

Antibiotika ved eksacerbation af kronisk obstruktiv lungesygdom

Ledende overlæge Peter Lange

Hvidovre Hospital, Hjerte-lungemedicinsk Afdeling

Eksacerbation af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) er en af de hyppigste årsager til akut indlæggelse på medicinsk afdeling og til henvendelse hos egen læge. Foruden kontrolleret tilførsel af ilt består den medicinske standardbehandling af store doser af inhalerede bronkodilatorer, systemisk binyrebarkhormon og antibiotika. Især behandling med antibiotika har igennem årene været omdiskuteret. Der er nok flere forklaringer på denne diskussion:

- Eksacerbationerne er ikke altid forårsaget af infektion.
- Der hersker ikke enighed om betydningen af bakteriel infektion ved KOL-eksacerbation, idet op mod halvdelen af eksacerbationer formodes at være forårsaget af virus.
- Der findes ikke nogle gode og hurtige diagnostiske test, hvormed man kan afgøre, om der er tale om bakteriel infektion.
- Antallet af gode placebokontrollerede undersøgelser af antibiotika er lille, og resultater er ikke altid overbevisende.
- Der er bekymring for, at unødvendig antibiotikabehandling medfører bivirkninger og på længere sigt også udvikling af resistente bakteriestammer.
- Betydning af eksacerbationerne for forløbet af KOL har været omdiskuteret igennem årene, og først for relativt nylig er der fremkommet data, som viser, at gentagne eksacerbationer foruden at være en vigtig determinant for patientens livskvalitet også kan accelerere faldet i lungefunktionen og hermed forværre prognosen af KOL.

Der blev for ca. ti år siden publiceret en metaanalyse af *Saint et al*, som sammenlignede forløbet af lungefunktionen hos antibiotikabehandlede patienter med lungefunktionen hos patienter behandlet med placebo [1]. Konklusionen var, at lungefunktionen steg noget hurtigere ved behandling med antibiotika, men at forskellen ikke var slående. I internationale og danske kliniske retningslinjer for behandling af KOL anbefaler man, at antibiotika ved KOL-eksacerbation anvendes, hvis patienten har både åndenød, hoste og purulent opsput [2-5].

Præsentationen af Cochrane-analysen

I det nye Cochrane-review [6], som inkluderer 11 studier, hvori antibiotika sammenlignes med placebo, har forfatterne

forsøgt at fokusere på følgende kliniske effektparametre, som må betragtes som klinisk meningsfulde:

- Varighed af hospitalsindlæggelse Indlæggelse på intensivafdeling.
- Forløbet af lungefunktion under behandlingen.
- Mortalitet.
- Manglende respons, som defineres ved en yderligere forværring af tilstanden.
- Volumen og purulens af sputum.
- De arterielle blodgasser.
- Behov for yderligere antibiotikakur.
- Recidiv: det vil sige tid til næste eksacerbation.
- Bivirkninger.

For at blive inkluderet i analysen skulle studierne være placebokontrollerede og dobbeltblindede, og antibiotika skulle gives i mindst fem dage. Patienterne skulle have KOL med en pludselig forværring og mindst et eller flere af følgende symptomer: tiltagende purulens eller volumen af opsputtet, tiltagende åndenød, hvæsende vejrtrækning eller væskeretention. De fleste af studierne foregik under hospitalsindlæggelse. Studier, som inkluderede patienter med astma, bronkiektasier og kronisk bronkitis uden underliggende KOL, blev ekskluderet. I nogle af studierne blev patienter med tegn på akut respirationsinsufficiens og patienter med temperaturforhøjelse til over 38,5 °C ekskluderet. I studierne med de ikkeindlagte patienter blev der ikke taget røntgenbillede af lungerne, men hvis der var klinisk mistanke om pneumoni, blev patienten ekskluderet. De 11 inkluderede studier, der omfatter i alt 917 patienter med moderat til svær KOL, er blevet fundet blandt i alt 409 citationer.

I analysen blev det fundet, at antibiotikabehandling sammenlignet placebo:

- Reducerer mortaliteten: relativ risiko (RR) 0,23 dvs. en reduktion på næsten 80% og *number needed to treat* (NNT) = 8 (baseret på fire studier).
- Reducerer manglende respons: (RR = 0,75 (baseret på seks studier). Denne gavnlige effekt stammede udelukkende fra studier med indlagte patienter, mens man i studierne med ambulante patienter ikke fandt nogen forskel mellem placebo og antibiotika.
- Nedsætter purulensen af sputum: RR = 0,56 (baseret på tre studier).
- Fører til signifikant højere forekomst af diare og andre bivirkninger: RR = 2,86 (baseret på to studier).

