

ANTIBIOTIKA

Arbejdsgruppens medlemmer

Pernille Daugaard, Anya Eidhammer, Kristina B Hansen, Merete Hein, Rikke Bek Helmig (tovholder), Vinnie Greve Hornshøj, Ina Houman, Lene Duch Madsen, Kathrine Birch Petersen, Veronica Tovar Poulsen, Louise Højer Rom.

Associeret gruppen: Helle Krogh Johansen (Klinisk Mikrobiologi).

Fremlagt på Sandbjergmødet januar 2012.

Korrespondance

Rikke Bek Helmig: rikke.bek.helmig@dadlnet.dk

Afgrænsning af guideline

I vores dagligdag ordineres ofte antibiotika enten profylaktisk for at forebygge infektioner, på mistanke om en infektion eller ved manifest infektion.

I Danmark og de øvrige nordiske lande har vi en lang tradition for en restriktiv antibiotikapolitik i forhold til andre lande i Europa og i verden. Trods dette er der stigende problemer med udvikling af resistens imod de kendte antibiotika (DANMAP).

Der er derfor et øget behov for kontrol af resistensudvikling, overvågning af forbrug af forskellige antibiotika og større fokus på rationel anvendelse af antibiotika (Nordisk Råd: "One Health").

Vi har i denne guideline forsøgt at fokusere på problemstillinger relateret til antibiotikabehandling af gravide, fødende og ammende kvinder. Vi har forsøgt at beskrive specielle forhold, som gør sig gældende for gravide og angive mere principielle anbefalinger for behandlingsindikationer og behandlingslængder.

I den vedhæftede tabel (bilag 1) er der anbefalet ændringer i behandlingen, hvor det er skønnet indiceret. I forhold til de specifikke infektioner er der indsat links til eksisterende guidelines. Vi har gennemlæst disse med fokus på, om den anbefalede antibiotiske behandling fortsat vurderes som optimal.

Diagnosekoder:

BPH: Systemisk antibiotikabehandling af infektionssygdomme

f.ex: BPHA: Behandling med penicillin

DZ292A: Behov for profylaktisk antibiotikabehandling

Indholdsfortegnelse:

1.	Farmakokinetik: Generelle betragtninger og anbefalinger for gravide, overvægtige gravide og ammende	(s. 3-6)
2.	Farmakokinetik: Forskellige antibiotikagrupper	(s. 7-8)
3.	Antibiotisk behandling af bariatrisk opererede patienter	(s. 9- 10)
4 .	Principper for antibiotikaprofylakse ved obstetriske indgreb, herunder: sectio, intrauterin palpation, evacutio ved retineret væv, suturering af større bristninger, cerclage	(s. 10-16)
5.	Behandlingsvarighed for intravenøs antibiotikabehandling og efterfølgende per oral behandling	(s. 17)
6.	Drugfever	(s. 18)
7.	Anafylaksi	(s. 19)
8.	MRSA	(s. 20)

Vedhæftet guidelinen er:

1. Tabel 1: Anbefaling af opdatering af antibiotikabehandling i eksisterende Sandbjerg guidelines + links

1. Farmakokinetik:

Generelle betragtninger og anbefalinger for gravide, overvægtige gravide og ammende

Problemstilling:

I graviditeten sker en række forskellige fysiologiske forandringer hos kvinden, som påvirker farmakokinetikken af farmaka. Desuden har man et foster at tage hensyn til, og derfor må risikoen for teratogenisitet altid overvejes. Udover de fysiologiske ændringer hos kvinden forårsaget af graviditeten, er et stigende antal kvinder overvægtige forud for deres graviditet, hvilket ligeledes giver fysiologiske forandringer, der påvirker farmakokinetikken.

Generelt for antibiotika:

For at opnå effekt af et betalaktam antibiotikum skal plasmakoncentrationen ligge over MIC-værdien (minimum inhibitory concentration) = den laveste koncentration af stoffet, som virker hæmmende på mikroorganismen i mindst halvdelen af doseringsintervallet, imedens peak-værdien ved koncentrations afhængige drab skal være 10-12 gange over MIC-værdien. Kun den frie del af et stof er virksomt og kan transporteres over membraner/compartments, så der indstiller sig en ligevægt. Kun den frie del af stoffer kan udskilles via nyrerne. Antibiotika er overvejende hydrofile og udskilles for manges vedkommende igennem nyrerne.

Litteratur søgningsmetode:

Vi søgte på Pubmed med MESH termer: pharmacokinetics AND pregnancy AND drugs. Vi har især benyttet os af to artikler til disse guidelines. Desuden er brugt faglitteratur på området og forskellige faglige internetsider.

Resumé af evidens:

Generelt findes ikke meget evidens på området. Det er svært at lave randomiserede kontrollerede undersøgelser på gravide, man støder ofte imod en etisk barriere.

De artikler, vi har brugt, har mest lænet sig op af grad III-IV evidens, hvor meget viden er opnået fra ekspertkomiteer, observationelle studier og patofysiologiske studier, altså kommer vi næppe over evidensniveau C-D.

Farmakokinetik ved gravide:

Når man diskuterer farmakokinetik er der altid følgende områder, som bør undersøges/overvejes:

- absorption
- fordeling
- metabolisering
- udskillelse

Absorption:

Gastrointestinalt

Ventrikeltømmingshastigheden kan være forlænget under graviditet.

Transporttiden igennem tarmen er forlænget, næsten fordoblet i 2-3. trimester.

Hyperemesis kan nedsætte absorptionen.

Ventrikelsekretet ændrer sig i graviditeten til en mere basisk opløsning.

Pulmonalt

Det respiratoriske volumen øges med 40 %, og cardiac output øges. Dette bevirker, at inhalation af stoffer giver hurtig og øget absorption.

Parenteral

Under graviditet øges vævs gennemblødningen som en konsekvens af vasodilatation og øget cardiac output. Derfor øges absorptionen af bl.a. transdermal og subcutant administrerede stoffer.

Fordeling:

Blod

Tidligt i graviditeten øges plasmavolumen kompensatorisk til et fald i karmodstanden, således er plasmavolumen næsten øget med 50 % i 3. trimester. Mange ting påvirker denne stigning, bl.a. øges det yderligere ved flerefoldsgraviditeter.

Erytrocytvolumen øges kun med ca. 18 %, og derfor falder hæmoglobin fysiologisk i graviditeten. Plasmaprotein koncentrationen (albumin især) falder igennem graviditeten, mest som konsekvens af øget plasmavolumen, altså en fortyndingseffekt, men den totale mængde af plasmaprotein falder også let igennem graviditeten (ca. 10-12 %). Dette er årsagen til, at en mindre andel af stoffet bliver proteinbundet, og altså optræder en større andel af stoffet som frit og aktivt. Den øgede mængde frie stof bliver dog fortyndet i den øgede mængde plasma samtidig med at udskillelsen og metabolismen er øget, så den egentlige konsekvens er diskutabel.

