

Farmakologisk behandling av nedre luftvägsinfektioner i öppen vård

Den 21–22 november 2007 anordnades en workshop om farmakologisk behandling av nedre luftvägsinfektioner i samarbete mellan Läkemedelsverket och Strama (Strategigruppen för Rationell Antibiotikaanvändning och Minskad Antibiotikaresistens).

Patienter med luftvägsinfektioner är vanliga inom primärvården, där de utgör 10–30 % av alla konsultationer i de nordiska länderna. Bland patienter som söker för luftvägsinfektioner har omkring 25 % nedre luftvägsinfektion, vilket ofta definieras som akut sjukdom med hosta, feber och minst ett annat nedre luftvägssymtom (sputumproduktion, dyspné, väsande andning och bröstsmärta).

Huvudbudskap

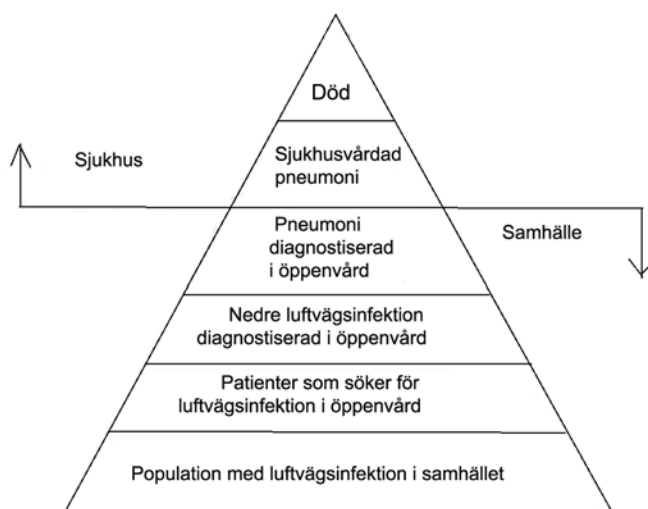
- Antibiotika vid nedre luftvägsinfektioner ska bara användas på strikta indikationer.
- För en patient med oklar nedre luftvägsinfektion utan allmänpåverkan rekommenderas aktiv exspektans alternativt fördröjd antibiotikaförskrivning.
- Ingen dokumenterad nytta föreligger av antibiotikabehandling vid akut bronkit oavsett om bronkiten orsakats av virus, mykoplasma eller klassiska bakterier.
- Antibiotika är inte heller indicerat vid akuta exacerbationer av kronisk bronkit/KOL utan missfärgade upphostningar.
- Lungröntgen behöver sällan utföras initialt, inte heller kontroll av CRP. Om CRP kontrolleras ska värdet alltid bedömas i relation till sjukdomsdurationen.
- Betalaktamantibiotika skall doseras tre gånger dagligen till både barn och vuxna.
- Vid utebliven förbättring hos barn efter tre dygns penicillinbehandling kan man byta till erytromycin om misstanke om mykoplasmapneumoni föreligger.

Epidemiologi

Mellan 1 % och 10 % av befolkningen i europeiska länder söker årligen sjukvård för samhällsförvärd nedre luftvägsinfektion. Omkring 10–15 % av dem har lunginflammation (pneumoni). Incidensen av nedre luftvägsinfektioner är som högst under vintermånaderna. Influenzavirus är ett viktigt etiologiskt agens. Figur 1 ger en bild av förekomst och utbredning av olika typer av luftvägsinfektioner.

Den årliga incidensen av samhällsförvärd pneumoni hos vuxna har uppmätts till cirka 1 % och ökar med stigande ålder. Hos barn är luftvägsinfektioner inklusive pneumoni den ledande orsaken till sjuklighet. I de få studier som finns, anges frekvensen pneumonier till 3–4 % per år under de första fem åren och därefter 1–2 % hos äldre barn.

Det är viktigt att identifiera patienterna med pneumoni, eftersom det finns en avsevärd morbiditet och dessutom en viss mortalitet bland dessa patienter.



Figur 1. "Isberget" av samhällsförvärd luftvägsinfektion, nedre luftvägsinfektion och pneumoni.

Etiologi

Frekvensen av olika etiologiska agens som rapporterats i nordiska studier av nedre luftvägsinfektioner hos vuxna framgår av Tabell I. De stora variationerna för samma agens i olika studier sammanhänger bland annat med vilka patienter som studeras (till exempel ålderssammansättning, patientunderlag), vilken mikrobiologisk metodik som används och den aktuella epidemiska situationen. Dessutom är studiernas längd av betydelse för att ”jämna ut” epidemiologiska variationer mellan årstider och år.

Vuxna

Akut bronkit orsakas huvudsakligen av virus medan pneumoni vanligen orsakas av bakterier, se Tabell I.

Streptococcus pneumoniae är den vanligaste orsaken till pneumoni hos vuxna i både öppen och slutenvård. *S. pneumoniae* och *Haemophilus influenzae* är vanliga orsaker i alla åldersgrupper. *Mycoplasma pneumoniae*-infektion är vanligare i yngre åldrar men kan förekomma i alla åldersgrupper. Incidensen av *M. pneumoniae* varierar med toppar med några års mellanrum och är vanligare i öppen än i slutenvård.

Tuberkulos är en viktig differentialdiagnos, i synnerhet vid långvarig hosta om patienten tillhör riskgrupp som till exempel personer som exponerats för tuberkulos från känt indexfall eller som växt upp i område med hög tuberkulosförekomst.

Notera att cirka två tredjedelar av exacerbationer av kroniskt obstruktiv lungsjukdom har infektiös orsak. Virus och bakterier är ungefär lika vanliga agens och dubbelinfektion är dessutom ofta förekommande. Vanligaste bakteriella agens är *H. influenzae*, *S. pneumoniae* och *Moraxella catarrhalis*. Rhinovirus är vanliga virusagens.

Barn

Incidensen av viruspneumonier är högre hos förskolebarn än hos vuxna. Hos barn under två år dominerar RS-virus. Incidensen av bakteriella pneumonier

är dock lika hög som hos vuxna. Bland bakterier dominerar *S. pneumoniae*, som förekommer vid en tredjedel av alla infektioner, följt av *H. influenzae*. *M. pneumoniae* är vanligare bland äldre barn. Samtidig virus- och bakterieetiologi kan påvisas hos 20 %, huvudsakligen i åldern ett till fyra år. Fördelningen av patogener vid pneumoni hos barn varierar avsevärt med årstiden.

