt nedsat lever- eller nyrefunktion samt ved nedsat krampetærskel.

Graviditet og amning: bør ikke benyttes

Moxifloxacin Avelox®

Spektrum: Relativt bredspektret. Virksomt overfor både grampositive, gramnegative og anaerobe bakterier. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (gruppe A-streptokokker), *Streptococcus pneumoniae*, inkl. de penicillin- og makrolidresistente stammer. Meticillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) er tillige ofte moxifloxacinresistente.

De fleste *Enterobacteriaceae* er følsomme. *Pseudomonas* sp. og *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* er resistente. *Haemophilus influenzae* og *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* er følsomme uanset evt. β -lactamaseproduktion.

Chlamydophila pneumoniae, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* sp. og *Mycobacterium tuberculosis* er følsomme for moxifloxacin.

Dosis: Voksne. 400 mg x 1

Interaktioner: Jernpræparater, zinkpræparater samt antacida indeholdende aluminium eller magnesium nedsætter absorptionsfraktionen.

Bivirkninger: Kvalme, opkastning, abdominalsmerter, diarré, forhøjede levertransaminaser. Forlænget QT-interval. Hovedpine, svimmelhed. Candidiasis. Fotosensibilisering.

Forsigtighed: Bør gives med stor forsigtighed til patienter med epilepsi eller anden særlig risiko for kramper, idet midlet nedsætter krampetærsklen.

Graviditet og amning: bør ikke benyttes.

Ofloxacin: Tarivid®

Spektrum: som ciprofloxacin. Mykobakterier er resistente overfor ofloxacin (modsat cipro)

Dosis: 10-20 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser. Voksne: 400 mg x 2.

Interaktioner: jernpræparater hæmmer absorptionen og kombinationen bør undgås.

Bivirkninger: som Ciprofloxacin.

Forsigtighed: dosisreduktion ved nedsat nyrefunktion. Må ikke kombineres med Vibramycin.

Graviditet og amning: bør ikke benyttes.

Rifampicin: Rimactan®

Spektrum: pneumokokker, hæmophilus, moraxella, stafylokokker, mycobakterier, neisseria.

Dosis: 20 mg/kg/døgn fordelt på 2-3 doser. Max 450 mg x 3, mixtur er tilladelsepræparat.

Interaktioner: Inducerer en række leverenzymmer, der øger omsætningen af P-piller, cyclosporin, steroid, antikoagulantia, verapamil m.m.

Bivirkninger: Rødfarvning af urin, tårevæske og spyt. Leverpåvirkning (10-15% af patienterne), decideret hepatotoksicitet ses hos < 1%, gastrointestinale gener, led- og muskelsmerter, knoglemarvspåvirkning.

Forsigtighed: leversygdom (monitorér leverfunktion), præmature.

Graviditet og amning: bør ikke benyttes.

Roxithromycin: Surlid®

Spektrum: som erythromycin inkl. mykobakterier.

Dosis: 5 mg/kg som daglig dosis; voksne 300 mg x 1.

Dosis bør tages før måltid.

Interaktioner: Øger virkning af ergotamin. I øvrigt mindre interaktion med andre stoffer end erythromycin og clarithromycin

Bivirkninger: madlede, kvalme, mavekneb og forbigående diarré.

Forsigtighed: Dosisreduktion ved svær leveraffektion (dosis halveres).

Graviditet og amning: Erfaringsgrundlaget ringe ved graviditet. Kan bruges under amning.

Sulfamethoxazol med trimethoprim

Spektrum: stafylokokker, neisseria, nocardia. Pneumocyster, *Burkholderia*, *Achromobacter* og *maltophilia* behandles sv. t pulmonal pneumocysteinfektion, dvs høj dosisbehandling.

Dosis: Almindeligvis 40/8 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser. voksne 800/160 mg x 2.

Høj dosisbehandling: 100/20 mg/kg p.o.(i.v.) fordelt på 3-4 doser. Voksne 1600/320 x 4

Tilladelses præparat bestilles fra udlandet via RHs apotek. Mixtur findes på RH.

Interaktioner: øget virkning af phenytoin eller warfarin pga. hæmmet leveromsætning. Virkningen af methotrexat øges. Kombination med ciclosporin (Sandimmun) øger risikoen for reversibel nedsættelse af nyrefunktionen og virkningen af ciclosporin nedsættes pga. øget leveromsætning af ciclosporin. Alkalisering af urinen bør normalt ikke anvendes, da det hæmmer udskillelsen af trimethoprim og øger udskillelsen af sulfonamid.