Ekstracellulærevolumen:

Under graviditet holder kroppen natrium tilbage i nyrene og dette er bl.a. årsagen til at det totale ekstracellulærevolumen øges med 4,5-6,5 liter. Den største del af denne væske findes i den føto-placentare-enhed. Der er stor variation, og kvinder med voldsomme ødemer har endnu større ekstracellulærevolumen. Dette betyder at især hydrofile stoffer opnår lavere peak-koncentration hos gravide, da deres fordelingsvolumen er øget.

Fedtvolumen:

Fedtvolumen øges under graviditet med ca. 3-4 kg. Her kan fedtopløselige stoffer akkumuleres. Efter graviditet frigives sådanne stoffer ved fedtmetabolisering, evt. i forbindelse med amning.

Det cirkulatoriske system:

Tidligt i graviditeten falder det systemiske blodtryk som konsekvens af et fald i den perifere karmodstand. Som kompensation øges hjertets cardiac output ved en pulsstigning på 10-15% og et øget slagvolumen. Alt i alt øges cardiac output med ca. 30-40% i 2. trimester.

Dette betyder også at organperfusionen øges især til nyrer, lever og uterus.

Metabolisering:

Leveren

Leverens CYP-system er ændret under graviditet. Nogle CYP-systemer er induceret, andre er hæmmet. Som eksempel kan nævnes, at CYP1A2 er hæmmet med op til 33 %, og derfor falder clearance af fx koffein. Modsat er CYP3A4 induceret med 2-3 gange så høj aktivitet, hvilket får betydning for bl.a. nifedipin, som har en øget clearance. Der findes desuden stor individuel variation i aktiviteten af de forskellige CYP-systemer.

Udskillelse:

Nyrerne:

Som konsekvens af vasodilatationen af nyrearterierne, øget cardiac output og dermed øget organperfusion, stiger GFR med op til 80 % igennem graviditeten, dog falder GFR de sidste 3 uger inden terminen. Generelt betyder dette, at filtrationen af et stof øges under graviditet. Hermed øges clearance, og halveringstiden falder for stoffer, som udskilles renalt.

Placenta.

Næsten alle stoffer kan til en hvis grad passere placenta, afhængig af stoffets molekylestørrelse, ladning og lipofilitet. Kun den frie ikke-proteinbundne del af et stof får mulighed for at passere

placenta. Oftest drejer det sig om passiv transport, men der findes eksempler på aktiv transport ved transportør-proteiner i placenta.

Desuden er den placentare-enhed også i stand til at metaboliseres bl.a. ved hjælp af CYP-systemet, men det er endnu uklart præcist, hvilken rolle disse systemer spiller.

Fosterets evne til at metabolisere farmaka er begrænset pga. umoden leverfunktion. Desuden kan stoffer blive fanget i et kredsløb omkring fosteret, idet udskillelse via nyrerne ender i foster-væsken, som igen drikkes af barnet.

Amning:

De fleste stoffer kan måles i modermælk i variabel koncentration afhængig af stoffets molekyl størrelse, opløselighed, proteinbinding, plasmakoncentration og halveringstid.

For at vurdere barnets risiko for påvirkning via modermælk bruges den relative vægtjusteret dosis (RVD). RVD ligger for de fleste lægemidler på 1-2 %.

Svær overvægt:

Problemstilling:

Svær overvægt er defineret som BMI ≥ 30 . Som ved ikke-gravide, sker der ændringer i farmakokinetikken, når man er overvægtig, og dette kan få klinisk betydning.

En stadigt voksende andel af de gravide i Danmark er overvægtige. Omkring 12 % er svært overvægtige, i 1986 var andelen 3 %.

Litteratur søgning:

Via brug af promedicin.dk fandt vi frem til oversigtsartiklen: *Antibiotika og Overvægt af Niels Fridt-Møller et al* Ugeskrift for læger 23. maj 2005. Desuden har vi brugt "Guideline fra Hindsgavl om overvægtige".

Resume af evidens:

Der findes kun sparsom evidens om overvægtige (gravide) og antibiotika. I oversigtsartiklen er brugt data fra små studier bl.a. af patienter før/efter gastric-bypass operationer, hvor man har sammenlignet serumkoncentrationer af forskellige stoffer. Desuden enkelte case-reports. Evidensgraden er C-D.

Farmakokinetik ved overvægt:

Absorption:

Absorptionen synes ikke at være ændret hos overvægtige.

Fordeling:

Ekstracellulærvolumen er yderligere øget. Det er særligt denne faktor som får betydning hos overvægtige. Hvor meget ekstra fordelingsvolumen man skal regne med, afhænger af et stofs lipofilitet, idet hydrofile stoffer stort set ikke fordeler sig i det ekstra fedtvæv.

Antibiotika er oftest hydrofile, og derfor er fordelingen af denne type stoffer bedst korrelerede med korrigeret kropsvægt (KBW) som man finder ved ligningen:

$$\text{KBW} = (0,54 \times \text{højde i cm}) + (\text{C} \times \text{vægt i kg}) - 55$$

C er en faktor som afhænger af stoffets lipofilitet.

Metabolisering:

Nogle CYP-systemer vil være ændret hos overvægtige.

Elimination:

Den renale blodgennemstrømning er yderligere øget, og dermed er Clearance (CL) for et stof øget.

$$CL = f \times \ln 2 \times Vd / t_{1/2}$$

f er absorptionsprocenten; $t_{1/2}$ er halveringstiden; Vd er fordelingsvolumen

Konklusion:

De ændrede fysiologiske forhold hos gravide og overvægtige i form af øget fordelingsvolumen og øget clearance medfører ændringer i de farmakokinetiske forhold, som gør, at peak-koncentrationen ved normal dosering bliver mindre, tiden, hvor stoffet overstiger MIC, bliver kortere, og steady state opnås langsommere.

Ved administration af farmaka under graviditet, skal der tages højde for på hvilket tidspunkt i graviditeten, stoffet administreres i forhold til organogenesen, samt stoffets farmakokinetiske egenskaber så som lipofilitet, halveringstid og molekylstørrelse.

Ved brug af lipofile stoffer i graviditeten og post partum skal man overveje, om disse stoffer kan ophobes og evt. frigives fra fedtvæv, når kvinden ammer, og på den måde kan komme over i barnet.

Desuden skal tages i betragtning, om barnet er maturt eller ej, da immature børn er mere følsomme overfor farmaka.

Rekommandationer:

For at opnå steady state koncentrationer over MIC i mindst halvdelen af doseringsintervallet skal døgndosis fordeles på flere doseringer. **(C-D)**

På grund af tendens til lavere koncentration af et stof hos specielt overvægtige gravide, skal dosis for visse antibiotika øges så peak-koncentrationen kommer 10-12 gange over MIC.

Når barnet ønskes behandlet via mater fx under fødsel skal der gå 4 timer fra administration af penicillin, før terapeutisk niveau opnås hos foster.

Ammende kvinder skal indtage medicin umiddelbart efter amning (3-4 timer før ny amning).

(C-D)

For ammende er farmaka med RVD mindre end eller lig med 2% oftest ok.