De patogener som är vanligaste orsak till pneumoni hos barn har varit desamma i olika delar av världen sedan lång tid tillbaka. Den relativa fördelningen mellan patogenerna varierar dock avsevärt med årstid och ålder samt vaccinationsinsatser. Variationen mellan öppen och slutenvård är mindre uttalad än hos vuxna. Om något dominerar virusinfektioner i slutenvård, troligtvis till följd av att de yngsta barnen drabbas hårdast.

De virus och bakterier som förorsakar pneumoni kan också ge lindrig luftvägsinfektion. Förekomst av bakterier i nasofarynx hos barn med nedre luftvägsinfektion utgör inget bevis för att dessa orsakar den nedre luftvägsinfektionen, eftersom bärarskap av bakterie i nasofarynx är vanligt.

Vid obstruktiva andningsbesvär hos barn dominerar rhinovirus, RS-virus och influensavirus. Genesen varierar vid olika tidpunkter under året.

Mikrobiologisk diagnostik

Trots optimerad provtagning och tillgång till olika diagnostiska metoder lyckas man sällan fastställa orsakande mikroorganism i mer än hälften av fallen. Bra snabbdiagnostik anpassad för öppen vård saknas.

Virologisk diagnostik på nasofarynxsekret är av värde för att fastställa de första lokala fallen av RSV- och influensainfektioner i början av epidemierna varje år.

Odling är den vanligaste metoden att fastställa förekomst av *S. pneumoniae*, *H. influenzae* och *M. catarrhalis* i luftvägarna och en förutsättning för att påvisa antibiotikaresistens. Bakteriedling från sputum eller nasofarynx bör övervägas hos vuxna patienter

Tabell I. Luftvägs patogener identifierade i studier av vuxna patienter med nedre luftvägsinfektion.

| Patogen | Ej Röntgeninfiltrat | Röntgeninfiltrat | Röntgeninfiltrat |
|---------------------------------|--|--|--|
| | Öppenvård (nordiska studier) (%) | Öppenvård (nordiska studier) (%) | Slutenvård (svenska studier) (%) |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 5–22 | 5–37 | 32–54 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 4–15 | 4–28 | 4–14 |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | 1–12 | 0–5 | 1–2 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 0 | 0–2 | 1–2 |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | 2–5 | 8–37 | 5–14 |
| <i>Chlamydia</i> spp. | 0–5 | 0–16 | 1–3 |
| <i>Legionella</i> spp. | 0 | 0 | 1–4 |
| Luftvägsvirus | 21–29 | 8–37 | 5–21 |
| Ingen patogen påvisad | 49–61 | 24–56 | 21–36 |

med säker eller sannolik pneumoni, i synnerhet efter vistelse i områden med hög förekomst av antibiotika-resistenta bakterier och vid terapivikt. Aktuellt resistensläge för utvalda luftvägspatogener hittas via www.strama.se.

Serologi kräver parade sera och har därför sällan någon plats i rutindiagnostiken. För *M. pneumoniae* är molekylärbiologiska metoder, till exempel PCR, att föredra. Provtagning för PCR-test kan utföras i nasofarynx eller orofarynx med en torr bomullspinne. Köldagglutininintest ska inte användas i diagnostiken av *M. pneumoniae* på grund av låg sensitivitet och specificitet.

Snabbtester

Det finns ett flertal snabbtester på marknaden för fastställande av etiologi vid luftvägsinfektioner. En del av dem bygger på antikroppspåvisning och andra på antigenpåvisning. Bland dessa bör man välja tester som påvisar antigen, eftersom antikroppstester vanligen kräver parade sera för att ge en acceptabel nivå på diagnostiken.

Bland snabbtester för luftvägsvirus finns antigen-tester för detektion av RSV och influensavirus från nasofarynxsekret. Då diagnostik av RSV och influensavirus endast rekommenderas i början av säsongen, är behovet av snabbtester i öppenvården för dessa virus mycket begränsat.

De bakteriella snabbtester som är mest etablerade är antigen-tester för påvisande av legionella och pneumokocker från urinprover. Testerna är inte validerade på öppenvårdspatienter.

Slutsats

Mikrobiologisk diagnostik är ofta av begränsat värde för den akuta handläggningen vid nedre luftvägsinfektioner i öppenvård. Bakteriecodling från sputum (vuxna och barn) eller nasofarynx (enbart vuxna) bör dock övervägas hos patienter med säker eller sannolik pneumoni.

Farmakologisk översikt

Symtomatisk behandling av hosta vid nedre luftvägsinfektioner

Det finns nästan ingen modern dokumentation av hostdämpande läkemedel som fyller kriterier för GCP (Good Clinical Practice). Äldre studier av opiatderivat har rapporterat effekt på torrhosta, vilken dock har ifrågasatts i en modern översikt. Två aktuella studier har inte kunnat påvisa effekt (Evidensgrad 1). Vid symtomatisk hostdämpande behandling är placebo-effekten påtaglig (Evidensgrad 2). För ”slemlösande medel” saknas evidens för den slemlösande effekten. Även här är placeboeffekten sannolikt stor.

Således saknas evidens för rekommendation av farmakologisk behandling av hosta i samband med luftvägsinfektioner.

Profylaktisk behandling mot nedre luftvägsinfektioner

Vaccination mot influensa

Den enskilt viktigaste åtgärden för att begränsa morbiditet och mortalitet i influensa utgörs av årlig vaccination med aktuellt vaccin av de medicinska riskgrupperna. De influensavacciner som finns på marknaden i Sverige idag är inaktiverade tri-valenta split- eller subunit-vacciner. Tri-valent innebär att vaccinet innehåller två influensa A-stammar samt en influensa B-stam. För en utförlig beskrivning av olika influensavacciners sammansättning, immunogenicitet och säkerhet hänvisas till Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer för influensa, 2007. Detta dokument innehåller även information om vaccination av barn samt profylax med antivirala läkemedel.

Även om skyddseffekten mot influensainfektion är ofullständig har ett stort antal studier visat att vaccination kan minska risken för allvarliga komplikationer och död i samband med influensa (Evidensgrad 2). Vaccination rekommenderas därför i första hand för de personer som löper en ökad risk för sådana allvarliga sjukdomsförlopp.