Bivirkninger: levertoksicitet. Bivirkningsfrekvensen er væsentligt højere for kombinationen end for sulfonamid eller trimethoprim alene, Det drejer sig om reaktioner (sandsynligvis på allergisk basis) med eksantemer (ofte pustuløse), feber, ledsmerter, lungeinfiltrater, ATIN (Akut TubuloInterstitiel Nefropati), akut toksisk hepatitis og akut hæmorrhagisk pancreatitis.

Bivirkninger ses især efter langvarig behandling. Endvidere ses knoglemarvssuppression, eksfoliativ erythrodermi, erythema nodosum og Stevens Johnsons syndrom.

Forsigtighed: Må ikke gives til præmature og børn under 2 måneder, medmindre alternativer ikke findes. Dosisreduktion ved nedsat nyrefunktion. Sulfonamider kan forårsage hæmolytisk anæmi, specielt ved glucose-6-phosphatdehydrogenasemangel.

Graviditet og amning: bør ikke benyttes

Probenecid

Spektrum: hæmmer den renale udskillelse af alle penicilliner og cefalosporiner (samt andre beta-laktamrelaterede antibiotika).

Dosis: 250 mg x 3 p.o. hos voksne. Børn (2-14 år) 15 mg/kg p.o. fordelt på 2-4 doser. Børn > 50 kg doseres som voksne.

Forsigtighed: Skal ikke bruges ved nyrepåvirkning med GFR < 50 ml/min/1.73 m².

Kontraindiceret til børn under 2 år.

Antimycotika (midler mod svampeinfektion) og midler mod allergisk bronkopulmonal aspergillose = ABPA): se specialinstruks.

Inhalation af antibiotika til patienter med cystisk fibrose:

Hvis patienten i forvejen er i behandling med beta2-agonister (astmamidler) eller har erfaret astmatisk reaktion efter inhalation af det eller de pågældende antibiotika anbefales beta-2-agonist-inhalation efterfulgt af PEP-maske INDEN antibiotikainhalationen

- **Colistin (Promixin®)** : 3 mio. IE x 2 dagligt.
- **Tobramycin (Tobi®)**: 300 mg x 2 dagligt (brugsfærdig opløsning).
- **Ceftazidim (Fortum®)**: 2 g x 2 (langtidsbehandling) -3 (akutte fase) dagligt. Inhaleres med 6 ml iso. NaCl..
- **Amikacin (Biklin®)** 500 mg (2 ml) blandes i 2 ml isotonisk NaCl og inhaleres x 2 dagligt.
- **Meropenem (Meronem®)** 250 mg 2-3 x dagligt. I alt opløses 500 mg meropenem i 10 ml sterilt vand eller isotonisk NaCl.

References

- Armstrong, D. S., K. Grimwood, et al. (1996). "Bronchoalveolar lavage or oropharyngeal cultures to identify lower respiratory pathogens in infants with cystic fibrosis." *Pediatr Pulmonol* **21**(5): 267-75.
- Armstrong, D. S., S. M. Hook, et al. (2005). "Lower airway inflammation in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening." *Pediatr Pulmonol*. **40**(6): 500-10.
- Avital, A., K. Uwyed, et al. (1995). "Sensitivity and specificity of oropharyngeal suction versus bronchoalveolar lavage in identifying respiratory tract pathogens in children with chronic pulmonary infection." *Pediatr Pulmonol*. **20**(1): 40-3.
- Bisgaard, H., S. S. Pedersen, et al. (1997). "Controlled trial of inhaled budesonide in patients with cystic fibrosis and chronic bronchopulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection." *Am J Respir Crit Care Med* **156**(4 Pt 1): 1190-1196.
- Boucher, R. C. (2002). "An overview of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease." *Adv Drug Deliv Rev* **54**(11): 1359-71.
- Breen, L. and N. Aswani (2001). "Elective versus symptomatic intravenous antibiotic therapy for cystic fibrosis." *Cochrane Database Syst Rev*.(4): CD002767.
- Burns, J. L., J. Emerson, et al. (1998). "Microbiology of sputum from patients at cystic fibrosis centers in the United States." *Clin Infect Dis* **27**(1): 158-63.
- Burrows, J. A., M. Toon, et al. (2003). "Antibiotic desensitization in adults with cystic fibrosis." *Respirology*. **8**(3): 359-64.
- CFTrust (2002). "ANTIBIOTIC TREATMENT FOR CYSTIC FIBROSIS." *The Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group*.
- Ciofu, O. (2003). "Pseudomonas aeruginosa chromosomal beta-lactamase in patients with cystic fibrosis and chronic lung infection. Mechanism of antibiotic resistance and target of the humoral immune response." *APMIS Suppl*.(116): 1-47.
- Ciofu, O., V. Fussing, et al. (2001). "Characterization of paired mucoid/non-mucoid *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Danish cystic fibrosis patients: antibiotic resistance, beta-lactamase activity and RiboPrinting." *J Antimicrob Chemother* **48**(3): 391-6.
- Ciofu, O., B. Lee, et al. (2008). "Investigation of the algT operon sequence in mucoid and non-mucoid *Pseudomonas aeruginosa* isolates from 115 Scandinavian patients with cystic fibrosis and in 88 in vitro non-mucoid revertants." *Microbiology*. **154**(Pt 1): 103-13.
- Ciofu, O., B. Riis, et al. (2005). "Occurrence of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients is associated with the oxidative stress caused by chronic lung inflammation." *Antimicrob Agents Chemother*. **49**(6): 2276-82.
- De Boeck, K. (2000). "Improving standards of clinical care in cystic fibrosis." *Eur Respir J*. **16**(4): 585-7.
- Doring, G., S. P. Conway, et al. (2000). "Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus." *Eur Respir J* **16**(4): 749-67.
- Doring, G. and N. Høiby (2004). "Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus." *J Cyst Fibros* **3**(2): 67-91.
- Eisenberg, J., M. Pepe, et al. (1997). "A comparison of peak sputum tobramycin concentration in patients with cystic fibrosis using jet and ultrasonic nebulizer systems. Aerosolized Tobramycin Study Group." *Chest*. **111**(4): 955-62.
- Elborn, J. S., R. J. Prescott, et al. (2000). "Elective versus symptomatic antibiotic treatment in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas* infection of the lungs." *Thorax*. **55**(5): 355-8.

