

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

Antibiotika til børn – anbefalinger til almen praksis

Af Helle Holst*, Lene Ørskov Reuther*, Magnus Arpi** og Mia Bjergager***

Både nationalt og internationalt er der i disse år stor fokus på, at der bør anvendes så smalt spektret antibiotikum (AB) som muligt. Artiklen omfatter behandling af nogle af de almindeligst forekommende infektioner i almen praksis. Udover forslag til valg af AB er det angivet, om det valgte AB findes som mikstur, om mikstur kan fremstilles magistrelt samt forslag til børnedoserings ved flydende formuleringer (se tabel 1 og 2 i artiklen på www.irf.dk).

Almindelig phenoxymethylpenicillin (penicillin V) smager bittert og kan derfor indimellem være vanskeligt at administrere til børn. Dette bør dog ikke foranledige skift til et mere bredspektret penicillin. Penicillin V er syrestabilt og kan opløses i små mængder saft, juice, cola etc. Endvidere kan smagsløgene dæmpes ved at lade barnet sutte på en isterning, inden medicinen gives. Hvis tabletter benyttes, må de gerne knuses og opløses i fx lidt yoghurt, Nutella eller is. En undtagelse er dispergible tabletter, der er lavet til at blive absorberet direkte fra mundhulen, fx amoxicillin. De fleste børn vil være i stand til at

sluge en tablet fra 3-4 års alderen. Man kan træne indtagelse af tabletter med M&M's, Tic-Tac pastiller ect. Kaster barnet op en halv time eller mere efter indtagelse af medicinen, skal administrationen ikke gentages, da AB absorberes relativt hurtigt fra ventriklen.

Reaktioner på penicillin og andre AB er hyppigt forekommende, ikke mindst pga. deres udbredte anvendelse. I en uselekeret patientpopulation antages ca. 5-10 % at have anamnestic penicillinallergi, men i undersøgelser har dette kunne afkræftes i ca. 85 % af tilfældene. Kun 1-3 % af patienter med anamnestic penicillinallergi får konstateret type 1-allergi. Ved alvorlige hudreaktioner, anafylaksi eller anden mistanke om penicillinallergi bør barnet henvises til udredning med måling af specifikt IgE og evt. efterfølgende provokationstest.

Akut otitis media (AOM)

Øvre virale luftvejsinfektioner er langt den hyppigste årsag til AOM. Bakte-

Tabeller i netversionen

Se tabel med doseringsforslag til børn og oversigt over flydende antibiotikapræparater på www.irf.dk

riudløst AOM skyldes overvejende pneumokokker (> 40 %), hvoraf > 90 % er følsomme for penicillin V, efterfulgt af Gruppe A-streptokokker (ca. 5 %), der altid er følsomme for penicillin V. Både *H. influenzae* og *B. catarrhalis* har ofte lav virulens og høj spontan remission og skal som regel ikke behandles. Der er publiceret mange randomiserede kontrollerede studier, metaanalyser og et Cochrane-review, der sammenholder effekten af AB med placebo. Det primære endepunkt i disse studier er symptomfrihed, målt på smerter og feber. Fælles for disse studier er, at børn < 2 mdr. er ekskluderet, samt at antallet af børn > 12 år er få. Desuden er alment påvirkede børn ekskluderet. Børn > 6 mdr. kan som regel ses an uden AB. Spontan bedring inden for 24 timer

Akut otitis media

Penicillin V 50 mg (85.000IE)/kg/ døgn fordelt på 3 doser i 5 dage

NB! Ved penicillinallergi anbefales generelt:

Clarithromycin (findes som mikstur) 15 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser i samme antal dage som anført ved penicillin.