Randomiserade studier ger stöd för att influensavaccinering av vårdpersonal reducerar den totala dödligheten hos äldre som långtidsvårdas på sjukhus eller motsvarande (Evidensgrad 2).

Skyddseffekten mot klinisk influensa hos unga friska personer är liten, bara cirka 15 %, och frånvaron från arbete/skola reduceras endast marginellt (Evidensgrad 1).

Rekommendationer

- Årlig influensavaccination rekommenderas till personer som har förhöjd risk att drabbas av komplikationer som följd av influensasjukdomen (Rekommendationsgrad B). De patientgrupper som omfattas är framför allt de som är ≥ 65 år gamla eller oavsett ålder har någon av följande underliggande riskfaktorer: sjukhemsboende eller motsvarande, kronisk hjärtsjukdom och då framför allt hjärtsvikt, kronisk lungsjukdom, instabil diabetes mellitus och andra metabola sjukdomar, kronisk njursvikt, cancersjukdom eller gravt nedsatt immunförsvar.

Vaccination mot pneumokockinfektion

Det finns för närvarande två tillgängliga pneumokockvacciner.

- Ett 23-valent vaccin (PPV23) som innehåller kapselpolysackaridantigen från vardera av 23 olika pneumokockserotyper, vilka tillsammans orsakar cirka 90 % av all invasiv pneumokocksjukdom
- Ett proteinkonjugerat vaccin (PCV7) som är bättre immunogent hos små barn finns registrerat sedan några år. Vaccinet innehåller de sju serotyper som under 1990-talet var vanligast hos

små barn i USA. Pneumokockstammar av dessa sju typer är också de som oftast uppvisar nedsatt känslighet mot penicillin och andra antibiotika.

Nya typer av konjugatvacciner, innehållande tio respektive 13 serotyper, är i slutstadiet av kliniska prövningar.

Vaccination av vuxna med PPV23 leder i regel till en bra immunstimulering, även hos äldre personer (Evidensgrad 2). Efter en primär pneumokockvaccination med PPV23 sjunker antikroppshalten gradvis och når ursprungsnivån efter tre till tio år, beroende bland annat på patientens ålder (Evidensgrad 2). Vid en första revaccination svarar äldre patienter något sämre än vid primovaccinationen, men majoriteten får en signifikant antikropsstegring mot flertalet serotyper (Evidensgrad 2). Allvarliga biverkningar är mycket ovanliga (Evidensgrad 2).

Det 23-valenta vaccinet ger ett cirka 50-procentigt skydd mot invasiv pneumokocksjukdom (IPS) hos äldre och kroniskt sjuka personer (Evidensgrad 2). Vaccinet ger också ett gott skydd mot IPS hos splenektomerade patienter (Evidensgrad 2), medan övertygande bevis för skyddseffekt saknas hos övriga grupper av immunsupprimerade (Evidensgrad 2), inklusive hiv-infekterade patienter (Evidensgrad 1).

Det 7-valenta konjugerade vaccinet ger en mycket god antikropsstegring hos barn (Evidensgrad 1) och är ett säkert vaccin med främst lokala biverkningar, framför allt sveda och ömhet vid vaccinationsstället (Evidensgrad 1). Inga riktigt allvarliga biverkningar finns rapporterade.

Stora randomiserade studier har visat att vaccination av barn med PCV7 ger en > 90-procentig skyddseffekt mot IPS orsakad av någon av de sju ingående serotyperna, samt en cirka 20–30-procentig skyddseffekt mot röntgenverifierad pneumoni (Evidensgrad 1).

Rekommendationer

- Vaccination med det 23-valenta pneumokockvaccinet rekommenderas till immunkompetenta vuxna och barn över fem års ålder med ökad risk för pneumokockinfektion (Rekommendationsgrad B). De patientgrupper som innefattas är framför allt personer som är ≥ 65 år gamla, samt de som oavsett ålder är sjukhemsboende eller motsvarande, har kronisk hjärt-lungsjukdom, cerebrovaskulär sjukdom, kronisk leversjukdom, diabetes mellitus, demens, epilepsi eller likvorré. Vidare bör patienter med funktionell eller anatomisk aspleni vaccineras.
- Revaccination en gång rekommenderas till splenektomerade och bör övervägas till övriga grupper, när det gått > 5 år sedan primovaccinationen (Rekommendationsgrad B).
- Det 7-valenta konjugerade pneumokockvaccinet rekommenderas till barn < 5 års ålder (Rekommendationsgrad A). Socialstyrelsen har föreslagit att vaccinet införlivas i barnvaccinationsprogrammet.

Översikt över antibiotika

Antibiotika vid nedre luftvägsinfektioner skall bara användas på strikta indikationer.

Penicilliner

Fenoximetylpenicillin (PcV) har god aktivitet mot fullt känsliga pneumokocker men har dålig effekt mot *H. influenzae*. Preparatet har kort halveringstid (30 min) och bör därför doseras minst tre gånger per dygn. Pneumokocker med nedsatt känslighet är inte väl åtkomliga med PcV-behandling. Sådana stammar förefaller enligt undersökningar utförda via Referensgruppen för Antibiotikafrågor (RAF) förekomma hos 7–8 % av undersökta isolat i Sverige idag. För stammar som isolerats från blod är siffran 2–4 %. Biverkningsprofilen för PcV är gynnsam liksom för andra penicilliner. Påverkan på normalfloran är liten.

Amoxicillin har god aktivitet mot känsliga och intermediärt känsliga pneumokocker samt mot icke beta-laktamasproducerande *H. influenzae* i nedre luftvägarna. Vid behandling av pneumokocker med MIC 0,5–1,0 mg/L rekommenderas en hög dos (1 gram \times 3). Preparatet har en relativt kort halveringstid (60 min) och bör därför doseras tre gånger per dygn. Allvarliga biverkningar är ovanliga men selektion av resistent gramnegativa bakterier i tarm och luftvägar förekommer. Amoxicillin ska därför användas sparsamt.

Till skillnad mot amoxicillin har amoxicillin-klavulansyra god effekt mot betalaktamas producerande *H. influenzae*, *M. catarrhalis* och *S. aureus* (ej MRSA). Diarré är vanligare än för amoxicillin och sannolikt är den ekologiska störningen större.