-
- Ericsson, A., M. Granstrom, et al. (1986). "Antibodies to staphylococcal teichoic acid and alpha toxin in patients with cystic fibrosis." Acta Paediatr Scand. **75**(1): 139-44.
- Forslow, U., A. Geborek, et al. (2003). "Early chemotherapy for non-tuberculous mycobacterial infections in patients with cystic fibrosis." Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992) **92**(8): 910-5.
- Frederiksen, B., N. Høiby, et al. (1995). Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia at the Danish Cystic Fibrosis Centre, 1974-1993. . Pediatr. Pulmonol. Suppl. **12**: 287, abstract 383; .
- Frederiksen, B., C. Koch, et al. (1997). "Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis [see comments]." Pediatr Pulmonol **23**(5): 330-335.
- Frederiksen, B., C. Koch, et al. (1999). "Changing epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* infection in Danish cystic fibrosis patients (1974-1995)." Pediatr Pulmonol **28**(3): 159-66.
- Frederiksen, B., S. Lanng, et al. (1996). "Improved survival in the Danish center-treated cystic fibrosis patients: results of aggressive treatment." Pediatr Pulmonol. **21**(3): 153-8.
- Frederiksen, B., T. Pressler, et al. (2006). "Effect of aerosolized rhDNase (Pulmozyme) on pulmonary colonization in patients with cystic fibrosis." Acta Paediatr. **95**(9): 1070-4.
- Fuchs, H. J., D. S. Borowitz, et al. (1994). "Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group." N Engl J Med **331**(10): 637-42.
- Garske, L. A., T. J. Kidd, et al. (2004). "Rifampicin and sodium fusidate reduces the frequency of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation in adults with cystic fibrosis and chronic MRSA infection." J Hosp Infect. **56**(3): 208-14.
- Goldstein, W. and G. Doring (1986). "Lysosomal enzymes from polymorphonuclear leukocytes and proteinase inhibitors in patients with cystic fibrosis." Am Rev Respir Dis. **134**(1): 49-56.
- Hansen, C. R., T. Pressler, et al. (2005). "Long-term azitromycin treatment of cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection; an observational cohort study." J Cyst Fibros. **4**(1): 35-40.
- Hodson, M. E., C. G. Gallagher, et al. (2002). "A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis." Eur Respir J. **20**(3): 658-64.
- Hoff, G. E. and N. Holby (1975). "Staphylococcus aureus in cystic fibrosis: antibiotic sensitivity and phage types during the latest decade. Investigation of the occurrence of protein A and some other properties of recently isolated strains in relation to the occurrence of precipitating antibodies." Acta Pathol Microbiol Scand [B]. **83**(3): 219-25.
- Hoffmann, N., T. B. Rasmussen, et al. (2005). "Novel mouse model of chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection mimicking cystic fibrosis." Infect Immun **73**(4): 2504-14.
- Hunt, B. E., A. Weber, et al. (1995). "Macromolecular mechanisms of sputum inhibition of tobramycin activity." Antimicrob Agents Chemother. **39**(1): 34-9.
- Høiby, N. (1974). "Epidemiological investigations of the respiratory tract bacteriology in patients with cystic fibrosis." Acta Pathol Microbiol Scand [B] Microbiol Immunol **82**(4): 541-550.
- Høiby, N. (1974). "*Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. Relationship between mucoid strains of *Pseudomonas aeruginosa* and the humoral immune response." Acta Pathol Microbiol Scand [B] Microbiol Immunol **82**(4): 551-558.
- Høiby, N. (1977). "*Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. Diagnostic and prognostic significance of *pseudomonas aeruginosa* precipitins determined by means of
-

