

# Rasjonell antibiotikabehandling hos pasienter med kroniske sår

Haakon Sjursen  
HUS - UiB 2009

# Rasjonell antibiotikabehandling

- Når behandle med antibiotika?
- Lokalt eller systemisk?
- Når gi systemisk?
- Aktuelle antibiotika
- Valg ved ulike infeksjoner/bakterier

# Innledning

- Sårinfeksjoner oppstår etter
  - skader,
  - venøs og arteriell insuffisiens, trykksår
  - Eksem
  - Metabolske, Diabetes o.a.
  - Infeksjoner overfladiske eller dype
- Infeksjonen kan variere fra ubetydelig til livstruende
- Årsak
  - Utenfor sykehus er hudbakterier vanligst
    - Staphylococcus aureus
    - gruppe A streptokokker
  - I Sykehus
    - S aureus, Gr A streptokokker , Enterokokker
    - koagulase negative stafylokokker, Pseudomonas

# Diagnose

- Diagnosen stilles oftest kun ved undersøkelse
- Men bakteriell prøve er viktig
  - Biopsi
  - Skraping (curettage)
  - Pensel
  - Puss

# Behandling når? Når gi antibiotika?

- De fleste kroniske sår er kolonisert med bakterier
- Det vanskelige er å avgjøre når en skal gi antibiotika
- Lokal antibiotika ved moderat infeksjon?
- Systemisk ved kraftigere infeksjon

# Lokal Antibiotikabehandling

- Regnes som svært effektive til behandling av overfladiske sårinfeksjoner som impetigo, overfladiske sårinfeksjoner og bakteriell dermatitt
- Også egnet til sekundære traumatiske infiserte sår som
- sutursår og mer overfladiske sår
- Fordel:
- Høyere konsentrasjon i infeksjonsfokus
- Reduserte systemiske bivirkninger
- Mindre resistensutvikling i normalflora da den påvirkes lite

# Antibiotika til lokalbehandling av sårinfeksjoner

- *Bacimycin*: Bacitracin + klorhexidin
  - Bacitracin
    - Gram positive bakterier
    - påvirkes ikke av betalaktamase
  - Klorhexidin
    - et desinfeksjonsmiddel til hud
    - vevstoksisk i åpne sår
    - virker bactericid både på gram positive og gram negative bakterier
- *Terramycin-Polymyxin B*
  - Oxytetracyclin og Polymyxin B
    - Til Overfladiske sår, sekundærinfiserte eksem
    - OBS Resistensutvikling!

## Antibiotika til lokalbehandling av sårinfeksjoner -2

- *Flamazine*, er et kjemoterapeutikum
  - Sølv-sulfadizin
  - Gram negative
  - Indikasjon Brannskade sår
  - Resistensutvikling mot sulfadizin
- *Fucidin*: Fusidinsyre
  - Mot Stafylokokker
  - **Rask resistensutvikling!**
- *Bactroban*: Mupirocin nesesalve til stafylokokkbærere
- (Neomycin + Polymyxin kun i øyedråper)



# Lokal antibiotika til infiserte kroniske sår?

- Ulempe: De fleste antibiotika til lokal bruk gir rask
  - Resistente bakterier
  - Kontakt dermatitt
  - Kan hemme sårtilheling
  - Uten at koloniseringen reduseres
- Resistente bakterier utvikles meget raskt
  - Eks Ciprofloxacin lokalt: 94% resistente bakterier vs. 4% uten
- Lokalt antibiotika bør i de fleste tilfeller derfor ikke brukes ved dypere akutte eller ved kroniske infiserte sår
- Dersom bruk: Kun i en kortere periode

## Annen lokal behandling av kroniske infiserte sår

- Annen lokalbehandling er det viktigste!
- Sårstell med
  - Desinfeksjon
  - Debridement o.a. kirurgi
  - o.a lokal behandling

Omtales senere!