(C-D)

Lægemidler med RVD på maksimalt 5% kan anvendes under amning.

Ved smalt terapeutisk index bruges formel for korrigeret kropsvægt.

(C-D)

Referencer:

- 1) Obstetrik, Jørgen Falck Larsen, munksgaard 2.udgave, 2.oplag 2002
- 2) ACOG practice bulletin, Prophylactic Antibiotics in Labor and Delivery, Number 47, October 2003, International Journal of Gynecology & Obstetrics 84 (2004) 300–307
- 3) Pavék P, Cecková M, Staud F. Variation of Drug Kinetic in Pregnancy, Current Drug Metabolism, 2009, 10, 520-529
- 4) www.lmk.dk (Lægemiddelkataloget 2009)
- 5) www.legemiddelverket.no
- 6) Basic and Clinical Pharmacology 10th edition af Bertram G. Katzung; forlag: Lange 2007
- 7) Pharmacology 5th edition af H. P. Rang; forlag: Elsevier Churchill Livingstone 2003
- 8) Antibiotika og over vægt af Frimodt-Møller N. et al 2005; Ugeskrift for læger 23. maj 2005, side 2266.
- 9) promedicin.dk

2. Farmakokinetik: Forskellige antibiotikagrupper

Anbefalende antibiotika under graviditet og amning

	1.trim	2.trim	3.trim	amning	Placenta/ Mælk	Metabolisme	T1/2	Elimination	Hydrofil/lipofil Vd (Lt/Kg)
Amoxicillin	✓	✓	✓	✓	↑↑/↑	hepatic	1,5 t	Urin	0,17-0,3 Lt/kg
Ampicillin	✓	✓	✓	✓	↑↑/↑	hepatic	1,9 t	Urin/bilis	0,17-0,3 Lt/kg
Azithromycin	✓	✓	✓	✓	↑/↑	hepatic	68 t	Fæces/urin	0,1-0,2 Lt/kg
Aztreonam	✓	✓	✓	✓	↑/↑	hepatic	1-3 t	Urin/fæces	0,2 Lt/kg
Benzylpenicillin	✓	✓	✓	✓	↑↑/↑	hepatic	½ t	Urin	0,2 Lt/kg
Cefuroxim	✓	✓	✓	✓	↑/↑	hepatic	1-2 t	Urin	0,13-0,18 Lt/kg
Ceftriaxon	✓	✓	✓	✓	↑/↑	hepatic	5-9 t	Urin	0,12-0,14 Lt/kg
Ciprofloxacin	○	○	○	○	↑/◆	hepatic	1-6 t	Urin/fæces	2,0-5,0 Lt/kg
Clarithromycin	○	○	○	○	◆/↑	hepatic	3-6 t	Urin	3,0-5,0 Lt/kg
Clindamycin	✓	✓	✓	○	↑↑/↑	hepatic	3-7 t	Urin	0,6-1,2 Lt/kg
Dicloxacillin	✓	✓	✓	✓	↑/↑	hepatic	1,6-5t	Urin/fæces	0,13-0,19 Lt/kg
Erythromycin	✓	✓	✓	✓	◆/↑	hepatic	1-1,5t	Fæces/urin	0,72 Lt/kg
Gentamicin	○	○	○	✓	↑↑/↑	renal	1,5-4t	Urin	0,2-0,3 Lt/kg
Imipenem	○	✓	○	✗	↑/↑	renal	1 t	Urin	0,26 Lt/kg
Meropenem	✓	✓	✓	✓	◆/↑	hepatic	1-1,5t	Urin	0,27 Lt/kg
Metronidazol	✓	✓	✓	✓	↑/↑	hepatic	8 t	Urin/fæces	0,25-0,85 Lt/kg
Mecillinam	✓	✓	✓	✓	↑/↑	hepatic	1 t	Urin	0,2-0,4 Lt/kg
Nitrofurantoin	○	✓	○	○	↑/↑	hepatic	1 t	Urin/fæces	0,8 Lt/kg
Rifampicin	○	○	○	✗	↑↑/↑	hepatic	3-4 t	Fæces/urin	1,6 Lt/kg
Sulfamethizol	○	○	✗	✗	◆/↑	hepatic	1-1,6t	Urin	0,29 Lt/kg
Trimethoprim	✗	✗	✗	✗	↑↑/↑	hepatic	8-10t	Urin	
Vancomycin	○	○	○	✓	↑↑/↑	hepatic	5-11t	Urin	0,5-1,25 Lt/kg
Tetracyclin	✗	✗	✗	✓	↑/↑	hepatic	6-12t	Fæces/urin	1,3-1,6 Lt/kg

Kan benyttes ✓ Bør ikke benyttes ○ Kontraindiceret ✗
 Øget passage ↑↑ Passage ↑ Ukendt ◆
 Vd:fordelingsvolumen Lt/Kg

Rekommendation for dosis af udvalgte antibiotika ved adipositas (BMI>30)

Antibiotikum

Penicillin	2 mill IE x 4
Ampicillin	2 g x 4
Dicloxacillin	1.5 g x 4
Amoxicillin	2 g x 4
Cefuroxim	2,25 g x 3 som minimum (3 g i.v. som engangsdosis ved sectio)
Mecillinam	400 mg x 3 500 mg x2
Metronidazol	
Sulfamethizol	1 g x 2
Clindamycin	900 mg x 3
Gentamycin	5-7mg/kg x 1
Vancomycin	15 mg/kg, dog mindst 1 gr x 2

3. Antibiotisk behandling af bariatrisk (=fedme) opererede patienter

Problemstilling:

Adskiller antibiotisk behandling af bariatrisk opererede gravide sig fra behandling af ikke opererede.

Litteratur søgningsmetode:

Der er søgt i Pubmed med følgende MESH termer: "bariatric surgery", "antibiotics", "drug absorption", "pregnancy" og "malabsorption". Artikler på engelsk er medtaget. Der blev fundet 3 relevante artikler. En kasuistik (2), et case-control studie (3) og et review (1). Artikler uden abstrakt og uden online full text blev ekskluderet. Litteratursøgningen blev afsluttet 10. oktober 2011.

Desuden er der forespurgt om artikler hos 2 overlæger med særinteresse for disse patienter (obstetiker og gastrokirurg). Disse kunne ikke bidrage med yderligere litteratur.

Resumé af evidens:

Litteraturen er sparsom. I det sidste årti er antallet af bariatriske patienter steget (1). Det er vel-dokumenteret, at bariatriske operationer kan medføre malabsorption af især vitaminer, men der foreligger begrænset forskning omkring bariatrisk kirurgi og medicin absorption (1). Der er kun fundet en artikel, der omhandler problemstillingen omkring antibiotika og tidligere bariatrisk opereret gravid kvinde (2).

Der foreligger et systematisk review fra 2009 (1), der gennemgår litteraturen med fokus på problemstillingen bariatrisk kirurgi og medicin absorption. Der er ikke fundet nyere forskning på området.