* Klinisk farmakologisk afdeling, Bispebjerg Hospital

** Klinisk mikrobiologisk afdeling, Herlev Hospital

*** Børne- og ungeafdelingen, Nordsjællands Hospital Hillerød

Akut faryngo-tonsillitis

Penicillin V 50 mg /kg/døgn fordelt på 3 doser i 7 dage
Ved behandlingssvigt/recidiv gentages kuren i 10 dage

Ved gentagne recidiver:

Amoxicillin-clavulansyre 40/10 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser i 7 dage

NB: maksimal enkeltdosis af clavulansyre til børn er 5 mg/kg/dosis

forekommer hos 66 % og efter 3 døgn hos 80-85 %. Flere studier tyder på, at der er færre recidiver hos børn, som ikke får AB. AB-behandling påvirker ikke hyppigheden af hørenedsættelse 3 mdr. efter infektionen.

Antibiotika er indiceret til:

- Børn < 6 mdr.
- Børn med øreflåd og påvirket almentilstand (trods smertebehandling ikke vil spise, drikke eller lege)
- Børn < 2 år med bilateral AOM
- Børn i alderen 1-12 år, hvor komplicerende faktorer er til stede i form af immundefekt, anden kronisk sygdom, der nedsætter immunsystemet, misdannelser af ansigtsskelet eller frakturer i ansigtsskelet

Ved recidiverende infektioner tympanometrikontrol efter ca. 8 uger.

Akut faryngo-tonsillitis

Formålet med antibiotisk behandling er primært at afkorte sygdommen (ved 4 Centor-kriterier op til 2 døgn). Komplikationer er dog sjældne, idet peritonsillær absces er en anden sygdom (fusobacterium necrophorum), febris rheumatica sjældent i vores del af verden, og det er usikkert, om glomerulonefrit overhovedet forebygges af penicillinbehandling.

Ca. 37 % af alle tonsillitter forårsages af β -hæmolytiske streptokokker

Gruppe A. Disse forekommer hyppigt i skolealderen og ungdomsårene og ses sjældent hos børn < 3 år. Epstein-Barr-virus (mononukleose), coxsackie- og adenovirus er især årsag til virusudløst tonsillitis. Ondt i halsen og samtidig rhinitis, hoste eller hæshed skyldes oftest virus og bør ikke medføre en Strep A-test.

Testen foretages fortrinsvis hos børn med mindst 2 positive Centor-kriterier:

- Feber $\geq 38,5$ °C
- Hævede, ømme lymfeknuder angulært
- Belægninger på tonsillerne
- Ingen hoste

Det kliniske billede med feber og utilpashed kan dog tilsidesætte ovennævnte i beslutningen om opstart af AB. Ved negativ test er almindelig luftvejsvirus mest sandsynlig. Hvis barnet udover belagte tonsiller har glandelsvulst, mavesmerter og almentilstandssymptomer, kan mononucleose som differentialdiagnose overvejes. Blodprøve med monospot og Epstein-Barr-titter kan afklare dette.

Henvisning til sygehus bør ske ved septiske symptomer, vejrtrækningsbesvær, synkebesvær, dehydrering og mistanke om peritonsillær absces.

CRP kan ikke skelne mellem bakteriel og viral faryngotonsillitis, men høj CRP øger sandsynligheden for bakteriel. Ved Gruppe A-streptokokpo-

sitiv tonsillitis kan det med fordel anbefales at skifte tandbørste efter 2-4 døgn AB for at forbygge recidiv.

Pneumoni

Bakteriel pneumoni forekommer relativt sjældent hos børn. Det kan være vanskeligt at skelne mellem symptomer på øvre luftvejs sygdom med sekret i luftvejene, småbørnsastma og pneumoni. Ætiologien er ofte ukendt, men overvejende viral, og nogle er sandsynligvis blandede viral-bakteriel (se i øvrigt IRF nr. 10, 2013). Bakterielt udløste pneumonier skyldes primært pneumokokker, der forårsager op til 50 % af alle tilfældene hos børn. Fra 5-årsalderen og hos unge forekommer også Mycoplasma- og Chlamydia-pneumoniae. Alle disse tilfælde skal behandles med AB. Flere internationale studier har vist, at behandling med makrolider til AOM og ved pneumoni selekterer for penicillinresistente pneumokokker, hvorfor denne behandling må frarådes. Specielt azithromycin har en lang halveringstid på 72 timer. Herved forekommer subinhibitoriske koncentrationer i vævet i relativt lang tid, og dermed favoriseres selektion af resistente pneumokokker.