-
- crossed immunoelectrophoresis. A survey." Acta Pathol Microbiol Scand Suppl(262): 1-96.
- Høiby, N. (1982). "Microbiology of lung infections in cystic fibrosis patients." Acta Paediat Scand **301**(suppl): 33-54.
- Høiby, N. (2001). "Inflammation and infection in cystic fibrosis--hen or egg?" Eur Respir J **17**(1): 4-5.
- Høiby, N. (2002). "Understanding bacterial biofilms in patients with cystic fibrosis: current and innovative approaches to potential therapies." Journal of Cystic Fibrosis **1**(4): 249-254.
- Høiby, N. and B. Frederiksen (2000). Microbiology of cystic fibrosis. Cystic fibrosis. M. Margaret E., Msc, Frcp, Dmed Ed Hodson, Duncan M., Ma, Mbbs, Md, Frcp Geddes, William J. Tranquilli, Kurt A. Grimm, Leigh A. Lamont, Duncan M. Geddes. Oxford, Oxford University Press: 83-107.
- Høiby, N., G. E. Hoff, et al. (1976). "Serological types of Diplococcus pneumoniae isolated from the respiratory tract of children with cystic fibrosis and children with other diseases." Scand J Respir Dis **57**(1): 37-40.
- Høiby, N. and M. Kilian (1976). "Haemophilus from the lower respiratory tract of patients with cystic fibrosis." Scand J Respir Dis **57**(3): 103-107.
- Høiby, N. and C. Koch (2000). "Maintenance treatment of chronic pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis." Thorax **55**(5): 349-50.
- Høiby, N. and T. Pressler (2006). Emerging pathogens in cystic fibrosis. European Respiratory Monograph in Cystic Fibrosis. A. K. W. F. Ratjen. **11**: 66-78.
- Jensen, T., C. Koch, et al. (1987). "Aztreonam for cystic fibrosis patients who are hypersensitive to other beta-lactams." Lancet **1**(8545): 1319-20.
- Jensen, T., S. Lannig, et al. (1990). "Clinical experiences with fusidic acid in cystic fibrosis patients." J Antimicrob Chemother **25 Suppl B**: 45-52.
- Jensen, T., S. S. Pedersen, et al. (1987). "Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic Pseudomonas aeruginosa lung infection." J Antimicrob Chemother. **19**(6): 831-8.
- Jensen, T., S. S. Pedersen, et al. (1987). "Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic Pseudomonas aeruginosa lung infection." J Antimicrob Chemother **19**(6): 831-838.
- Jensen, T., S. S. Pedersen, et al. (1987). "Efficacy of oral fluoroquinolones versus conventional intravenous antipseudomonal chemotherapy in treatment of cystic fibrosis." Eur J Clin Microbiol **6**(6): 618-622.
- Jensen, T., S. S. Pedersen, et al. (1987). "The efficacy and safety of ciprofloxacin and ofloxacin in chronic Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis." J Antimicrob Chemother **20**(4): 585-594.
- Johansen, H. K. and N. Høiby (1992). "Seasonal onset of initial colonisation and chronic infection with Pseudomonas aeruginosa in patients with cystic fibrosis in Denmark." Thorax **47**(2): 109-111.
- Johansen, H. K., L. Norregaard, et al. (2004). "Antibody response to Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis patients: a marker of therapeutic success?--A 30-year cohort study of survival in Danish CF patients after onset of chronic P. aeruginosa lung infection." Pediatr Pulmonol **37**(5): 427-32.
- Koch, C., H. Cuppens, et al. (2001). "European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF): comparison of major disease manifestations between patients with different classes of mutations." Pediatr Pulmonol **31**(1): 1-12.