Arbejdsspørgsmål vi har fokuseret på:

Forskel i antibiotisk behandling til bariatriske patienter i forhold til ikke bariatrisk opererede (mht. absorption)?

Vi har ikke kunnet finde dokumenterede anbefalinger på andet end, at antibiotika behandling skal rettes ind efter patientens BMI.

Evidens grad C.

Skal bariatriske patienter have højere dosis? Kun hvis deres BMI er >30 (3)

Bør man ændre dosishyppighed? Ingen forslag eller dokumentation omkring dette emne.

Er der behov/mulighed for alternative doseringsmåder?

Ved i.v. antibiotika behandling er man sikker på, at patienten i forhold til evt. malabsorptions tilstand, opnår den terapeutiske dosis. Her skal der dog igen tages forbehold for patientens aktuelle BMI.

I kasuistikken(2) vi gennemgik, er der anvendt profylaktisk i.m. injektion x 1 ugentligt, pga tilbagevendende urinvejsinfektioner, med denne doseringsmåde er man også ude over en evt. malabsorptions problematik.

I reviewet (1) omtales muligheden for at få en bedre absorption af per oral antibiotika, hvis man bruger oral opløsning eller et stof med hurtig optageprofil.

Det frarådes, at anvende antibiotika/medikamenter med modificeret/forsinket udløsning, da det er tvivlsomt, om man vil nå terapeutisk niveau, med denne type antibiotika (1).

Desuden nævnes, at nogle antibiotika, bedre kan "tåle" den lave pH værdi, disse patienter har i deres tyndtarm. Nogle antibiotika typer menes således at være mere syrestabile end andre.(2)

Der foreligger ikke anbefalinger på specifikke antibiotika typer.

Monitoring af behandling?

Serum monitorering anbefales kun for Gentamycin og Vancomycin, ligesom for alle øvrige patientgrupper, dette skyldes disse antibiotikas mulige nefrotoksicitet og ototoxicitet.

I reviewet (1) angives, at der er mistanke om et "smalt" terapeutisk vindue, og man har formodninger om, potentielt reduceret stofoptag hos denne patient gruppe.

Kliniske rekommandationer:

Antibiotika behandling skal rettes ind efter patientens BMI.

Evidens grad C

Der vurderes fra patient til patient om det er i.v. eller per oral behandling, der er behov for en klinisk vurdering, ligesom hos øvrige patienter, der ikke er bariatrisk opererede. Ved i.v. antibiotika behandling har man større sikkerhed for at nå terapeutisk serumkoncentrations niveau, så dette anbefales til akut påvirkede patienter.

Konklusion:

Mere forskning på området er ønskværdigt ,og der er lav evidensgrad på ovenstående rekommandationer.

Referencer:

1) R. Padwal D. Brocks A. M. Sharma. A systematic review of drug absorption following bariatric surgery and its theoretical implications. Obesity Reviews. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2009.00614.x

2) Susanna R. Magee, MD, MPH, Grace Shih, MD and Anne Hume, PharmD. Malabsorption of Oral Antibiotics in Pregnancy after Gastric Bypass Surgery
<http://www.jabfm.org/cgi/reprint/20/3/310?eaf>

3) Charles E. Edmiston Jr., Candace Krepel, Holly Kelly, Jeffery Larson, Deborah Andris, Cindy Hennen, Atilla Nakeeb, James R. Wallace. Perioperative antibiotic prophylaxis in the gastric bypass patient: Do we achieve therapeutic levels? *Surgery, Volume 136, Issue 4, October 2004, Pages 738-747*

Desuden mail og telefonisk kontakt med overlæge Kristina Renault, Obstetrisk afdeling, Hvidovre og overlæge Halgurd Omar, A-kirurgisk afdeling, Aalborg.

4. Principper for antibiotikaprofylakse ved obstetriske operative indgreb, herunder: sectio, intrauterin palpation, evacutio ved retineret væv og suturering af større bristninger

Introduktion:

Profylaktisk antibiotika ved operative indgreb bør anvendes, når risikoen for postoperative infektioner uden antibiotika er over 2%, eller hvor konsekvenserne af en evt. postoperativ infektion kan være alvorlige.

Indtil for få år siden har Danmark haft en relativ lav antibiotika forbrug, og en lav forekomst af resistente bakterietyper. De senere år har der dog været en stigning i antibiotika forbruget, både smalspektret og bredspektret bl.a. pga. højere doseringer på enkelt patientniveau. Denne tendens har været gældende både på sygehusene samt i almen praksis. Derfor er det overordentligt vigtigt, at man anvender en evidensbaseret antibiotikapolitik.

I 1975 blev der publiceret generelle guidelines omkring brug af profylaktisk antibiotika i gynækologi i *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. I 2006 publicerede en af de oprindelige forfattere en modificeret oversigt over de oprindelige guidelines, der havde til hensigt at promovere effektiv og sikker brug af antibiotika. Guidelines siger bl.a. at:

- * Der skal være laboratorieevidens for effektiviteten af det valgte antibiotika mod nogle af de dyrkede mikroorganismer.
- * Der skal være klinisk evidens for effektiviteten af den benyttede antibiotika
- * Antibiotika skal være tilstede i tilstrækkelig høj koncentration i såret under proceduren
- * Doseringstiden skal være kort
- * Smal-spektret antibiotika skal vælges frem for bred-spektret
- * Fordele skal veje tungere end risici

Det sidste punkt er relevant, når man skal opveje langtidskonsekvenserne af et voksende antibiotika forbrug blandt gravide og fødende kvinder. Der er relevant bekymring for udvikling af resistente mikroorganismer med efterfølgende sværere maternelle eller neonatale infektioner (1). Denne del af guidelines forsøger at belyse det optimale forbrug af profylaktisk antibiotika ved obstetriske indgreb. Da der ikke er data fra Danmark, er rekommandationerne baseret på internationale studier, tilpasset danske forhold.

Litteratur søgningsmetode:

Søgning på PubMed, Cochrane Library, Embase, Royal College of Obstetricians and Gynecologists, med søgeordene og MeSH termer: antibiotic prophylaxis AND obstetric procedures, post-partum hemorrhage, manual placenta delivery, uterine evacuation, Bakri balloon, B-lynch suture, uterine tamponade, perineal tear, sphincter rupture. Referencer er kryds-tjekkede. Der er inkluderet systematic reviews, meta-analyser, reviews of clinical trials og guidelines. Søgningen afsluttet oktober 2011.

Manuel placenta fjernelse:

Der er meget begrænset data.

Et Cochrane Review, opdateret i marts 2011, fandt ingen randomiserede kontrollerede undersøgelser (2). Der er divergerende rekommandationer:

WHO rekommanderer profylaktisk antibiotika i form af en enkelt dosis ampicillin eller 1. generations cephalosporin. Dette er baseret på studier, der omfatter sectio samt provokerede aborter, samt et enkelt retrospektiv studie fra 1990 i et ikke engelsk-sproget tidsskrift. Dette studie evaluerede profylaktisk antibiotika hos 500 kvinder, der fik foretaget intrauterine indgreb (tang, evacutio, intrauterine palpation) (3).