Hos de yngste børn 0-1 år er RS-virus i vintermånederne den hyppigste årsag til såvel øvre luftvejsinfektion som til pneumoni og bronkiolit.

Hos børn med voldsomme hosteanfald må kighoste overvejes som differentialdiagnose. Klassisk kigen vil ikke altid fremkomme hos de yngste børn.

Hvornår skal henvises til indlæggelse? Alle børn med:

- Feber og/eller vejrtrækningsbesvær hos børn < 3 mdr. Tegn på alvorligt respirationsbesvær (Spil af alae nasi, indtrækninger, brug af accessoriske respirationsmuskler, takypnø, cyanose)
- Påvirket almentilstand (ikke energi til at spise, melder sig ikke til måltider, vil ikke lege, dårlig kontakt)
- Andre sygdomme, der kræver særlig opmærksomhed, fx nedsat

Pneumoni

Penicillin V 50 mg (85.000 IE)/kg/døgn fordelt på 3 doser i 7-10 dage

Ved mistænkt eller verificeret mycoplasma- eller chlamydia-infektion: Clarithromycin i 7-10 dage (ikke Zitromax)

immunsystem, kromosomsygdom, hjertesygdom og tidligere præmature.

Purulent konjunktivit

Hovedparten skyldes virale infektioner, primært adenovirus, hvis smitterisiko er mild til moderat og er årsag til mange af de epidemier, der forekommer hos børn. Vandigt flåd og/eller svær rødme tyder på virus. Langt de fleste bakterielle og virale konjunktivitter er selvlimiterende. Spontan remission forekommer hos ca. 65 % inden for 2-5 dage. Man kan forsøge med afvaskning af øjenlågene flere gange dagligt. Endvidere kan skift af pudebetræk og brug af engangspapirservietter anbefales.

Hvis der ikke ses bedring efter en uge, kan behandling med AB overvejes ved fortsat pusflåd. Bakterielle infektioner er oftest udløst af *H. influenzae*, pneumokokker og *Staphylococcus aureus*. AB-valg baseres ofte på et empirisk grundlag, og der er ikke evidens for, at der er forskel i klinisk behandlingseffekt mellem forskellige AB til lokalbehandling.

I Danmark anvendes primært kloramfenikol og fusidinsyre. Kloramfenikol bruges i mange lande, da der er få rapporter om resistensproblemer, og risikoen for udvikling af aplastisk anæmi er minimal. Der er ikke fundet signifikant forskel på effekt af kloramfenikol og fusidinsyre. Dog er compliance for fusidinsyre bedre, fordi man kan dosere færre gange i døgnet. Ved brug af kloramfenikol-salve kan man nøjes med administration 3 gange dagligt. Tobramycin (Tobrex) findes som øjendråber og vurderes at have den samme kliniske effekt som fusidinsyre og kloramfenikol. Der er rapporteret om begyndende resistens mod fusidinsyre, især ved infektion med *S. aureus*. Tidligere var fusidinsyre en del dyrere end kloramfenikol, men aktuelt er der kun en mindre prisforskel mellem de 2 præparater. Tobrex koster aktuelt det samme som de øvrige omtalte præparater.