Abstract

Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

Ram FSF, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC

The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 2. Copyright © 2006 The Cochrane Collaboration.

Published by John Wiley & Sons, Ltd.

DOI: 10.1002/14651858.CD004403.pub2. This version first published online: 19 April 2006 in Issue 2, 2006.

Date of Most Recent Substantive Amendment: 20 December 2005.

This record should be cited as: Ram FSF, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD004403. DOI: 10.1002/14651858.CD004403.pub2.

Background

Most patients with an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are treated with antibiotics. However the value of their use remains uncertain. Some controlled trials of antibiotics have shown benefit (Berry 1960; Pines 1972) while others have not (Elmes 1965b; Nicotra 1982).

Objectives

To conduct a systematic review of the literature estimating the value of antibiotics in the management of acute COPD exacerbations.

Search strategy

We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library Issue 4, 2005); MEDLINE (1966 to December 2005); EMBASE (1974 to December 2005); Web of Science (December 2005), and other electronically available databases.

Selection criteria

Randomised controlled trials (RCTs) in patients with acute

COPD exacerbations comparing antibiotic (for a minimum of five days) and placebo.

Data collection and analysis

Data were analysed using Review Manager software. Continuous data were analysed using weighted mean differences (WMD) and 95% confidence intervals (CI). Relative risks (RR) (and 95% CI) were calculated for all dichotomous data. Where appropriate, number needed to treat to benefit (NNT) and 95% CI were calculated.

Main results

Eleven trials with 917 patients were included. Ten trials used increased cough, sputum volume and purulence diagnostic criteria for COPD exacerbation. Eight-hundred and fifty-seven patients provided data for outcomes including mortality, treatment failure, increased sputum volume, sputum purulence, PaCO₂, PaO₂, peak flow and adverse events. Antibiotic therapy regardless of antibiotic choice significantly reduced mortality (RR 0.23; 95% CI 0.10 to 0.52 with NNT of 8; 95% CI 6 to 17), treatment failure (RR 0.47; 95% CI 0.36 to 0.62 with NNT of 3; 95% CI 3 to 5) and sputum purulence (RR 0.56; 95% CI 0.41 to 0.77 with NNT of 8; 95% CI 6 to 17). There was a small increase in risk of diarrhoea with antibiotics (RR 2.86; 95% CI 1.06 to 7.76). Antibiotics did not improve arterial blood gases and peak flow.

Authors' conclusions

This review shows that in COPD exacerbations with increased cough and sputum purulence antibiotics, regardless of choice, reduce the risk of short-term mortality by 77%, decrease the risk of treatment failure by 53% and the risk of sputum purulence by 44%; with a small increase in the risk of diarrhoea. These results should be interpreted with caution due to the differences in patient selection, antibiotic choice, small number of included trials and lack of control for interventions that influence outcome, such as use of systemic corticosteroids and ventilatory support. Nevertheless, this review supports antibiotics for patients with COPD exacerbations with increased cough and sputum purulence who are moderately or severely ill.

Der var ingen forskel med hensyn til forløbet af blodgasser eller lungefunktion mellem antibiotika og placebo. En række af de øvrige effektparametre kunne ikke medtages i metaanalysen, da de kun var registreret i et af de inkluderede studier.

På baggrund af ovenstående har forfatterne konkluderet, at ved KOL-eksacerbation med øget hoste og sputum purulens fører antibiotikabehandling (uanset type af antibiotikum) til nedsat dødelighed, færre behandlingssvigt og hurtigere normalisering af sputum [6]. Effekten er størst hos de mest medtagne patienter. Forfatterne understøtter, at selv om effekten af antibiotika hos de ikkeindlagte patienter ikke var signifikant,

skal man være forsigtig i tolkningen af dette på grund af forskellige inklusions- og eksklusionskriterier, og de anbefaler, at ikkeindlagte patienter også behandles med antibiotika, hvis de har purulent ekspektorat. Det sidste stemmer godt overens med fund fra det største studie med ambulante patienter, hvor undergruppen af patienterne med både åndenød og purulent ekspektorat havde ret overbevisende effekt af antibiotika [7].

Analysens perspektiver

Cochrane-analysens resultater er i fin overensstemmelse med både internationale og danske kliniske retningslinjer, hvor

VIDENSKAB OG PRAKSIS | INTERNATIONAL FORSKNING

antibiotika anbefales ved eksacerbation med øget sputumpurulent.