# Når skal en starte systemisk antibiotika?

- Den viktigste ved diagnose og behandling av kroniske sår er å avgjøre om det kun er en lokal respons eller om der er systemisk påvirkning
- Gi systemisk antibiotikabehandling når
  - Ved systemisk påvirkning
  - Økte og særlig økende infeksjonsparametre
    - SR CRP kan være økt ved inflammasjon
    - Økende tyder på infeksjon
  - Når infeksjonen har spredt seg lokalt utenfor såret
  - Tegn til nekrose krever kirurgisk behandling

# Diagnostikk

- Dersom feber, takykardi tas
- Blodkultur og pussprøve
- LPK, diff, CRP, SR, CK, kreatinin, syre-base

# Valg av behandling

## 3 VIKTIGE PRINSIPP:

1. Puss og abscesser skal dreneres, nekrotisk vev fjernes!!  
Fordi vevspenetrasjon i puss, abscesser og nekrotisk vev er nedsatt
2. Farmakokinetikk: absorpsjon, vevskonsentrasjon
3. Farmakodynamikk: Dosestørrelse og doseintervall

# Antibiotikavalg ved kroniske sårinfeksjoner

- Per orale og parenterale
  - Penicillin, Ampicillin, Imacillin, Dicloxacillin
  - Clindamycin
  - Cefalosporin 1. generasjon (2. gen.)
  - Doxycyclin
  - Makrolider
  - Trimethoprim-sulfamethoxazol
  - Linezolid
  - Metronidazol
- Kun parenteralt
  - 2. 3. generasjons cefalosporiner
  - Aminoglycosider
  - Karbapenemer
  - Vancomycin

# Betalaktam antibiotika penicilliner - cefalosporiner

Gode egenskaper:

- Bactericide med god vevspenetrasjon i hud og bløtvev:
- men inaktiveres i puss på grunn av høy proteinbinding som gir lavere penetrasjon til infeksjonsfokus
  - Penicillin proteinbinding 60%-
  - dikloxacillin 85%
- Bruk penicillin dersom følsom bakterie
- Penicillin eller stafylokokkpenicillin er førstevalget!

# Valg av penicillin og kloxacillin, dikloxacillin

- Over 70 % av gule stafylokokker er resistente mot penicillin.
  - Men Benzylpenicillin (penicillin V) foretrekkes hvis stammen er penicillinfølsom: 10 -15x bedre drap .
- Merk at kloxacillin/dikloxacillin iv også dreper streptokokker, men peroralt Ekvacillin og dikloxacillin (Diclocil) er dårlig mot streptokokker
- Diclocil absorberes 50% bedre enn Ekvacillin peroralt
  - Bruk kun Diclocil peroralt
  - IV behandling: Dikloxacillin gir krystallutfelling når gitt samtidig med Aminoglykosid : Bruk Ekvacillin i.v.



# Makrolider

- Bacteriostatiske
- Dårlig absorpsjon
- Dårlig penetrasjon i infisert vev i hud/underhud
- Ingen effekt på gram negative
- Meget rask resistensutvikling
  
- Erytromycin og spiramycin lite egnet til infiserte sår
- Claritromycin og Azitromycin noe bedre
- Azitromycin gir høy intracellulær konsentrasjon

# Tetracykliner

- Bacteriostatiske
- rask resistensutvikling – plasmid mediert
  - effluxpumpe mekanisme, uspesifikk mekanisme
  - Induserer resistens også mot andre antibiotika ved å pumpe dem ut igjen
- Skal ikke brukes ved bløtdelsinfeksjoner
- Må brukes med forsiktighet mot andre infeksjoner hos pasienter med infiserte sår
- Opplades i beinvev og inaktiveres: uegnet ved osteomyelitt

# Trimetoprim-sulfa

- Spesiell virkningsmekanisme:
  - hemmer 2 trinn i folinsyre-metabolismen
- Har vært lite brukt pga allergiske bivirkninger
- Fått sin renessanse pga resistente stafylokokker, inkl. MRSA
- Bakteriostatisk, absorberes godt
- Men gode konsentrasjoner i hud og bløtvev
- Bredspektret
  - Virker på stafylokokker, streptokokker, enterokokker
  - Gram negative
- Dosering 2 tabletter x 2

# Clindamycin

- Oppkonsentreres i beinvev og i abscesser
- Godt egnet ved blandingsinfeksjoner med stafylokokker og anerobe
- Virker synergistisk med betalaktam antibiotika
- Hemmer proteinsyntesen, også toksiner
  - Nekrotiserende fasciitt, Stafylokokk- og streptokokk- toksisk syndrom
- Ulempe:
  - Resistens utvikling – bør derfor gis i kombinasjon
  - Antibiotika assosiert colitt
- Delvis konsentrasjonsavhengig effekt
  - men effekten øker ikke om dosen økes utover et visst nivå
- Dosering
  - Bløtdelsinfeksjoner: 150 mg x 3 po
  - Osteomyelitt: 300 mg x 3 iv/po
  - Alvorlige infeksjoner: 600-900 mg x3 iv