Det Canadiske 'Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada', anbefaler *ikke* antibiotika profylakse ved manuel placenta fjernelse i deres Clinical Practice Guidelines. (4).

3.-4. grad sphinkter ruptur:

Et Cochrane Review (5) har gennemgået evidensen for antibiotika profylakse ved 3. og 4. grad sphincter ruptur. Der blev kun fundet et randomized controlled trial, som er beskrevet nedenfor. På grund af studiets relativ lille størrelse samt høj "loss to follow up", konkluderer forfatterne, at der ikke er tilstrækkelige data til at anbefale rutinemæssigt antibiotika profylakse.

Duggal et al (6) undersøgte effekten af profylaktisk antibiotika på postpartum sår komplikationer (wound disruption eller purulent udflåd) ved tredje- og fjerde grad sphincter rupturer. Studiet omfatter initialt 147 kvinder. Som profylakse blev der givet 1 g i.v. af et 2. generation cephalosporin (cefotetan eller cefoxitim) som enkelt dosis, eller alternativt clindamycin 900 mg iv., hvis patienten var penicillin allergiker (type I allergi). Som placebo blev der givet 100 ml NaCl iv. To uger postpartum var der komplikationer hos 8.2 % (4 ud af 49) i antibiotika gruppen, sammenlignet med 24.1% (14 ud af 58) i kontrol gruppen (RR 0.34, 95% CI 0.12 to 0.96). Seks uger postpartum var der lignende tal (hhv. 7.3 % og 19.2 %). Der var signifikant "loss at follow-up", især efter 2 uger (27 % efter 2 uger, reduceret til 13 % efter 6 uger). Tendensen er dog klar, at der er signifikant færre komplikationer i antibiotika gruppen (6).

Royal College of Obstetricians and Gynecologists, anbefaler intra- eller postoperativ antibiotika (bredspektret, ikke nærmere specificeret, inkl. metronidazol) ved operation af grad 3 og 4 sphincter ruptur i deres Green-top Guidelines. Denne rekommandation er klassificeret som 'Good practice point': recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group'. Begrundelsen for behandlingen er at forhindre anal inkontinens og fistler pga. manglende heling af sphincteren pga. infektion (7).

Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada anbefaler også antibiotika profylakse (1 g cefoxetin el. cefotetan iv) ved 3. og 4. grad sphincterruptur. De vurderer den kliniske rekommandationsgrad som middel: "there is fair evidence to recommend the clinical preventative action" (4).

Ved Sandbjerg- og Hindsgavl møder i 2011 blev der udarbejdet en ny guideline vedr. sphincter ruptur. Denne guideline anbefaler kun profylaktisk antibiotika ved grad 4 bristninger. Årsagen er, at disse sår kan klassificeres som kontaminerede, og ved kontamineret sår anbefales antibiotika profylakse for at forebygge sårinfektion og evt. efterfølgende sårruptur og fisteldannelse. Begrundelsen for ikke at give det ved 3. grad ruptur er mangelfulde data (8). Der anbefales cefuroxim 1.5 g iv, evt. suppleret med metronidazol 500 mg iv. Da denne behandlingsstrategi er blevet godkendt på både Sandbjerg og Hindsgavl sidste år, bliver det også rekommandationen i denne guideline.

Bakri ballon:

Der er ingen evidens for, at antibiotika profylakse nedsætter antallet af kvinder med feber efter indsættelse af ballon. Evidensen er baseret på et enkelt studie.

Der er et retrospektiv kohorte studie, der analyserede effekten af bl.a. profylaktisk antibiotika og Bakri ballon hos kvinder med transfusionskrævende postpartum blødning mellem 2007-2009. 45 kvinder var afebrile før indsættelse af ballon. 28 ud af 45 (62 %) fik profylaktisk antibiotika (ikke nærmere specificeret type eller dosis). 12 ud af de 45 fik feber. I mod forventning fik tre gange så mange kvinder i antibiotika gruppen feber end i kontrol gruppen (36 % vs. 12 %, RR=3.04, 95 % CI 0.75-12.23). Denne association var signifikant også efter der er kontrolleret for transfusionsmængden (adjusted RR 2.72). (9).

I produktbeskrivelsen for Bakri ballonen anbefales antibiotisk behandling ved brug af ballonen.

Operativ forløsning (kop eller tang):

Der er insufficente data til at anbefale brug af profylaktisk antibiotika.

Der er kun et enkelt randomiseret trial fra 1989, der opfylder kriterier for inklusion i et Cochrane Review. Dette studie omfatter 393 kvinder, der blev forløst ved enten kop eller tang. Halvdelen (n= 192) fik 2g cefotetan, mens den anden halvdel (n= 201) ikke fik antibiotika profylakse. Syv kvinder (4 %) i kontrol gruppen fik endometrit, i modsætning til ingen i antibiotika gruppen. Forskellen var ikke statistisk signifikant. Der var dog en risk ratio reduktion på 93 % (risk ratio 0.07; 95% CI 0.00 til 1.21). Der var ingen forskel i indlæggelseslængde. (10).

Postpartum Evacuatio Uteri (Dilatation og Curettage):

Der er ingen studier, der undersøger brug af profylaktisk antibiotika i forbindelse med dette indgreb (4).

Valg af antibiotika:

Ampicillin samt 1. og 2. generation cephalosporiner er de antibiotika der generelt anbefales, som profylakse til operative obstetriske indgreb. Ved sphincter ruptur kan anbefales tillæg af metronidazol.

Ampicillin er et baktericid beta-lactam antibiotikum med virkning imod Gram-positive og nogle Gram-negative bakterier. Vigtigt begrænsning er, at der blandt E.coli i Danmark nu 60 % resistente for ampicillin.

Cephalosporiner er også baktericide beta-lactam antibiotika, men er mere virksomme end penicillin og ampicillin over for en række Gram-negative bakterier. Tredje generations cephalosporiner (cefotaxim, ceftazidim og ceftriaxon) har kun ringe effekt på Gram-positive bakterier og anbefales ikke.

Metronidazol er et baktericid 5-nitroimidazol med virkning på obligat anaerobe bakterier og protozoer.

Ved penicillinallergi eller mistanke om penicillinallergi kan der oftest anvendes et cephalosporin, da der kun sjældent forekommer krydsallergi (5-10%). Cephalosporiner må dog **ikke** anvendes, hvis patienten har udvist en svær type 1-allergi (f. eks. dyspnø, luftvejs ødem) efter indgift af et penicillin. I sådanne tilfælde kan clindamycin 900 mg iv anbefales. (4).

Ved ukomplicerede operationer er en dosis indgivet umiddelbart før indgrebet (30 min), f.eks ved anæstesiens indledning, fuldt tilstrækkelig og mest effektiv. Ved længerevarende operationer på over 3 timer suppleres med endnu en dosis af det valgte antibiotikum.