Cefalosporiner

Cefalosporinbehandling är en riskfaktor för selektion av multiresistenta bakterier, inklusive pneumokocker och ESBL-producerande gramnegativa tarmbakterier. ESBL (Extended Spectrum Beta-Lactamases) är enzymer som medför resistens mot de betalaktamasstabila penicillinerna men också mot de flesta betalaktamasresistenta cefalosporinerna.

Antibiotika-associerad diarré, inklusive *Clostridium difficile*-associerad diarré förekommer oftare vid behandling med cefalosporiner än med orala penicilliner.

Doxycyklin

Preparatet har god aktivitet mot pneumokocker, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Chlamydomphila pneumoniae* och *M. pneumoniae*. En successivt ökande resistens hos pneumokocker har dock noterats (för närvarande cirka 7 %). Doxycyklin förknippas med fotosensibilisering och diarréer.

Trimetoprim-sulfa

Trimetoprim-sulfa har god klinisk aktivitet mot pneumokocker, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* och flertalet gramnegativa enterobakterier i nedre luftvägarna. Resistensprevalensen har under det senaste decenniet successivt ökat hos både pneumokocker (nu cirka

9 %), *H. influenzae* (nu cirka 13 %) och övriga gramnegativa bakterier. Allergi mot trimetoprim-sulfa är relativt vanligt förekommande och kan vara en allvarlig biverkan.

Makrolider och klindamycin

Erytromycin uppvisar god aktivitet mot pneumokocker, *M. catarrhalis*, *C. pneumoniae* och *M. pneumoniae* i nedre luftvägarna men har dålig effekt mot *H. influenzae*. Ökande resistens har noterats hos pneumokocker (för närvarande cirka 7 % i Sverige). Stammar som har nedsatt känslighet för penicillin är i större utsträckning också erytromycinresistenta än penicillinkänsliga stammar.

Azitromycin uppvisar samma *in vitro*-aktivitet som erytromycin, men den mycket långa halveringstiden medför stor risk för resistensselektion.

Klindamycin uppvisar god klinisk aktivitet mot makrolidkänsliga pneumokocker samt mot *S. aureus* i nedre luftvägarna. Klindamycinbehandling medför ökad risk för *C. difficile*-associerad diarré.

Fluorokinoloner

Preparaten i denna grupp tillhör inte förstahands- eller andrahandsalternativen vid behandling av nedre luftvägsinfektioner.

Nedre luftvägsinfektioner hos vuxna

Definitioner av diagnoserna pneumoni, akut bronkit och akut exacerbation av kronisk bronkit/KOL som omfattas av behandlingsrekommendationerna för vuxna finns i Faktaruta 1.

Det är inte möjligt eller motiverat att i öppen-vård lungröntga alla patienter med symtom från de nedre luftvägarna. Differentialdiagnostiken mellan pneumoni och akut bronkit måste därför oftast baseras på anamnes och kliniska fynd. Man kan få vägledning av anamnes och status, men det finns ingen kombination av kliniska fynd som med säkerhet kan differentiera mellan dessa diagnoser. Anamnes och status kan ge hållpunkter för en behandlingskrävande pneumoni men avsaknad av statusfynd kan inte säkert utesluta diagnosen. Hos äldre patienter kan nedsatt allmäntillstånd vara enda symtom på pneumoni. Auskultationsfynd i form av krepitationer/rassel har

visat sig ha osäker korrelation till röntgenfynd. Likväl kan lateral andningskorrelerad smärta och tydliga ensidiga auskultationsfynd i kombination med övrig klinisk bild ge ett tillräckligt underlag för att ställa diagnosen pneumoni. Om CRP ingår i bedömningen måste värdet bedömas i relation till sjukdomsdurationen. Vid virusinfektioner är CRP nivåerna högst dag 3–4 varefter de vid okomplicerat förlopp sjunker till < 10 mg/L efter 7–10 dagar (Evidensgrad 2).

Sannolik akut bronkit

En opåverkad patient med hosta, utan känd KOL, kronisk bronkit eller astma, och utan fokala kliniska auskultationsfynd har sannolikt akut bronkit. Örent andningsljud bilateralt är vanligt. Förekomst av missfärgade upphostningar saknar i dessa fall värde som indikator för behandlingskrävande bakteriell infektion. Mätning av CRP behövs inte för diagnos. För dessa patienter, som ofta har en besvärande hosta, finns ingen dokumenterad nytta av antibiotikabehandling (Rekommendationsgrad A). Hostan varar normalt cirka tre veckor men kan pågå ytterligare några veckor. Vid misstanke på obstruktivitet bör spirometri utföras alternativt PEF mätas. Behandling med bronkdilaterande läkemedel kan ges på prov.

Sannolik pneumoni

En påverkad patient med statusfynd som takypné (> 20/min) eller takykardi (> 120/min) och typisk klinisk bild enligt Faktaruta 1 har sannolikt pneumoni (Evidensgrad 2).

Oklar nedre luftvägsinfektion

Vid mindre tydlig klinisk bild men CRP > 100 mg/L är diagnosen pneumoni också sannolik (Evidensgrad 2). Även vid nedre luftvägsinfektion med symtom som feber, hosta och dyspné > 1 vecka och CRP > 50 mg/L är pneumoni vanligt. Dessa patienter bör som regel antibiotikabehandlas (Rekommendationsgrad B). Vid CRP-värden på < 20 mg/L är en behandlingskrävande pneumoni osannolik om patienten har mer än 24 timmars sjukdomsanamnes (Evidensgrad 2). Värden på CRP däremellan ger inte tydlig diagnostisk vägledning. Om patienten inte är allmänpåverkad kan i första hand exspektans med förnyad kontakt eller fördröjd antibiotikaförskrivning rekom-

Faktaruta 1. Definitioner.

Pneumoni (lunginflammation): Symtom/statusfynd förenliga med akut nedre luftvägsinfektion i kombination med lungröntgenförändringar talande för denna sjukdom.

Symtom talande för pneumoni är feber, hosta, dyspné, nytillkommen uttalad trötthet och andningskorrelerad bröstsmärta. Statusfynd talande för diagnosen är fokalt nedsatta andningsljud, fokala biljud (rassel/ronki) och dämpning vid perkussion.