# Fusidinsyre -Fucidin

- Stafylokokk antibiotikum
  - både gule og hvite, inkl. MRSA og MRSE
- Virker bakteriostatisk, men etter kumulasjon i vev baktericid
- Hemmer stafylokokkers penicillinase produksjon
  
- Bør kun gis peroralt. Dose: 500 mg po x 3-4
  - Iv: tromboflebitt, levertoksisk (reversibelt)
  
- Meget rask resistensutvikling ved lokalbehandling
- Rask resistensutvikling også ved systemisk bruk
- Bør derfor kun gis i kombinasjon
  - For eksempel med rifampicin

# Rifampicin

- Stafylokokkmiddel, meget effektivt
  - Svært lave MIC verdier
- I Norge kun til TB
  - Spesialist kan forskrive mot stafylokokker
  - Bakteriostatisk
  - Seleksjon av resistente stammer
  - Bør kun brukes i kombinasjon
  - Kun per oralt, levertoksisk, kontroller ALAT hver 14.dag
  - **Spesielle egenskaper i biofilm**
- Dose 300 - 450 mg x 2 po

# Linezolid - Zyvoxid

- Svært effektivt, men alvorlige bivirkninger ved langtidsbruk
- Defor kun til infeksjon med
  - Meticillin resistente stafylokokker
  - Ampicillinresistente enterokokker
- Gode konsentrasjoner i hud/underhud
- Virker på biofilm
- Alvorlige bivirkninger ved langtids behandling
  - Vanligvis problemfritt ved kort behandling

# Metronidazol - Flagyl

- Kun mot anaerobe
- Bedre enn clindamycin mot Gram negative anaerobe som Bacteroides spp
- Sår utgående fra abdomen, tarm, genitalia
- Absorberes meget godt
  - Kan gis per oralt selv ved alvorlig infeksjon
  - Dosering 400 mg x 3 evt. 1200 mg x 1



# Aminoglykosider

- Lite resistensutvikling,
- Meget raskt bakteriedrap
- Gode stafylokokk midler
- Gode mot gram negative
- Inaktiveres i anerobe miljøer
  - derfor mindre egnet ved abscesser
  
- Kun intravenøst eller lokalt i gentamycinkuler, collatamp
- Doseres x 1
- Stafylokokker 3-4 mg/kg x 1
- Gram negative 4-7 mg/kg x 1

# Kvinoloner

- Ciprofloxacin, Ofloxacin
  - Lave konsentrasjoner i subcutant vev 20-50% av serumkons.
  - Derfor mindre effektive ved bløtdelsinfeksjoner?
  - Ikke virksomt mot streptokokker
  - Økende stafylokokkresistens
  - Bør forbeholdes Gram negative, inkl. pseudomonas
- Men 4-6 x serumkonsentrasjonen oppnås i infisert bein vev
- Derfor velegnet ved Gram negativ osteomyelitt
- Diabetes fotsår med osteomyelitt

# Karbapenemer

- Tienam, imipenem+ cilastatin 500mg – 1g x 3
- Meronem, meropenem 500 mg - 1g x 3
- Invanz, ertapenem 1g x 1
  
- B-lactam antibiotika
- Meget bredspektrede
  - Gram negative, inkl. pseudomonas
    - Ertapenem virker ikke på pseudomonas
  - Anaerobe, bredere enn clindamycin og metronidazol
  - Gram positive
    - Dårlig mot hvite stafylokokker og enterokokker, spes. E faecium
    - Virker ikke mot MRSA, VRE

# Vurdering av bakteriologisk funn

- Pasienter som nylig har fått antibiotika har oftere:
  - Gram negative tarmbakterier
  - Multiresistente Gram negative
    - Pseudomonas, Acinetobakter
  - Enterokokker forsvinner ofte når de andre utryddes
  - Candida ses nesten bare som kolonisering av fuktige sår
    - Unntak brannså

# 1. Antibiotika ved lette, overfladiske infeksjoner

- **Gram positive:**

- Penicillin V, Apocillin, Weifapenin po 660mg - 1 g x 4

- i 7 – 14 dg

- ved stafylokokker utenfor sykehus, streptokokker

- Dikloxacillin , Diclocil 500 mg x 4

- ved stafylokker isykehus eller ved manglende effekt av penicillin V

- Ved penicillinallergi:

- Clindamycin, Dalacin 150-300 mg x 4

- Fusidinsyre, Fucidin po 500 mg x 3-4

- Disse bør vurderes å gis i kombinasjon pga resistensutvikling

# 1. Antibiotika ved lette, overfladiske infeksjoner

- **Gram negative:**
  - Imacillin 250- 500 mg x 3 obs resistente
  - Ciprofloxacin 250 – 500 mg x 2
  - Trimetoprim-sulfa 2 tabl. X 2
  - Cefalosporiner :
    - cefalexin (kun overfladiske)
    - cefuroxim-axetil
- **Anaerobe**
  - Clindamycin

## 2. Antibiotika ved middels - alvorlig med cellulitt

Stafylokokker og streptokokker vanligst, men  
Oftere blandingsinfeksjoner med Gram neg og anaerobe

- Som for lette: Penicillin V, Diclocil
- Ampicillin obs resistens
- Ciprofloxacin +/- clindamycin
- Cefalosporiner +/- clindamycin
  
- Vurder per oralt - intravenøst
  
- Behandlingstid: 2-3 uker

## 3. Alvorlige, dype og Osteomyelitt

Gram pos , Gram neg, Anaerobe

- Alltid iv behandling initialt og til feberfrihet /signifikant CRP,LPK fall
- Før resistens:
  - Ekvacillin + aminoglykosid
  - cefuroxim + anaerobt middel, clindamycin eller metronidazol
  - Ekvacillin + ciprofloxacin

### **Osteomyelitt**

- Initalt alltid iv. i 2-3 uker,
- Samme antibiotika som over
- Behandlingslengde 4-6 uker -flere mnd



# Sepsis

## **Før bakterie er kjent**

- Ekvacillin + aminoglykosid
- Cefotaxim eller ceftriaxon + clindamycin
- Ciprofloxacin +/- metronidazol
- Karbapenem

## **Når bakterien er kjent**

- Etter resistens skjema
- Pseudomonas: alltid to medikamenter

## Infiserte diabetiske sår – bakteriologisk diagnostikk

- Selv overfladiske lokale infeksjoner kan bli alvorlige
- Dype infeksjoner opptrer lettere pga lettere spredning i vevet
  - Osteomyelitt, infeksjon i sener, ledd, muskulatur

# Infisert sår i diabetes fot

- Gule stafylokker er hyppigst
  - Andre:
    - $\beta$ -hemolytiske streptokokker,
    - Gram-negative, intestinale stavbakterier, anaerobe bakterier.
  
  - Blandingsinfeksjoner er vanlige: Gj.sn. 2,2 – 5,8 ulike bakterier
    - Anaerobe og Proteus ses nesten bare i blandingsflora
  
  - Lavirulente bakterier kan gi infeksjon pga nedsatt immunforsvar:
    - S.epidermidis, Corynebakterier (ved nekrose)
    - Anaerobe: Peptostreptokokker, Bacteroides, Prevotella
  
  - Betydningen av enterokokker, hvite stafylokker og nonfermentative bakterier (pseudomonas o.a) er mer usikker.
-

# Behandling Infisert diabetessår

- **Antibiotikavalg styres etter mikrobiologiske funn**

Empirisk behandling:

Dikloksacillin 500 mg-1 g x 3-4 po/ kloksacillin 2 g x 4 iv  
+/- Ciprofloksacin 750 mg x 2 p.o. (ev. 400 mg x 2 i.v.)

eller

Clindamycin 150-300 mg x 3-4 p.o./ 600 mg x 3 i.v.  
+/- Ciprofloksacin 750 mg x 2 p.o. (ev. 400 mg x 2 i.v.)

# Infeksjon i decubitus og kroniske leggsår

- Antibiotikabehandling av decubitus og kronisk leggsår er sjelden indisert hvis det ikke foreligger lokale eller systemiske infeksjonstegn og funn av potensielt patogene bakterier i såret
- Godt sårstell,
  - kirurgisk revisjon av decubitus
  - og lokalt desinfeksjonsmiddel, sølvbandasje
  - vil i de fleste tilfeller fremme sårtilhelingen.
- Valg av antibiotikum foretas helst når svar på bakt. us. foreligger.
- Ved infeksjon med *Pseudomonas aeruginosa*: vurder lokalbehandling med eddiksyreløsning.