Kliniske rekommandationer vedr. antibiotika profylakse ved obstetriske indgreb

Procedure	Antibiotika	Rekommandationsgrad
Manuel placenta fjernelse	Ampicillin 2 g el. cefuroxim 1.5 g iv	D
4. grad sphincter ruptur	cefuroxim 1.5 g iv, evt. + metronidazol	A-B/V*
Bakri ballon	Ingen	C
Kop/tang	Ingen	A
Evacuatio uteri	Ingen	Ingen
Sectio	Cefuroxim 1,5 gr i.v. ved indledning	A
Cerclage (elektiv)	Ingen	D
Cerclage (akut) Ved blottede hinder	+ antibiotika Cefuroxim 1.5 g i.v.	D

*der er uenighed om både evidens- og rekommandationsgraden i Internationale guideline anbefalinger.

Antibiotika profylakse ved sectio

Problemstilling:

Er der indikation for behandling med profylaktisk antibiotika i forbindelse med sectio?

Litteratur søgning:

Litteratursøgning afsluttet i november 2011. Der er søgt i Pubmed, Embase og Cochrane.

Der findes talrige studier om profylaktisk antibiotika i forbindelse med sectio, og der har igennem tiden været stor variation i tilgangen til antibiotisk profylakse i forbindelse med sectio.

I et Cochrane review, sidst opdateret i 2010, lavet på baggrund af 86 studier, som inkluderede 13000 kvinder, fandt man reduktion af feber, sårinfektion, urinvejsinfektion, endometritis og andre alvorlige infektioner hos de kvinder, som modtog profylaktisk antibiotika i forbindelse med sectio. Uafhængig af om der var tale om et elektivt sectio eller sectio i fødslen, samt om antibiotikaen blev givet før eller efter afnavling af barnet. Herudover fandt man en reduktion i indlæggelsestiden hos den gruppe, som modtog antibiotika profylakse(1)

I en sekundær analyse af prospektiv indsamlede data i perioden 1. januar 1999 til 31. december 2000, som inkluderede 9432 kvinder fra 13 centre, fandt man en signifikant reduktion af risikoen for endometritis (justeret OR 0,40, 95 % CI 0,28-0,59) og sårinfektion (justeret OR 0,49, 95% CI 0,28-0,86) hos den gruppe af kvinder, som modtog antibiotisk profylakse i forbindelse med elektivt sectio (3).

Rekommandation

Profylaktisk antibiotika er indiceret i forbindelse med alle typer sectio.

Evidensgrad A

Problemstilling:

Hvornår i procedure forløbet er der indikation for indgift af profylaktisk antibiotika? Før eller efter afnavling?

Formålet med peroperativ antibiotisk profylakse er at sikre terapeutiske niveauer i vævet af det givne antibiotikum inden kontaminering (4). Ved kirurgiske indgreb anbefaler man således indgift af peroperativ antibiotika inden hudincision. I forbindelse med sectio har man dog været tilbageholdende med dette, på grund af bekymring for eksponering af barnet.

I en meta-analyse fra 2008 blandt andet af tre randomiserede kontrollerede kliniske studier, fandt man, at indgift af antibiotika præoperativt medførte en risikoreduktion på 53 % for endometritis (RR, 0,47; 95% CI, 0,26-0,85; p=0,012) og 50% risikoreduktion for infektion (RR, 0,50; 95% CI, 0,33-0,78; P=0,002). Endvidere fandt man ingen signifikant forskel i verificeret sepsis (RR, 0,93 %; 95% CI, 0,45-1,96; p=0,86), mistænkt sepsis (RR, 1; 95% CI, 0,71-1,42; p=0,99) eller indlæggelsestid (RR, 1,07; 95% CI, 0,51-2,24; p=0,86) blandt børnene (5).

I et retrospektivt kohorte studie fra 2008, analyserede man effekten af ændret praksis omkring indgift af profylaktisk antibiotika i forbindelse med sectio, fra efter afnavling til før hud incision. Her fandt man blandt alle sectio et signifikant fald i sårinfektion fra 6,4-2,5% (p=0,002) og fald i endometritis raten fra 4,8-2,1 % (p=0,014) og cellulitis fra 1,9-0,4% (p=0,020). Ved analyse af de patienter, som fik lavet sectio i fødslen, fandt man en reduktion i hyppigheden af sårinfektioner fra 10,6-4,2 % (p=0,005), denne reduktion menes primært at være betinget af en reduktion i endometritis fra 8,2-3,4% (p=0,017). Man fandt ingen signifikant reduktion i infektions raten hos de patienter, som fik lavet elektivt sectio (6).

I et studie med lignende setup fra 2009, fandt man en signifikant reduktion i forekomsten af endometritis og sårinfektion. Herudover fandt man ingen signifikant effekt på neonatal outcome,

fraset færre sent debuterende dyrkningspositive neonatale infektioner i gruppen hvor mødrene modtog antibiotika profylakse før hudincision (1,8 % mod 5,7 %, $p < 0,001$)(7).

Et lignende neonatalt outcome fandt man i et dobbelt blindet randomiseret studie.

Rekommandation

Indgift af profylaktisk antibiotika inden hudincision medfører en signifikant reduktion af infektion postoperativt, herunder endometritis.

I de foreliggende studier er der ikke påvist ændring i neonatal outcome, på trods af ændring i antibiotika regime.

Problemstilling:

Hvilket antibiotikum skal man vælge, og hvor mange gange skal det gives?

I et nyligt Cochrane review fra 2010 konkluderer man, at der ikke er klar evidens for at rekommandere et antibiotika frem for et andet til profylaktisk brug ved sectio. Dog anføres det, at både penicilliner og cefalosporiner må anses for at være "gode valg" til profylaktisk brug ved sectio(8). I et tidligere Cochrane review fra 1999, som nu er delvist trukket tilbage, konkluderede man, at ampicillin og et 1. Generations cefalosporin er ligeværdig til brug som antibiotika profylakse ved sectio. Man fandt ikke at brug af et 2. eller 3. generations cefalosporin var mere effektivt end et 1. generations cefalosporin (9).

I et prospektivt studie fra 2008, hvor man analyserede effekten af ændringer i antibiotika regime over en periode på 14 år, viste man et signifikant fald i antallet af infektioner ved tillæg af injektion azithromycin til den rekommanderet antibiotika profylakse med cefazolin (1. generations cefalosporin)(10).

I et Cochrane review fra 1999 fandt man, at indgift af multiple antibiotika doser ikke øger effekten, sammenlignet med indgift af en enkelt dosis, uafhængigt af præparat valg (11).

Rekommendationer

Der er kun indikation for indgift af en enkelt dosis antibiotika. I Danmark benytter vi sjældent 1. generations cefalosporiner, i stedet anbefales cefuroxim til sectio, da det både har effekt på *S. aureus* og effekt på mange Gram-negative stave. Hvis kvinden har været indlagt længe på hospitalet, eller der er mistanke om interkurrente infektioner, må man behandle efter resistensmønstre hos de dyrkede bakterier.