Akut bronkit (luftrörskatarr): Nyttillkommen hosta med eller utan slembildning som led i en luftvägsinfektion och där hostan inte är orsakad av annan bakomliggande lungsjukdom. Örent andningsljud bilateralt är vanligt förekommande hos dessa patienter. Lätt obstruktivitet är inte ovanligt. Lungröntgen är definitions-mässigt normal.

Akut exacerbation av kronisk bronkit/KOL: Episodiskt förekommande försämring av grundsjukdomen som karakteriseras av ett eller flera av symtomen ökad dyspné, ökad sputumvolym och ökad sputumpurulens.

menderas (Rekommendationsgrad D). Lungröntgen bör övervägas framför allt för patienter med allvarliga bakomliggande sjukdomar (Rekommendationsgrad D).

Övriga differentialdiagnostiska överväganden

Infektiösa

- Tuberkulos
- Kikhosta

Icke infektiösa

- Lungemboli
- Hjärtsvikt
- Astma bronkiale
- Lungcancer

Allvarlighetsbedömning vid pneumoni

Vid pneumoni bör en allvarlighetsbedömning göras enligt CRB-65 (se Figur 2) (Rekommendationsgrad D). Mätning av syrgasmättnaden med pulsoximeter kan i utvalda fall också ingå och dokumenteras. Vid syrgasmättnad < 92 % hos en tidigare lungfrisk pa-

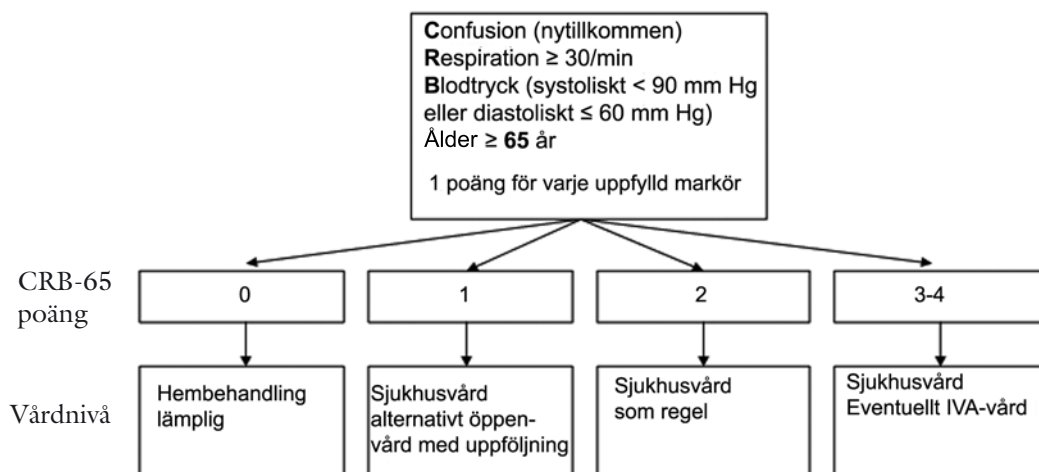
tient bör denne remitteras akut till sjukhus (Rekommendationsgrad D).

Akuta exacerbationer av kronisk bronkit/KOL

Diagnosen akut exacerbation är rent klinisk och förutsätter kunskap om att kronisk bronkit/KOL föreligger (se bakgrundsdokumentationen). En akut exacerbation kännetecknas av ett eller flera av följande symtom: nytillkomna missfärgade upphostningar, ökad mängd upphostningar och ökad dyspné. Missfärgade upphostningar är korrelerat till fynd av bakterier och höga bakterietal. Sputumodling krävs inte för diagnos.

Vid akut försämring av kronisk bronkit/KOL bör en klinisk värdering av svårighetsgraden utföras. Baserat på denna bedömning kan patientens exacerbation kategoriseras som lindrig-medelsvår, svår eller livshotande (Tabell I). Patienter med svåra exacerbationer är i allmänhet sjukhusfall.

Figur 2. Allvarlighetsbedömning med CRB-65.



Tabell I. Vägledning för klinisk värdering av svårighetsgraden vid akut försämring av KOL.

| | Lindrig-medelsvår exacerbation | Svår exacerbation | Livshotande exacerbation |
|--------------------------|--|---|---|
| Allmänpåverkan | Obetydlig-lindrig | Påverkad, cyanos, ödem | Konfusion-koma |
| Dyspné | Obetydlig-besvärande ansträngningsdyspné | Vilodyspné | Uttalad vilodyspné |
| Andningsfrekvens | < 25/min | > 25/min | |
| Hjärtfrekvens | < 110/min | > 110/min | |
| Saturation (luftandning) | ≥ 90 % | < 90 % | < 90 % |
| Blodgas | Behöver vanligen ej mätas | pO ₂ < 8,0 kPa pCO ₂ ≥ 6,5 kPa | pO ₂ < 6,5 kPa pCO ₂ ≥ 9,0 kPa pH < 7,3 |

Tabell II. Handläggning av vuxna patienter med nedre luftvägsinfektion som söker i öppenvård.

| Symtom och status talande för: | Sannolik akut bronkit | Sannolik pneumoni | Oklar nedre luftvägsinfektion | Exacerbation av kronisk bronkit/KOL |
|--------------------------------|---|--|---|---|
| CRP | - | - | För pneumoni talar CRP > 100 mg/L CRP > 50 mg/L efter 1 v Mot pneumoni talar: CRP < 20 mg/L | - |
| Mikrobiologisk diagnostik | - | Överväg odling från sputum eller nasofarynx | - | - |
| Lungröntgen | - | - | Övervägs vid hög ålder eller allvarlig bakomliggande sjukdom | - |
| Spirometri | Rökare; KOL? Kliniska tecken på obstruktivitet; astma?, KOL? | | | Om uppgift saknas |
| Antibiotikabehandling | - | Penicillin V Vid typ 1-allergi: doxycyklin | Överväg penicillin V till patient med allmänpåverkan, CRP talande för pneumoni eller lunginfiltrat. Överväg exspektans med förnyad kontakt, eventuellt fördröjd antibiotikaföreskrivning till övriga. | Amoxicillin, doxycyklin eller trimetoprim-sulfa |
| Rökprevention | Ja | Ja | Ja | Ja |
| Remiss till sjukhus | - | Patient som uppfattas som allvarligt sjuk. Övervägs vid CRB-65 \geq 1* | Patient som uppfattas som allvarligt sjuk | Svår/livshotande exacerbation |

* Nyttillkommen konfusion, andningsfrekvens \geq 30/min, blodtryck systoliskt < 90 eller diastoliskt \leq 60 eller ålder \geq 65 år.