# Infeksjon i decubitus og kroniske leggsår

- Årsak:
  - gule stafylokokker
  - $\beta$ -hemolytiske streptokokker
- Usikker betydning – representerer ofte kun kolonisering:
  - *Pseudomonas aeruginosa*
  - Gram-negative, intestinale stavbakterier
  - anaerobe bakterier
  - Kliniske forhold avgjør om slike funn representerer kolonisering eller er årsak til infeksjon.
- Funnt av hvite stafylokokker, enterokokker eller korynebakterier har neppe klinisk betydning.

# Infeksjon i decubitus og kroniske leggsår

- Gule stafylokokker:
  - **dikloksacillin 0,5-1 g x 3-4 p.o.**
  - (ev. kloksacillin 2 g x 4 i.v.)
- $\beta$ -hemolytiske streptokokker:
  - **Fenoksymetylpenicillin 660 mg – 1 g x 4 p.o.**
  - (ev. benzylopenicillin 2-4 mill. IE x 4 i.v.)
- Empirisk behandling – ukjent etiologi:
  - dikloksacillin 0,5-1 g x 3-4 p.o.**
  - **+ ciprofloksacin 500 mg x 2 p.o.** (ev. 400 mg x 2 i.v.)Eller
  - klindamycin 600 mg x 3 i.v. / 150-300 mg x 3-4 p.o.
  - **+ ciprofloksacin 500 mg x 2 p.o.** (ev. 400 mg x 2 i.v.)

## Sårinfeksjoner med mistenkt annen etiologi

- Ved sårinfeksjon med ukjent etiologi etter kontaminert kirurgi (traume- og abdominalkirurgi)
- ved mistanke om annen etiologi enn stafylokokker og streptokokker

**cefotaksim 2 g x 3 i.v.**

eller

**ceftriaxon 2g x1 iv, 1g x 1 im**

- Ved mistenkt anaerob infeksjon (abdominal/gynekologisk kirurgi)  
legges til:

**Metronidazol** 0,5 g x 3 i.v./ 1,5 g x 1 1. dag, senere 1 g x 1 i.v.

- Evt. **Karbapenem** som monoterapi



# Hvordan stille diagnosen infeksjon?

- Minst 2 av følgende:
  - Rubor omkring såret
  - Varmeøkning
  - Ødem med økt konsistens
  - Ømhet, smerte
  - (rubor, calor, tumor, functio laesae)
- eller 1 av følgende
  - Aktiv puss sekresjon fra såret eller fra fistel
  - Rask nekrose (men kan skyldes redusert blodforsyning)
- NB!: Å ta prøve fra et sår som ikke oppfyller disse kriterier gir deg tolkningsproblemer!



# Infisert sår - Systemiske tegn og symptom

- Feber eller opphevet diurnal rytme
- Redusert almenntilstand
- Klart avgrenset eller diffuse infeksjonstegn?
- Overfladisk eller dyp?
- Puss/fluktuering?
- Lymfangitt/lymfadenitt?
- Økt LPK og/eller nøytrofile
  
- Mrk. Rødhet omkring såret og lett feber kan være tegn på inflammasjonsprosessen i tilhelingsfasen



x = egnet område for prøve

# Kroniske Sårinfeksjoner – Etiologi -1

## ■ Decubitus ulcus, venøse, arterielle, trykksår

- Blanding av aerobe og anaerobe bakterier

## ■ Brannsår

- Primært aerobe: *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*,
- *E. coli*, *Klebsiella* spp.
- *Enterococcus* spp.
- *Candida* spp.

## ■ Diabetiske fotsår

- Aerobe: *Staph aureus*, *Streptococcus* spp. *P. aeruginosa*, *Enterococcus* spp., enterobacteriaceae
- Anaerobe: *Peptostreptococcus*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp.

# Infeksjon i decubitus og kroniske leggsår

- Indikasjon for systemisk behandling:
  - Økende rubor
  - Smerte
  - Purulens
  - Lymfadenitt
  - Feber
  - Økte infeksjonsparametre
- Prøve med pensel fra sårkanten etter fjerning av puss og nekrotisk materiale og vask med sterilt saltvann.
- eller biopsi fra sårkanten
- Beinbiopsi og røntgenundersøkelser er aktuelt ved mistanke om underliggende osteomyelitt.