Purulent konjunktivit

Fusidinsyre øjendråber 1×2 til behandlingseffekt, eller
Kloramfenikol øjendråber 1×6 til behandlingseffekt, eller
Tobrex øjendråber 1×2 til behandlingseffekt til børn > 1 år

Hos nyfødte børn skyldes konjunktivitis oftest en manglende åbning af tårekanalerne, som får sekret til at ophobe sig i øjenkrogen. Dette er sjældent behandlingskrævende, men kan blot aftørres med en ren serviet med lidt saltvand og forsigtig massering af tårekanalen. Ved voldsomt pusflåd og ved rødme af konjunktiva bør der podes fra pus til dyrkning (inkl. gonokokker) samt foretages podning fra konjunktiva til PCR for chlamydia.

Chlamydiakonjunktivit skal behandles med et oralt makrolid, og barnet bør kontrolleres af øjenlæge.

Urinvejsinfektioner

Urinvejsinfektioner deles i øvre (pyelonefritis) og nedre (cystitis) infektioner:

- Øvre – pyelonefritis involverer ofte nyreparenkymet
- Nedre – cystitis er en overfladisk infektion i blærens og urethras slimhinde

NB: Urinvejsinfektioner hos børn < 2 år defineres altid som en øvre UVI/pyelonefrit.

Urinvejsinfektion foreligger, når der er symptomer (beskrevet nedenfor), bakteriuri og leukocyturi.

Midtstråleurin kræver afvaskning og urinopsamling i sterilt bæger.

Stix:

- Leukocyturi (stix positiv for leukocytter og/eller >10 leukocytter / synsfelt med mikroskopi) støtter diagnosen
- Nitrit. Korrekt opsamlet urin positiv for nitrit tyder stærkt på urinvejsinfektion, negativ nitrit udelukker det ikke. Ved mistanke skal altid foretages urindyrkning, uanset resultat af stix

Bakteriuri foreligger ved:

- Vækst af >10⁵ bakt/ml af samme bakterie i 2 korrekt opsamlede midtstråleuriner
- Vækst af 10⁴ bakt/ml kan i nogle tilfælde være udtryk for vækst, og prøven bør gentages

Blandingsflora må uanset mængde betragtes som forurening.

Poseurin kan som udgangspunkt ikke bruges.

Øvre urinvejsinfektion har forskelligt symptombillede afhængig af barnets alder:

- Spædbørn < 3 mdr.: Uspecifikke tegn på systemisk infektion. Gylpen og dårlig trivsel. Intoksikerede, sepsisprægede, med acidose og elektrolytforstyrrelse. Oftest forhøjet CRP
- Børn < 2 år: Ofte højfebrile, pjevse, irritable med nedsat appetit, evt. opkastninger. Ildelugtende urin
- Børn > 2 år: Feber >38,5 °C, signifikant forhøjet CRP, flanke/abdominale smerter, evt. dysuri og pollakisuri
- Flankeømhed først hos børn > 5 år

Øvre urinvejsinfektion (pyelonefritis) hos børn bør henvises til børneafdeling til i.v.-behandling (ampicillin og aminoglykosid).

Nedre urinvejsinfektion (cystitis) (børn > 2 år):

Ikke påvirket almentilstand, feber < 38,5 °C, lav CRP, oftest symptomer med dysuri, pollakisuri, natlig inkontinens, mavesmerter, nedsat appetit og hæmaturi.

Escherichia coli er den hyppigste årsag til cystitter i alle aldre (> 80 %), efterfulgt af *Klebsiella*, *Proteus*,

og enterokokker. Den optimale behandlingsvarighed til børn er ikke endelig klarlagt. Et Cochrane-review fandt, at der ikke var signifikant forskel på antallet af recidiver efter endt kur ved kort behandlingsvarighed på 2-4 dage i forhold til en længere kur på 7-14 dage. Ligeledes var der ingen forskel i resistensudvikling ved kort eller lang behandlingsvarighed med AB. I studierne blev der foretaget kontrol-urindyrkninger efter 10 dage samt 1 og 15 mdr. efter endt behandling. Andre studier har vist helbredelsesprocent på 96 % ved AB-kur på 5 dage.