Handläggning av febril nedre luftvägsinfektion hos vuxna

Den rekommenderade handläggningen av vuxna patienter med nedre luftvägsinfektioner som söker i öppenvård sammanfattas i Tabell II.

Behandling av akut bronkit

Patienter med akut bronkit har ingen nytta av antibiotikabehandling. Detta gäller oavsett om bronkiten orsakats av virus, mykoplasma eller klassiska bakterier (Rekommendationsgrad A). Det är viktigt med noggrann information om normalförloppet och för rökare råd om rökstopp (Rekommendationsgrad A).

Behandling av pneumoni

Förstahandsmedel vid pneumoni är penicillin V 1 g \times 3 i 7 dagar (Rekommendationsgrad B). Vid terapivikt eller typ 1-allergi mot penicillin rekommenderas doxycyklin i sju dagar (200 mg dag 1–3, därefter 100 mg \times 1) (Rekommendationsgrad D).

Behandling av akuta exacerbationer av kronisk bronkit/KOL

De patienter som har nytta av antibiotikabehandling är de med missfärgade upphostningar tillsammans

med ökad mängd upphostningar och/eller ökad dyspné (Rekommendationsgrad B). Vid exacerbationer av kronisk bronkit, lindrig och medelsvår KOL bör i första hand amoxicillin 500 mg \times 3, doxycyklin (200 mg dag 1–3, därefter 100 mg \times 1), eller trimetoprim-sulfa 160/800 mg \times 2 användas (Rekommendationsgrad B). Behandlingen ges i fem till sju dagar. Om missfärgade upphostningar saknas är antibiotikabehandling som regel inte indicerad (Rekommendationsgrad B).

Uppföljning av akut bronkit/pneumoni

För patienter som bedömts ha akut bronkit är rutinmässig uppföljning inte indicerad (Rekommendationsgrad D). Vid recidiverande akut bronkit bör spirometri i efterförloppet övervägas.

Rutinmässig uppföljning är inte heller nödvändig vid akut exacerbation av kronisk bronkit/KOL (Rekommendationsgrad B). Vid oförändrat purulenta upphostningar fyra till fem dagar efter insatt antibiotikabehandling bör eventuellt byte till annat antibiotikum föregås av sputumodling.

Vid pneumoni och oklar nedre luftvägsinfektion uppmannas patienten oavsett om antibiotikabehand-

ling inletts eller inte att i normalfallet ta förnyad kontakt inom två till tre dagar om inte förbättring skett. Vid utebliven förbättring efter tre dagars penicillinbehandling: Överväg utredning med lungröntgen om detta inte gjorts. Om diagnosen kvarstår och misstanke om mykoplasmapneumoni föreligger kan man byta till doxycyklin. Om försämring skett bör infektionsklinik kontaktas.

Vid pneumoni är det ofta lämpligt att göra en uppföljning efter cirka sex veckor antingen i form av ett kort läkarbesök eller i form av en telefonkontakt, för att efterhöra hur patienten mår. Om luftvägssymtom kvarstår bör en lungröntgen utföras och spirometri övervägas, vilket framför allt gäller rökare över 40–50 år (Rekommendationsgrad C). Rökare bör ges råd om rökstopp (Rekommendationsgrad A).

Nedre luftvägsinfektioner hos barn

Luftvägsinfektioner hos barn är vanliga. Barn i förskoleåldern har i genomsnitt sex till tio luftvägsinfektioner per år med en medelduration om en vecka. Hosta i samband med infektionen varar inte sällan i några veckor men avtar successivt. Det rör sig då oftast om en akut bronkit som orsakas av virus. Ett barn med hosta av *oförändrad eller ökad intensitet* bör bedömas efter en månad, tidigare om andra symptom tillkommer.

Hos barn upp till två år förekommer ofta obstruktiva andningsbesvär i anslutning till övre luftvägsinfektioner. Barnen har ingen eller obetydlig feber men är ofta ordentligt andningspåverkade. Vid auskultation hörs tydliga ronki och inhalationsbehandling med bronkdilaterande läkemedel har ofta viss effekt i detta läge. Barn som inte påtagligt förbättras av luftvägsvidgande behandling och är fortsatt allmänpåverkade remitteras till barnklinik. Antibiotika är inte indicerat vid obstruktiv bronkit om det inte samtidigt finns tecken till en behandlingskrävande bakteriell infektion (Rekommendationsgrad B).

Barn med pneumoni har i början ofta inte hosta eller andra luftvägssymtom. När man undersöker barn med akut feber av oklar orsak och påverkat allmäntillstånd ska man därför titta och lyssna efter tecken på pneumoni. För små barn med oklar feber är de kliniska tecknen på specifik infektion ofta svårtolkade, och därför är den viktigaste uppgiften utanför sjukhus att bedöma barnets allmäntillstånd.

Differentialdiagnostiska överväganden

I gränslandet mellan övre och nedre luftvägsinfektion finns övre luftvägsinfektion med hosta. Hos barn är det vanligt att hosta förekommer i samband med övre luftvägsinfektion. Dessa barn har förkylningssymtom som dominerande inslag. De är opåverkade men kan ha feber. Förutom snuvan finner man inget uppenbart patologiskt i status och provtagning för till exempel CRP bör inte ske. Behandling med antibiotika är inte indicerat (Rekommendationsgrad B).

Astma är den dominerande orsaken till långdragen

hosta hos barn. Andra infektiösa orsaker till hosta hos barn är pertussis och mera sällsynt tuberkulos, där risken på grund av smitta från patienten eller patientens smittkälla bör uppmärksammas.

Handläggning av febril nedre luftvägsinfektion hos barn

Den rekommenderade initiala handläggningen av barn med nedre luftvägsinfektioner som söker i öppen vård sammanfattas i Tabell III (barn sex månader till sex år) och IV (barn > 6 år).