Analysen giver dog ingen retningslinjer for, hvilket antibiotikum man skal vælge. De i analysen inkluderede undersøgelser kommer fra mange forskellige lande og strækker sig over en periode på næsten 30 år, og der anvendes mange forskellige antibiotika: trimethoprim med sulfamethoxazol, amoxicillin, doxycyclin, ampicillin, cefalosporiner, tetracyclin, ofloxacin og penicillin i kombination med streptomycin.

Hvis man vælger at starte antibiotikabehandling ved KOL-eksacerbation, skal behandlingen påbegyndes, uden at der foreligger en undersøgelse af ekspektorat, og valget skal derfor baseres på empiri. Det er imidlertid svært at give en evidensbaseret anbefaling, da der ikke findes nyere danske opgørelser over den bakterielle flora ved KOL-eksacerbation. En komplicerende faktor er, at bakteriefloraen har tendens til at ændre sig i takt med, at sygdommens sværhedsgrad progredierer, med tendens til højere forekomst af gramnegative stave ved svær og meget svær KOL [8]. Selv om man i mange lærebøger anfører, at pneumokokker er en hyppig årsag til KOL-eksacerbation, fandt vi i en opgørelse fra Hvidovre Hospital yderst sjældent *Streptococcus pneumoniae* i ekspektoratet ved indlæggelseskrævende eksacerbationer. I stedet for fandt vi, at *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* og gramnegative stave inkl. *Pseudomonas aeruginosa* var de hyppigst forekommende bakterier (upublicerede data). Floraen afhænger foruden af sygdommens sværhedsgrad også af komplicerende sygdomme, f.eks. diabetes, og af hyppigheden af tidligere antibiotikabehandlinger.

Man skal ved valget af antibiotikum til KOL-eksacerbation således både vurdere sværhedsgraden af eksacerbationen og sværhedsgraden af den underliggende KOL-sygdom. Den pragmatiske anbefaling vil for patienter, som har let-moderat KOL og en ikkeindlæggelseskrævende eksacerbation være et peroralt ampicillinpræparat, hvis patienten ikke er allergisk over for penicillin. For de indlagte patienter, som næsten altid

har svær KOL, vil amoxicillin med clavulansyre være et godt førstevalg, da betalactamaseproducerende bakterier er ofte forekommende. Ved penicillinallergi vil et peroralt makrolid med god effekt mod *Haemophilus influenzae* (f.eks. roxithromycin) være et fornuftigt valg med doxycyclin som et andet peroralt alternativ, mens man ved svær indlæggelseskrævende KOL-eksacerbation hos en penicillinallergiker initialt kan vælge intravenøst givet cefuroxim.

I det nye Cochrane-review bekræftes det, at antibiotika er gavnlige ved KOL-eksacerbation med purulent ekspektorat. Samtidig underbygger analysen, at der ikke er grund til at give antibiotikum ved KOL-eksacerbation, hvor opspytet ikke har skiftet farve og vedbliver med at være ikkepurulent.

Korrespondance: Peter Lange, Hjerte-lungemedicinsk Afdeling, Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: peter.lange@hh.hosp.dk

Antaget: 22. august 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Saint S, Bent S, Vittinghoff E et al. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. JAMA 1995;273:957-60.
2. Gold members. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. www.goldcopd.com/es2004clean.pdf /aug 2006.
3. Celli BR, MacNee W and committee members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004;23:932-46.
4. NICE. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Thorax 2004;59(suppl 1):1-232.
5. Lange P, Hansen JG, Iversen M et al. Diagnostik og behandling af kronisk obstruktiv lungesygdom. Ugeskr Læger 1998;160(suppl 1).
6. Ram FSF, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD004403. DOI: 10.1002/14651858.CD004403.pub2.
7. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern med 1987;106:196-204.
8. Eller J, Ede A, Schaberg T et al. Infective exacerbation of chronic bronchitis: relation between bacterial etiology and lung function. Chest 1998;113:1542-8.

Terapeutisk mål for anvendelse af erythropoietin (EPO): er subnormal bedre end normal?

Speciallæge Hans Karle, Charlottenlund,
e-mail: hanskarle@dadlnet.dk &
speciallæge Niels Ebbe Hansen, Virum

Anvendelse af erythropoietin (EPO) har i mange år været standard i behandling af anæmi ved kronisk nyreinsufficiens.

Trods betydelige erfaringer, herunder kendskab til risikofaktorer, har der hersket usikkerhed om optimal dosering og ønskeligt terapeutisk mål. Det har således været usikkert, hvorvidt behandling af anæmi ved kronisk nyreinsufficiens modvirker risikoen for hjerteinsufficiens og andre kardiale komplikationer i forbindelse med anæmi. I to større kliniske studier, der omfattede flere end 2.000 patienter, der havde