Referencer intrauterin palpation, evacutio ved retineret væv, suturering af større bristninger:

1. Ledger WJ. Prophylactic antibiotics in obstetrics-gynecology: a current asset, a future liability? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2006 Dec;4(6):957-64. Review.
2. Chongsomchai C, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Prophylactic antibiotics for manual removal of retained placenta in vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2):CD004904. Review. (assessed as up-to-date: 21. March, 2011)
3. Guidelines for the management of postpartum haemorrhage and retained placenta. WHO. 2009.
4. van Schalkwyk J, Van Eyk N; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada Infectious Diseases Committee. Antibiotic prophylaxis in obstetric procedures. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010 Sep;32(9):878-92. Review. English, French.
5. Buppasiri P, Lumbiganon P, Thinkhamrop J, Thinkhamrop B. Antibiotic prophylaxis for third- and fourth-degree perineal tear during vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Nov 10;(11):CD005125. Review. (assessed as up-to-date: 3. October 2010)

6. Duggal N, Mercado C, Daniels K, Bujor A, Caughey AB, El-Sayed YY. Antibiotic prophylaxis for prevention of postpartum perineal wound complications: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008 Jun;111(6):1268-73.
7. The Management of Third and Fourth Degree Perineal Tears. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Green-Top Guideline nr. 29. March 2007
8. Sphincterruptur ved vaginal fødsel: behandling og opfølgning. Hindsgavl/Sandbjerg Guideline. 2011
9. Sage, Y.H. and Carusi, D. Bakri Balloon Tamponade for Severe Post-Partum Hemorrhage: Effectiveness, Morbidity, and Management. *Reproductive Sciences*. 18:3. Suppl. 1 (179A). 2011.
10. Liabsuetrakul T, Choobun T, Peeyananjarassri K, Islam M. Antibiotic prophylaxis for operative vaginal delivery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD004455.(Review)

Referencer Sectio:

1. Sullivan SA, Smith T, Chang E, et al. Administration of cefazolin prior to skin incision is superior to cefazolin at cord clamping in preventing postcesarean infectious morbidity: a randomized, controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:455.e1-455.e5.
2. Smaill FM, Gyte GML. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue1
3. Dinsmoor MJ et al; Perioperative Antibiotic Prophylaxis for Nonlabouring Cesarean Delivery; *Obstetrics & Gynecology*
4. Burke JF; The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions; *Surgery* 1961;50:161-8.
5. Costantine MM, Rahman M, Ghulmiyah L, et al. Timing of perioperative antibiotics for cesarean delivery: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:301.e1-301.e6.
6. Kaimal AJ, Zlatnik MG, Cheng YW, et al. Effect of a change in policy regarding the timing of prophylactic antibiotics on the rate of postcesarean delivery surgical-site infections. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:310.e1-310.e5.
7. Owens SM, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Cesarean Delivery Before Skin Incision; *Obstet Gynecol* 2009;114:573-9
8. Alfirevic Z, Gyte GML, Dou L. Different classes of antibiotics given to women routinely for preventing infection at caesarean section. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 10.
9. Hopkins L, Smaill FM. Antibiotic prophylaxis regimens and drugs for cesarean section. *Cochrane Database of Systematic Review* 1999, Issue 2.
10. Tita ATN, Owen J, Stamm AM, et al. Impact of extended-spectrum antibiotic prophylaxis on incidence of postcesarean surgical wound infection. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:303.e1-303.e3.
11. Hopkins L, Smaill FM. Antibiotic prophylaxis regimens and drugs for cesarean section. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 2

5. Behandlingsvarighed for intravenøs antibiotika terapi og efterfølgende per oral behandling

Endometritis

Intravenøs antibiotikabehandling indtil patienten har været afebril i mindst to døgn.

Peroral antibiotika behandling er ikke nødvendig efter succesfuld parenteral terapi.

Ved bakteræmi konfereres behandlingen med den lokale klinik mikrobiologiske afdeling afhængig af species.

Hvis infektionen først opstår 3-4 dage post partum eller længere tid efter fødslen er det oftest en blandingsinfektion, som kan behandles med peroral antibiotika.

Sepsis

Tre stof iv antibiotika. Med en kombination af cefuroxim, metronidazol og gentamycin. Når der foreligger dyrknings og resistenssvar, målrettes behandlingen med enten monoterapi eller fortsat kombinationsbehandling.

Pyelonephritis Intravenøs antibiotikabehandling indtil patienten har været afebril i 1-2 døgn.

Behandlingen fortsættes i 10-14 dage i alt .

Behandlingen justeres efter svar på urindyrkning og resistensundersøgelse (Puerperale infektioner Sandbjerg 2007)

Chorioamnionitis:

Intrapartum bredspektret i.v antibiotika behandling.

I et nyligt review synes der kun begrænset gevinst ved at fortsætte behandlingen udover 1 ekstra dosis postpartum. Antibiotika anbefales ved eventuelt evacuatio uteri efter chorioamnionitis.

Ved evt. sectio tillægges metronidazol i.v.

Referencer:

Shira G. Evidence of clinical management of Chorioamnionitis. 2011.

6. Drug feber

Problemstilling:

Drug feber bør indgå som en del af de differentialdiagnostiske overvejelser hos patienter, som får feber under antibiotika behandling.

Litteratur søgningsmetode:

Der er søgt litteratur i Pubmed, søgningen er afsluttet i november 2011.

Drug feber eller lægemiddelinduceret feber bør altid overvejes som differentialdiagnose hos patienter med recidiv af feber under vellykket behandling, specielt hos en klinisk velbefindende patient, dvs når der er diskrepans imellem temperatur og klinik. Feberen opstår oftest 7-10 dage efter indgift af lægemidlet, men med stor variation fra timer til måneder.

Feber kan være det eneste symptom, men ofte forekommer der ledsmerter og efterhånden nyre- og leverpåvirkning samt interstitiel pneumonitis. Symptomerne tydes ofte som infektionssymptomer og medfører dosisøgning, skift af antibiotika samt overflødige og belastende undersøgelser.

Drug feber er oftest forårsaget af en immunmedieret type III reaktion (1). Hyppighed af drug feber er usikker på grund af underrapportering og fejl diagnosticering, men er estimeret til 3-5 % (2).

Der er rapporteret om drug feber i forbindelse en lang række antibiotikagrupper. Alle typer af antibiotika kan forårsage drug feber, men det ses hyppigst ved behandling med beta-lactam antibiotika (3).

Patienter med drug feber præsenterer sig med et meget varieret klinisk billede, der kan blandt andet ses:

- Relativ bradykardi, det vil sige en hjertefrekvens som ikke til svarer den frekvens, man ville forvente at se hos en febril patient.
- Ukarakteristisk hududslæt, hos en mindre del af patienterne kan ses et egentligt makulopapuløst eller urtikarielt hududslæt (4).
- Paraklinisk kan ses leukocytose og eosinofili. Endvidere let forhøjet levertransaminaser.

Diagnosen og behandling er seponering af det mistænkte antibiotikum. Hvis patienten får flere antibiotika, bør stofferne, hvis tilstanden tillader det, seponeres et ad gangen for at fastslå hvilket af stofferne, der har udløst tilstanden. Feberen vil oftest forsvinde indenfor 2-3 dage herefter. Hvis behandlingen genoptages, vil feberen omgående recidivere.