-
- Koch, C., K. Hjelt, et al. (1991). "Retrospective clinical study of hypersensitivity reactions to aztreonam and six other beta-lactam antibiotics in cystic fibrosis patients receiving multiple treatment courses." Rev Infect Dis. **13**(Suppl 7): S608-11.
- Le Brun, P. P., A. H. de Boer, et al. (2002). "Dry powder inhalation of antibiotics in cystic fibrosis therapy: part 2. Inhalation of a novel colistin dry powder formulation: a feasibility study in healthy volunteers and patients." Eur J Pharm Biopharm **54**(1): 25-32.
- Le Brun, P. P., A. H. de Boer, et al. (2002). "Dry powder inhalation of antibiotics in cystic fibrosis therapy: part 2. Inhalation of a novel colistin dry powder formulation: a feasibility study in healthy volunteers and patients." Eur J Pharm Biopharm. **54**(1): 25-32.
- Lindsay, C. A. and J. A. Bosso (1993). "Optimisation of antibiotic therapy in cystic fibrosis patients. Pharmacokinetic considerations." Clin Pharmacokinet. **24**(6): 496-506.
- Macfarlane, M., A. Leavy, et al. (2007). "Successful decolonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in paediatric patients with cystic fibrosis (CF) using a three-step protocol." J Hosp Infect. **65**(3): 231-6. Epub 2006 Dec 18.
- Mathee, K., O. Ciofu, et al. (1999). "Mucoid conversion of *Pseudomonas aeruginosa* by hydrogen peroxide: a mechanism for virulence activation in the cystic fibrosis lung." Microbiology. **145**(Pt 6): 1349-57.
- Mendelman, P. M., A. L. Smith, et al. (1985). "Aminoglycoside penetration, inactivation, and efficacy in cystic fibrosis sputum." Am Rev Respir Dis. **132**(4): 761-5.
- Meyer, K. C., J. R. Lewandoski, et al. (1991). "Human neutrophil elastase and elastase/alpha 1-antiprotease complex in cystic fibrosis. Comparison with interstitial lung disease and evaluation of the effect of intravenously administered antibiotic therapy." Am Rev Respir Dis. **144**(3 Pt 1): 580-5.
- Moser, C., T. Elung-Jensen, et al. (2008). "[New recommendations for antibiotic dosing in patients with renal insufficiency and in patients undergoing haemodialysis]." Ugeskr Laeger. **170**(8): 629-32.
- Moser, C., T. Pressler, et al. (1996). Decreasing serum concentration of IL-4 during cyclosporin treatment of fulminant *Burkholderia cepacia* and *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. Pediatric Pulmonology suppl.13;327.
- Olesen, H. V., L. P. Nielsen, et al. (2006). "Viral and atypical bacterial infections in the outpatient pediatric cystic fibrosis clinic." Pediatr Pulmonol. **41**(12): 1197-204.
- Pedersen, S. S. (1992). "Lung infection with alginate-producing, mucoid *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis." APMIS Suppl **28**: 1-79.
- Pedersen, S. S., T. Jensen, et al. (1987). "Management of *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in Danish cystic fibrosis patients." Acta Paediatr Scand **76**(6): 955-961.
- Pedersen, S. S., T. Jensen, et al. (1987). "Cumulative and acute toxicity of repeated high-dose tobramycin treatment in cystic fibrosis." Antimicrob Agents Chemother **31**(4): 594-599.
- Permin, H., C. Koch, et al. (1983). "Ceftazidime treatment of chronic *Pseudomonas aeruginosa* respiratory tract infection in cystic fibrosis." J Antimicrob Chemother **12** Suppl A: 313-323.
- Petersen, N. T., N. Høiby, et al. (1981). "Respiratory infections in cystic fibrosis patients caused by virus, chlamydia and mycoplasma--possible synergism with *Pseudomonas aeruginosa*." Acta Paediatr Scand **70**(5): 623-628.
- Pressler, T. (1996). "IgG subclasses and chronic bacterial infection. Subclass antibodies and the clinical course of chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in cystic fibrosis." APMIS Suppl **66**: 1-41.
-