Den primære behandling er pivmecillinam, som er et »prodrug«, der hydrolyseres i tarmvæggen til mecillinam, som er den aktive metabolit. Pivampicillin bør foretrækkes frem for ampicillin og amoxicillin pga. mindre påvirkning af tarmfloraen. Anvendes til Gramnegative enterobakterier, fraset *Pseudomonas*, hvorimod Grampositive bakterier ofte er resistente. Resistens hos *E. coli* er ca. 5-7 %.

Trimetoprim, der findes som mikstur, kan anvendes fra 3 mdrs. alderen. Det virker på både Gramnegative og Grampositive bakterier. I de senere år er der rapporterede om stigende trimetopri-resistens hos *E. coli* (plasmidmedieret). Aktuelt er ca. 30 % af colistammerne resistente. Resistensrisikoen er størst ved langvarig behandling med trimetoprim.

Nitrofurantoin er ligeledes aktivt mod de fleste patogene bakterier, men kan ikke anvendes ved cystit

Impetigo

Mindre læsioner

Lokalt med klorhexidinholdigt sæbebad

Evt. lokalbehandling med Altargo (retapamulin) salve×2 i 5 dage til børn > 9 mdr.

Udbredte læsioner

Dicloxacillin 50 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser eller clarithromycin i 7-10 dage

Evt. flucloxacillinmikstur 50-75 mg/kg/dag fordelt på tre doser (fremstilles magistrelt, se tabel 2 i artiklen på www.irf.dk)

Ved dyrkningsverificeret Gruppe A-streptokokinfektion og behandlingssvigt suppleres med:

Penicillin V 50 mg /kg/døgn fordelt på 3 doser i 7-10 dage

med *Proteus* og *Pseudomonas*. På grund af den fuldstændige absorption i tyndtarmen er risikoen for resistensudvikling lav. Nitrofurantoin skal fremstilles magistrelt og er derfor ikke velegnet som akutbehandling, hvorfor det ikke er yderligere omtalt.

Impetigo

Impetigo er primært en klinisk diagnose. Der bør instrueres i håndhygiejne og brug af separate håndklæder, der skiftes dagligt. Håndklæder, sengetøj og kropstøj vaskes ved min. 60 °C. Husk næsebærertilstand ved recidiver eller familiær ophobning. Lokalbehandling med fusidinsyre og mupirocincreme bør undgås. Fusidinresistensen blandt *S. aureus* er stigende, og mupirocin skal reserveres til eradikation af MRSA-næsebærertilstand for at forhindre resistensudvikling mod dette stof. Effekten af retapamulin (Altargo) blev evalueret i to randomi-

serede studier overfor henholdsvis placebo og fusidinsyre. I den ene undersøgelse havde 86 % af børnene i Altargo-gruppen effekt inden for 7 dage mod 52 % i placebogruppen. I den anden undersøgelse var behandling med fusidinsalve og Altargo ligeværdige.

Hvis AB-behandling vælges, bør systemisk behandling anvendes. Man kan diskutere, om man kan nøjes med et anti-stafylokokpenicillin, eller om man skal give en kombination af penicillin V og et anti-stafylokokpenicillin (se nedenfor). Ved recidiverende hudinfektioner er årsagen ofte underbehandlet eksem og nedsat hudbarriere. Eksemkontrol er derfor vigtig i forebyggelse af fremtidige infektioner.

Korrespondance

Helle Holst, Helle.Holst.01@regionh.dk.

Litteraturreferencer og habilitet

Se artiklen med alle referencer, tabeller samt forfatternes habilitetserklæringer på www.irf.dk.

Nedre urinvejsinfektion, børn > 2 år

1. valg: Pivmecillinam 20 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser i 3-5 dage
2. valg: Såfremt tabletter ikke kan indtages: Trimetoprim 6 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser i 3-5 dage
3. valg: Amoxicillin 50 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser i 3-5 dage