Referencer Drugfeber:

1. Johnson DH, Cunha BA; Drug Fever; Infect Dis Clin North Am 1996; 10:85
2. Patel RA, Gallagher JC; Drug Fever; Pharmacotherapy 2010;30(1):57-69
3. Oizumi K et al: Clinical Study of Drug Fever Induced by Parenteral Administration of Antibiotics; Tohoku J. Exp. Med., 1989, 159, 45-56
4. Mackowiak PA, LeMaistre CF; Drug Fever: A Critical Appraisal of Conventional Concepts. An Analysis of 51 Episodes in Two Dallas Hospitals and 97 Episodes Reported in the English Literature; Ann Intern Med 1987; 106; 728-733

7. Anafylaksi hos den gravide og fødende

Problemstilling:

I forbindelse med antibiotikabehandling kan der hos såvel gravide som ikke gravide udløses en anafylaktisk reaktion.

Et anafylaktisk shock udløses i obstetrisk regi hyppigst af penicillin eller andre antibiotika, sjældnere af anti-D, lokalanæstetika eller acetylsalicylsyre. Det er en IgE medieret immunologisk reaktion på udefra kommende agens, hvor reaktionen skyldes aktivering og frigørelse af vasoaktive mediatorer fra mastceller og basofile granulocytter. Symptomerne debuterer ofte sekunder til minutter efter udsættelse for det pågældende stof, dog ses der op til en times forsinkelse efter oral indtagelse.

Der er stor individuel variation, hvad angår begyndelsestidspunkt, manifestationer og forløb af anafylaksi. De symptomer der kan opleves, spænder fra mild anafylaktisk almenreaktion med meget forskellig præsentation til anafylaktisk chok, og jo senere symptomerne debuterer, desto mildere er reaktionen oftest.

Af symptomer kan ses; kløe, urticaria, angioødem, nysen, næseflåd, hæshed, stridor, astma, GI-symptomer, defækationstrang, ubehag, varmfølelse, svimmelhed, hovedpine, takycardi, BT-fald og kramper. Ved shock symptomer findes der: +/- almen symptomer og takykardi, hypotension, klamtsveden, bevidsthedstab, hjerte- og respirationsstop.

Behandling ved klinisk mistanke om anafylaksi: øjeblikkelig afbrydelse af indgift af det mistænkte allergen, og ved infusion fjernes infusionssæt inklusiv infusionslange straks. Patienten lejres i Trendelenburg-position - **men den gravide eller fødende lægges i venstre sideleje**. Sikre frie luftveje, og forebygge hypoxi ved 100% ilt, 5 - 10 l/min.

Behandlingen ved lette symptomer uden hypotension er, antihistamin Clemastin (Tavegil 1 mg/ml) 1 - 2 mg intravenøst. Man kan gentage behandlingen efter 12 timer. Patienten får i.v. adgang, og observeres i min 60 min med BT, puls og almentilstand. Man kan overveje evt. inj. Solu-Cortef 100 mg i.v. (1 htgl) eller tabl. Prednisolon 50 mg

Behandlingen ved svære symptomer og hypotension er, korrektion for hypotension ved aggressiv væskebehandling såsom volumenerstatning og plasmaekspander hvis indiceret, samt **Efedrin (25 - 50 mg i.m.)** Dog ved vedvarende livstruende hypotension hos mater indgives Adrenalin 0,5 - 0,8 mg dybt i.m, og ved manglende effekt gives adrenalin i refrakte doser af 0,1 mg i.v. kan gentages efter 5 - 15 min. Opstår der mistanke om larynxødem kan forsøges inhalation adrenalin (1 mg via forstøverapparat). Derudover kan suppleres med antihistamin og inj. Solu-Cortef 100 mg i.v. (1 htgl).

Patienten skal efter anafylaktisk shock indlægges og monitoreres i 24 timer på grund af risiko for protraheret shock. Op til 20% af patienter med anafylaktisk reaktion udviser bifasisk reaktion efter ca 8 timer. Man bør måle tryptase gerne indenfor 15 min. - 3 timer efter en allergisk reaktion og derudover henvise til allergologisk udredning efterfølgende.

Behandling af anafylaksi hos gravide og fødende adskiller sig således fra behandling af anafylaksi hos ikke gravide ved anbringelse i venstre sideleje og anvendelse af efedrin behandling i.m. som førstevalgs præparat frem for adrenalin -for at undgå hypoperfusion af placenta.

Referencer:

Rationel farmakoterapi: November 2011.

8. Methicillin Resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Problemstilling

Forekomsten af MRSA er stigende i Danmark. Påvisning af MRSA er anmeldelsespligtig, når den påvises første gang.

Indenfor obstetrikken bør opmærksomheden overfor MRSA skærpes, da vagina har vist sig at være reservoir for MRSA fx efter sexuel transmission, hvor smittevejen tænkes at være hud-slimhindekontakt.

Speciel opmærksomhed er vigtig ved modtagelse af gravide til indlæggelse, som indenfor den sidste måned har været indlagt eller har fået foretaget invasiv procedure (f.ex. blodprøve, CVS, amniocentese) på et hospital uden for Danmark, øvrige Norden eller Holland. Disse kvinder skal podes og holdes isoleret, indtil podesvaret for MRSA foreligger. Sundhedsstyrelsen har sammen med SSI og andre udarbejdet nye retningslinjer for MRSA og hvilke grupper, man skal være opmærksom på.

Ved kolonisering skal eradikation foregå efter sundhedsstyrelsens anbefaling. Systemisk antibiotika bør først startes efter konferering med lokal klinik mikrobiologisk eller infektionsmedicinsk afdeling.

Der er udarbejdet et kort til patienter med påvist MRSA:

http://www.sst.dk/publ/Publ2006/CFF/MRSA/3_Kort_MRSA_kopi.pdf

Sundhedsstyrelsen har udarbejdet en national vejledning til håndtering af MRSA:

http://www.sst.dk/publ/Publ2006/CFF/MRSA/Vejl_MRSA.pdf

Referencer MRSA:

1. Thurman AR, Satterfield TM, Soper DE. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a common cause of vulvar abscesses. *Obstet Gynecol.* 2008;112(3):538-44.
2. Reichman O, Sobel JD. Division of Infectious Diseases. *Curr Infect Dis Rep.* 2009;1(6):465-70.

Referencer Indledning:

Danmap: årlige rapporter på <http://www.danmap.org>

Nordisk Råd One Health <http://www.norden.org/en/news-and-events/news/konference-one-health-sundhedsfremmende-for-mennesker-og-dyr>

www.ssi.dk

Leibovici L, Paul M, Andreassen S. Balancing the benefit and costs of antibiotic drugs: the TREAT model. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:1736-9.

Kofoed K, Zalounina A, Andersen O et al. Performance of the TREAT decision support system in an environment with a low prevalence of resistant pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:400-4.