Nedre luftvägsinfektion utan misstanke om pneumoni

En del barn får en besvärlig hosta i samband med nedre luftvägsinfektion. Hostan är det dominerande symtomet och ofta är det hostan som föranleder läkarbesöket. Hostan, som finns hela dygnet, brukar vålla mest obehag nattetid. Dessa barn kan ha feber men är ofta afebrila. Vid undersökning av barnen kan det finnas liksidiga biljud på lungorna. Takypné (se Tabell III) eller andra tecken på påverkat allmäntillstånd finns inte. Ingen ytterligare provtagning med CRP är indicerat och behandling med antibiotika är inte befogad (Rekommendationsgrad B). Ge råd att återkomma vid påverkat allmäntillstånd, ökande andningsbesvär eller svårigheter att få i sig vätska.

Nedre luftvägsinfektion med möjlig pneumoni

Barnen är ofta trötta och har feber, men är inte slöa. Hosta kan förekomma. Andningsfrekvensen är ofta 30–50/minut hos barn yngre än ett år, samt 30–40 andetag per minut hos barn äldre än ett år, det vill säga på gränsen till takypné. De har dock sällan thorakala indragningar vid andning. De dricker och kissar bra. Den kliniska bedömningen är avgörande för ställningstagande till svårighetsgraden. Undantagsvis kan CRP analyseras (se nedan). Barn < 6 månader med misstänkt pneumoni bör bedömas i samråd med barnläkare.

Nedre luftvägsinfektion med svår pneumoni

Dessa barn är ordentligt påverkade i sitt allmäntillstånd. De är slöa och har inte sällan kraftiga thorakala indragningar. Takypné är regel, det vill säga andningsfrekvens över 50 hos barn yngre än ett år samt över 40 hos barn äldre än ett år. Hosta behöver inte vara framträdande. Ofta dricker och kissar barnen dåligt. Oxygenmättnad ('saturation') kan vara nedsatt. Dessa barn ska remitteras vidare till barnklinik och ytterligare diagnostik i primärvården är inte indicerat.

Diagnostiska hjälpmedel i mellangruppen ('möjlig pneumoni') där kliniken inte ger tillräcklig vägledning för behandlingsbeslut

Den kliniska bilden är avgörande vid bedömning av den nedre luftvägsinfektionens svårighetsgrad. CRP kan ge viss vägledning om patienten har mer än 24 timmars sjukdomsanamnes. Flera välgjorda studier visar dock att sambandet mellan CRP och svårighetsgrad av bakteriell nedre luftvägsinfektion är svagt (Evidensgrad 2). CRP kan inte heller differentiera

mellan bakterier och virus (Evidensgrad 2). CRP ska därför användas restriktivt.

Om CRP > 80: Överväg att behandla med antibiotika.

Om CRP < 10: Avstå från behandling med antibiotika.

Om CRP 10–80: Ge råd om skärpt observation och att söka åter vid försämring. Överväg telefonkontakt/återbesök och eventuellt nytt CRP efter ett till två dygn.

Analys av leukocyter ger sällan vägledning om agens vid diagnostik av pneumonier i öppenvård.

Lungröntgen kan inte differentiera mellan virus och bakterieorsakad pneumoni och har ingen plats i utredningen i öppenvård.

Behandling av nedre luftvägsinfektioner

Pneumoni är den allvarligaste luftvägsinfektionen hos barn, och det är viktigt att ge effektiv behandling. Fenoximetylpenicillin (pcV) i 3 doser/dag är tillräckligt vid okomplicerad pneumoni, men adekvata serumkoncentrationer kan vara svåra att uppnå vid behandling med oral suspension på grund av sämre absorption samt risk för att hela dosen inte intas som avsett ("läckage") (Evidensgrad 5). Dosen bör därför vara hög. Vid infektion med pneumokocker med nedsatt känslighet för penicilliner och vid infektion med *H. influenzae* kan mixtur amoxicillin vara ett alternativ. Mixtur amoxicillin absorberas bättre

Tabell III. När ska vi misstänka pneumoni hos barn sex månader till sex år? (Rekommendationsgrad D).

| | Ingen misstanke | Möjlig pneumoni | Svår pneumoni |
|--|--------------------------------------|------------------------------|---------------------|
| Huvudkriterier | | | |
| Allmäntillstånd (AT) | Övre luftvägssymtom och opåverkat AT | Trött, men ger god kontakt | Påverkat AT |
| Andningsfrekvens (normalt: < 1 år: < 50/minut; =/> 1 år: < 40/minut) | Normal | Ofta nära övre normalgränsen | Förhöjd (takypné) |
| Indragningar | Inga | Inga eller måttliga | Kraftiga |
| Dricker och kissar | Bra | Ganska bra | Dåligt |
| Oxygenmättnad ('saturation') | > 95 % | > 92 % | < 92 % |
| Tilläggs-kriterier | | | |
| Kroppstemperatur | < 38 °C | Oftast < 39,5 °C | Oftast > 39 °C |
| Hjärtfrekvens (normalt: < 1 år: < 160/minut; > 1 år: < 136/minut) | Normal | Oftast normal | Förhöjd (takykardi) |

För diagnosen svår pneumoni är ett av huvudkriterierna tillräckligt. Alla barn med svår pneumoni remitteras till barnklinik.

Tabell IV. När ska vi misstänka pneumoni hos barn > 6 år? (Rekommendationsgrad D).

| | Ingen misstanke | Möjlig pneumoni | Svår pneumoni |
|---|--------------------------------------|-------------------------------|--|
| Huvudkriterier | | | |
| Allmäntillstånd (AT) | Övre luftvägssymtom och opåverkat AT | Trött, men ger god kontakt | Påverkat AT |
| Andning | Normal | Mild andfäddhet kan förekomma | Subjektiva andningsbesvär; andningsfrekvens > 30/minut |
| Indragningar | Inga | Inga eller måttliga | Kraftiga |
| Dricker och kissar | Bra | Ganska bra | Dåligt |
| Oxygenmättnad ('saturation') | > 95 % | > 92 % | < 92 % |
| Tilläggs-kriterier | | | |
| Kroppstemperatur | < 38 °C | Oftast < 39,5 °C | Oftast > 39 °C |
| Hjärtfrekvens (normalt: 6–12 år: < 136/minut; > 12 år: < 111/minut) | Normal | Oftast normal | Förhöjd (takykardi) |

För diagnosen svår pneumoni är ett huvudkriterium tillräckligt. Alla barn med tecken till svår pneumoni remitteras till barnklinik.

från tarmen, är mindre proteinbundet och har längre halveringstid och bättre smak än pcV. En tillräcklig serumkoncentration av fri (antibakteriellt aktiv) drog uppnås därför lättare med amoxicillin än med pcV, men detta medel selekterar penicillinresistenta bakterier i signifikant större utsträckning än pcV. Amoxicillin ska därför användas sparsamt. Det doseras tre gånger dagligen (Rekommendationsgrad A).