-
- Pressler, T., B. Frederiksen, et al. (2006). "Early rise of anti-pseudomonas antibodies and a mucoid phenotype of pseudomonas aeruginosa are risk factors for development of chronic lung infection--a case control study." J Cyst Fibros. **5**(1): 9-15.
- Pressler, T., M. Szaff, et al. (1984). "Antibiotic treatment of Haemophilus influenzae and Haemophilus parainfluenzae infections in patients with cystic fibrosis." Acta Paediatr Scand **73**(4): 541-547.
- Rabin, H. R., S. M. Butler, et al. (2004). "Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis." Pediatr Pulmonol. **37**(5): 400-6.
- Rabin, H. R. and M. E. Wohl (1997). "The preservation of function: treatment of new acquisition of a pathogen." Pediatr Pulmonol. **23**(5): 323-4.
- Ramsey, B. W., M. S. Pepe, et al. (1999). "Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group." N Engl J Med. **340**(1): 23-30.
- Ratjen, F., E. Rietschel, et al. (2006). "Pharmacokinetics of inhaled colistin in patients with cystic fibrosis." J Antimicrob Chemother. **57**(2): 306-11. Epub 2006 Jan 5.
- Ronne Hansen, C., T. Pressler, et al. (2006). "Chronic infection with Achromobacter xylosoxidans in cystic fibrosis patients; a retrospective case control study." J Cyst Fibros. **5**(4): 245-51. Epub 2006 Jun 13.
- Saiman, L. and J. Siegel (2003). "Infection Control Recommendations for Patients with Cystic Fibrosis: Microbiology, Important Pathogens, and Infection Control Practices to Prevent Patient-To-Patient Transmission." Infection Control and Hospital Epidemiology **24**(5): 1-93.
- Schidlow, D. V. (1997). "Something is (not) rotten in Denmark [Hamlet (not) W. Shakespeare]." Pediatr Pulmonol. **23**(5): 325-6.
- Schiøtz, P. O. (1981). "Local humoral immunity and immune reactions in the lungs of patients with cystic fibrosis." Acta Pathol Microbiol Scand Suppl. **276**: 1-25.
- Schiøtz, P. O. and N. Højby (1979). "Precipitating antibodies against Haemophilus influenzae and Staphylococcus aureus in sputum and serum from patients with cystic fibrosis." Acta Pathol Microbiol Scand [B] **87**(6): 345-351.
- Shoseyov, D., K. G. Brownlee, et al. (2006). "Aspergillus bronchitis in cystic fibrosis." Chest. **130**(1): 222-6.
- Skov, M. (2001). "Aspergillus fumigatus lung colonization and infection in patients with cystic fibrosis. Epidemiological and immunological aspects." PhD thesis, University of Copenhagen.
- Sorgel, F., U. Stephan, et al. (1987). "High dose treatment with antibiotics in cystic fibrosis-- a reappraisal with special reference to the pharmacokinetics of beta-lactams and new fluoroquinolones in adult CF-patients." Infection. **15**(5): 385-96.
- Stern, R. C. (1996). "Denmark to the rescue." Pediatr Pulmonol. **21**(3): 151-2.
- Stevens, D. A., R. B. Moss, et al. (2003). "Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis--state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference." Clin Infect Dis. **37**(Suppl 3): S225-64.
- Strandvik, B., A. Hollsing, et al. (1990). "Antistaphylococcal antibodies in cystic fibrosis." Infection. **18**(3): 170-2.
- Stutman, H. R., J. M. Lieberman, et al. (2002). "Antibiotic prophylaxis in infants and young children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial." J Pediatr **140**(3): 299-305.
- Szaff, M. and N. Højby (1982). "Antibiotic treatment of Staphylococcus aureus infection in cystic fibrosis." Acta Paediatr Scand **71**(5): 821-826.
- Szaff, M., N. Højby, et al. (1983). "Frequent antibiotic therapy improves survival of cystic fibrosis patients with chronic Pseudomonas aeruginosa infection." Acta Paediatr Scand **72**(5): 651-657.
-

-
- Turvey, S. E., B. Cronin, et al. (2004). "Antibiotic desensitization for the allergic patient: 5 years of experience and practice." Ann Allergy Asthma Immunol. **92**(4): 426-32.
- Valerius, N. H., C. Koch, et al. (1991). "Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment." Lancet **338**(8769): 725-726.
- Weaver, L. T., M. R. Green, et al. (1994). "Prognosis in cystic fibrosis treated with continuous flucloxacillin from the neonatal period." Arch Dis Child. **70**(2): 84-9.
- Weber, A., R. de Groot, et al. (1991). "Probenecid pharmacokinetics in cystic fibrosis." Dev Pharmacol Ther. **16**(1): 7-12.
- Westerman, E. M., A. H. De Boer, et al. (2007). "Dry powder inhalation of colistin in cystic fibrosis patients: a single dose pilot study." J Cyst Fibros. **6**(4): 284-92. Epub 2006 Dec 20.
- WHO (1994). "Therapeutic approaches to cystic fibrosis: memorandum from a joint WHO/ICF(M)A meeting. Bulletin of the World Health Organization " Bulletin of the World Health Organization **72**(3): 341-352.