Den vanligaste orsaken till utebliven effekt av antibiotikabehandling hos förskolebarn är att det rör sig om en virusinfektion eller blandinfektion där viruskomponenten ännu inte läkt. Vid gott allmäntillstånd kan man därför expektera i detta läge.

Mykoplasma: Den kliniska effekten av antibiotikabehandling vid nedre luftvägsinfektioner hos barn orsakade av *M. pneumoniae* skiljer sig inte åt vid behandling med makrolidantibiotika jämfört med andra antibiotika och placebokontrollerade studier saknas. Mot denna bakgrund rekommenderas vid behov av antibiotikabehandling i första hand penicillin V. Vid utebliven förbättring efter tre dagars penicillinbehandling kan ytterligare utredning med till exempel

lungröntgen övervägas. Misstänker man mykoplasma kan man byta till erytromycin. Uppdelning av dygnsdosen på tre till fyra gånger anges minska risken för gastrointestinala biverkningar (Rekommendationsgrad D). Hos skolbarn är *M. pneumoniae* vanlig orsak till pneumoni och kan under vissa år orsaka upp till en tredjedel av pneumonierna.

Penicillinallergi: Många barn har haft utslag vid penicillinbehandling. En noggrann anamnes utesluter oftast typ I-allergi mot penicillin men vid skälig misstanke på sådan kan man behandla pneumonin med erytromycin eller klindamycin (Rekommendationsgrad A).

I Tabell V sammanfattas rekommendationerna för antibiotika vid pneumoni hos barn.

Vätska och oxygen

De svårt sjuka patienter som väntar på ambulanstransport bör få parenteral vätska (till exempel Ringercetat) och oxygen för att minska andningsarbetet och upprätthålla en oxygensaturation > 92 %.

Tabell V. Behandling av pneumoni hos barn med antibiotika per os. Observera att penicillindoserna är högre än vad som tidigare rekommenderats.

| Ålder | Förstahandsval | Val vid pc-allergi eller infektion med mykoplasma eller klamydia |
|--|--|--|
| Små barn som kräver mixtur < cirka 5 år | PcV (fenoximetylpenicillin) oral suspension 20 mg/kg × 3 i 7 dagar eller amoxicillin oral suspension 15 mg/kg × 3 i 5 dagar | Erytromycin Barn < 35 kg: 10 mg/kg × 4 i 7 dagar Barn > 35 kg: Enterokapslar: 250 mg × 4 i 7 dagar |
| Äldre barn som kan ta tabletter > cirka 5 år | PcV-tabletter 12,5 mg/kg × 3 i 7 dagar | Tabletter och oral suspension: 500 mg × 4 i 7 dagar |

Kvalitetsgradering av evidens

(efter NHS Research and Development, 1999; http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels).

- 1 a Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet
- 1 b Minst en stor randomiserad kontrollerad studie
- 1 c "Allt eller intet" uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla
- 2 a Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet
- 2 b Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc.)
- 2 c "Utfallsstudier" ("Outcomes Research")
- 3 a Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet
- 3 b Individuella fall-kontrollstudier
- 4 Fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet
- 5 Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc.

Gradering av rekommendationer

- A Baseras på evidensgrad 1a, b eller c
- B Baseras på evidensgrad 2a, b och c samt 3a och b
- C Baseras på evidensgrad 4
- D Baseras på evidensgrad 5

Deltagarlista*Deltagarnas jävsförhållanden kan erhållas från Läkemedelsverket.*

Distriktsläkare Malin André
Vårdcentralen
Britsarvet
Västra Järnvägsgatan
791 35 Falun

Överläkare, Docent Inge Axelsson
Barn/ungdomskliniken
Östersunds sjukhus
831 83 Östersund

Assistent Kristina Bergström
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Professor Otto Cars
STRAMA
171 82 Solna

Överläkare Bengt Christensson
Infektionskliniken
Visby Lasarett
621 84 Visby

Professor Charlotta Edlund
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överläkare, Docent Margareta Eriksson
Barnakuten Q8:00
Astrid Lindgrens sjukhus
Karolinska Universitetssjukhuset/Solna
171 76 Stockholm

Senior expert Barbro Gerdén
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överläkare, Verksamhetschef Lennart Hansson
VO Lung- och allergisjukdomar
Hjärt- och lungdivisionen
Universitetssjukhuset i Lund
221 85 Lund

Distriktsläkare Katarina Hedin
Vårdcentralen Ryd
Hantverksgatan 6
360 10 Ryd

Överläkare, Docent Jonas Hedlund
Infektionskliniken
Karolinska Universitetssjukhuset/Solna
171 76 Stockholm

Överläkare, Docent Hans Holmberg
Infektionskliniken
Universitetssjukhuset i Örebro
701 85 Örebro

Professor Mats Kalin
Infektionskliniken
Karolinska Universitetssjukhuset/Solna
171 76 Stockholm

Farmaceut Karin Klintberg
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Professor Sven Larsson
Avd för Internmedicin/lungmed-allergologi
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 45 Göteborg

Professor Hasse Melbye
Institutt for samfunnsmedisin
Universitetet i Tromsø
9037 Tromsø
Norge

Överläkare, Docent Åsa Melhus
Avd för klinisk Mikrobiologi
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

Professor Sigvard Mölsted
Primärvårdens FoU-enhet
551 85 Jönköping

Distriktsläkare Christer Norman
Salems Vårdcentral
144 42 Rönninge

Överläkare Ingemar Qvarfordt
Infektionshygien vid bakteriologiska laboratoriet
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Guldhedsgatan 10
413 45 Göteborg

Bitr Överläkare Maria Rotzén Östlund
Klinisk mikrobiologi
Karolinska Universitetssjukhuset/Solna
171 76 Stockholm

Överläkare, Docent Johan Struwe
STRAMA
171 82 Solna

Specialistläkare, Med Dr Kristoffer Strålin
Infektionskliniken
Universitetssjukhuset i Örebro
701 85 Örebro

Smittskyddsläkare, Docent Åke Örtqvist
Smittskyddsenheten
Norra Backa
171 76 Stockholm