APPENDIX.

	dosis	vægt i kg							max (>=60 kg)
	mg/kg/døgn	10	15	20	25	30	40	50	
Flemoxin	50	250x2	250x3	500x2	375x3	500x3	750x3	750x3	750x3
Imacillin 125, 250, 500, 750 med delekærv 50mg/ml									
Spektramox	50	250x2	250x3	500x2	375x3	500x3	750x3	750x3	750x3
Bioclavid 500 med delekærv og 25 og 50mg/ml									
Zinnat po 125, 250 og 500 og 25mg/ml	30	125x2	125x2	250x2	250x2	375x2	500x2	500x3	500x3
iv Zinacef	200								1,5g x 3
Rocephalin iv	80								4 g x1
Ciproxin iv	30 15	125x2	250x2	250x2	375x2	500x2	750x2	750x2 400x2	750x2 400x2
250, 500, 750 med delekærv 50 og 100mg/ml (Tyskland)									
Klacid 250, 500 uden delekærv 25 og 50 mg/ml	15		250x1	250x1	250x1	250x2	250x2	500x2	500x2
Dalacin 150, 300 uden delekærv ingen mixtur	30	150x2	150x3	300x2	300x2	300x3	450x3	450x3	600x4
Diclosil iv (stor protein binding)	50								1000x4
Dicillin po 250 og 500, ingen mixtur	50	250x2	250x3	250x4	250x4	500x3	500x4	750x3	1000x4
Vibradox 100, 200 første dosis 200 mg, derefter 100x1	børn > 12år								100x1

dosis		vægt i kg							
	mg/kg/døgn	10	15	20	25	30	40	50	<i>max (>=60 kg)</i>
Zitromax 500 og 40mg/ml	de første 3 dage 10 derefter 5			250x1	250x1	250x1	500x1	500x1	500x1
Heracillin 500 med delekærv	50	250x2	250x3	250x4	250x4	500x3	500x4	750x3	1000x4
Fucidin 250 og 50mg/ml	30		250x2	250x2	250x3	500x2	750x2	750x2	750x2
Klorafnenikol Fås fra udlandet	50	250x2	250x3	250x4	250x4	500x3	500x4	500x4	højeste total dosis 28g for vokse og 700mg/kg bør først gentages efter 6 mdr
	250								
Tarivid 200, 400 med delekærv	15		100x2	100x2	200x2	200x2	300x2	400x2	400x2
Rimactan 150, 300, 450	20		150x2	150x3	150x3	300x2	300x3	450x2	450x3
Surlid 150, 300	5				150x1	150x1	300x1	300x1	300x1
Sulfametixol m. trimetropim mixtur (40mg/ml) fås på HS apotek tableter fremstilles på Herlev apotek	100 "pneumocyst" doser	400x2	800x2	800x2	800x3	800x4	1200x3	1200x4	1600x4

		dosis	vægt i kg							
		mg/kg/døgn	10	15	20	25	30	40	50	<i>max (>=60 kg)</i>
Zyvoxid	600	30						600x2	600x2	600x2
										max i 4 uger kan gentages efter en pause
Avelox	400							400x1	400x1	400x1 i 14 dage
		10	100x1	100x1	100x2	100x2	100x3	200x2	200x2	300x2

Behandlings algoritme.

STAPHYLOCOCC- INFEKTION

Ved enhver intermitterende staph- infektion gives 14 dages 2-stof-behandling under hensyntagen til resistens, allergi og andre sideløbende infektioner. Bakterierne (gram. pos. kokker i hobe) skal normalt være dyrket og set, men man kan på baggrund af klinikken vælge behandling selvom dette ikke er opfyldt.



2-stofs kombinationer

•Diclosil /spectramox + fucidin

•Macrolid+ fucidin

•Rimactan + fucidin

•Clindamycin/heracillin + fucidin

•Diclosil /spectramox + rimactan

•Rimactan + macrolid

•Rimactan + clindamycin/Heracillin

•Diclosil /spectramox + macrolid

•Zinnat eller Moxiflox + en af oven-stående

Behandlingssvigt

- Vækst under behandling
- Vækst ved næste dyrkning



Ny 14 dages 2-stof-behandling

Behandlingssvigt



Kronisk infektion

- Vækst i 3-6 mdr. i træk trods behandling
- Samme SPA-fagtype gange 3



2-stofbehandling i 4 uger efterfulgt af monobehandling (helst Diclosil) i 2 mdr.

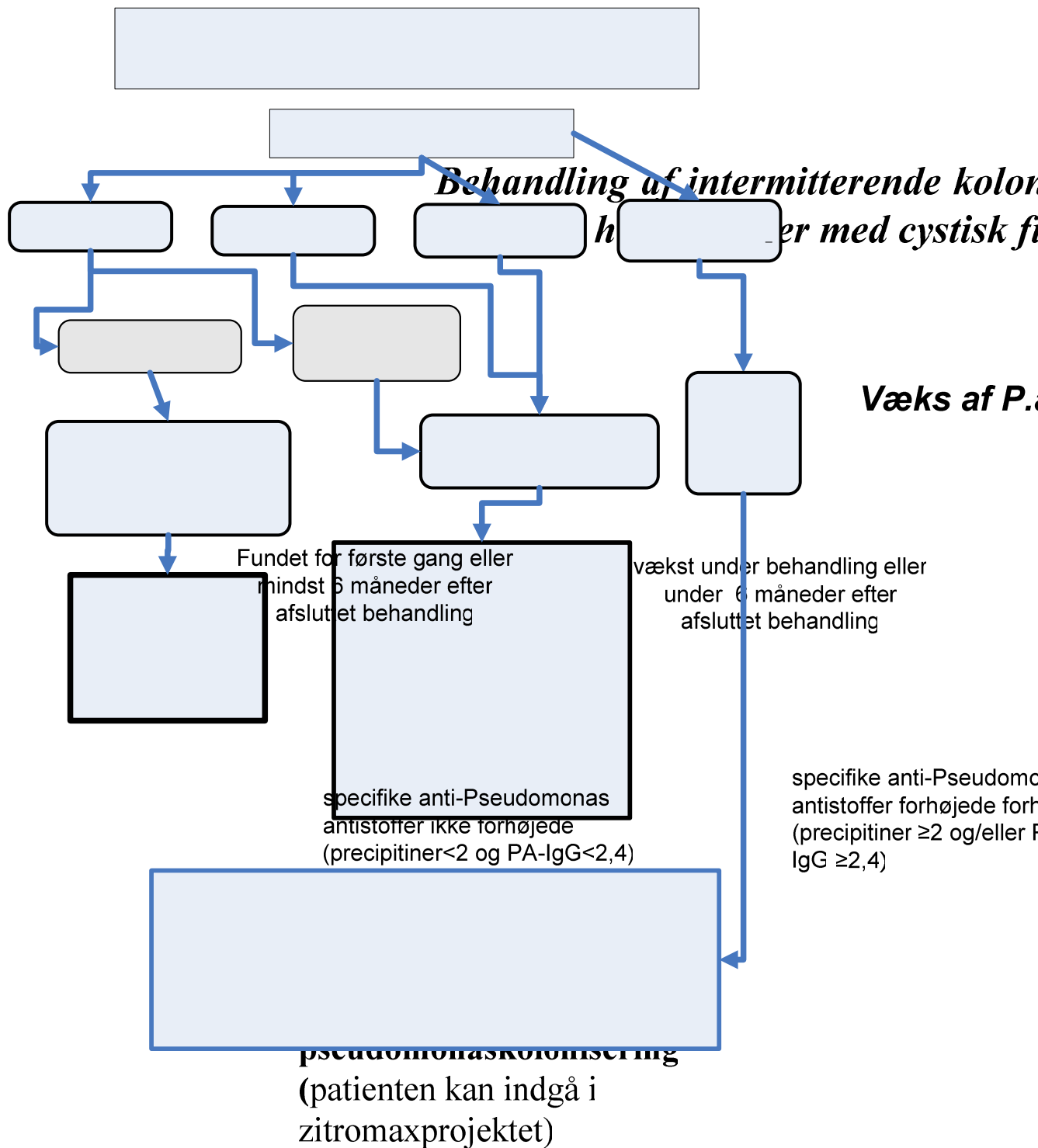


Behandlingssvigt & Klinisk Behov



- Supplerende TOBI inhalation + evt. Skift til Linozolid
- Iv. Kur Cefuroxim, Teicoplanin, Tobramycin, Meronem, Tienam, Ticarcillin, Fortum

Ved Staph-infektion under igangværende IV-behandling for anden infektion, suppleres med et eller to perorale staph-midler afhængig af de aktuelle IV-midler. Eventuelt kan IV-behandlingen justeres så den passer til begge infektioner.



1. Inhalation colistin i 3 uger (3mio IE x 2 dgl.) samt p.o.
2. ciprofloxacin i 3 uger (25-30 mg/kg/døgn fordelt på to doser)

1. Intravenøs Tobramycin lactam antibiotikum
2. Fortsætte med colistin quinolon præparat i 3 måneder
3. Ved ciprofloxacin colistin til T

