

Effekt
Bivirkninger × pris = Rationel Farmakoterapi

Antibiotikaterapi ved forekomst af odontogene abscesser (tandbylder)

Af Bjarne Klausen*, Jørgen H Engberg** og Karen Geismar***

Sundhedsstyrelsen har i august 2016 udgivet en national klinisk retningslinje (NKR) vedrørende brug af antibiotika ved tandlægebehandling. Tandlægerne står for 6% af antibiotikaforbruget i sundhedssektoren, og der er i de senere år konstateret en stigning i forbruget, især af amoxicillin med clavulansyre samt kombinationsbehandling med amoxicillin og metronidazol. Sidstnævnte er især udbredt i forbindelse med behandling af marginal parodontitis (parodontose).

Den nationale kliniske retningslinje besvarer ti fokuserede spørgsmål inden for områder, hvor tandlæger hyppigt ordinerer antibiotika. I lyset af de stigende problemer med udvikling af antibiotikaresistens lægger retningslinjen generelt op til en reduktion af forbruget af antibiotika i tandlægepraksis (Faktaboks 1).

Retningslinjen henvender sig først og fremmest til tandlæger, men enkelte afsnit har også relevans for praktiserende læger og vagtlæger. Det drejer sig især om behandling af odontogene abscesser (tandbylder).

* Tandlægerne Steensgaard & Klausen, Esbjerg

** Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Slagelse Sygehus

*** Sundhedsstyrelsen

Faktaboks 1. Områder, hvor NKR lægger op til mere restriktiv brug af antibiotika i tandlægepraksis.

- Behandling af odontogene abscesser
- Behandling af marginal parodontitis (parodontose)*
- Behandling af periimplantitis (infektion omkring tandimplantater)*
- Antibiotikaproylakse ved indsættelse af tandimplantater*
- Antibiotikaproylakse ved mindre kirurgiske indgreb i mundhulen*

* Behandling af disse tilstande varetages i tandlægergi og er derfor ikke beskrevet nærmere i nærværende artikel.

Det er i udgangspunktet tandlægen, der skal behandle disse tilstande, men fx i weekender og på helligdage kan det forekomme, at patienter opsøger lægen for at få behandling, måske i forventning om, at problemet kan klares med en recept på antibiotika.

Baggrund

Ved behandling af infektioner i mundhulen kan der udvikles resistens i bakteriefloraen i både mundhulen og andre steder i kroppen, ligesom antibiotisk behandling i ikke-tandlægelig sammenhæng kan forårsage resistensudvikling i mundhulens mikroflora.

For eksempel har mange studier vist udvikling af penicillinresistente orale streptokokker efter gentagen brug af antibiotikaproylakse og -be-

handling i kurativt øjemed med både phenoxymethylpenicillin (penicillin V) og amoxicillin. Nedsat følsomhed og resistens er associeret med behandlingssvigt og nødvendiggør brug af mere bredspektrede antibiotika og/eller kombinationsbehandling med risiko for alvorligere bivirkninger og interaktioner. Et eksempel herpå ses ved behandling af infektiøs endocarditis, hvor der ved nedsat følsomhed skiftes fra benzylpenicillin (penicillin G) til ampicillin i.v. og kombinationsbehandling med aminoglykosider og/eller vancomycin, som begge er nyretoksiske.

En ny dansk undersøgelse har i overensstemmelse med tidligere studier vist, at mundhulestreptokokker, især *S. mitis* og *S. oralis*, udgør et reservoir for betalactam-resistensgener i *Streptococcus pneumoniae*. I Dan-

mark er aktuelt 5,5% af pneumokokker intermediaært følsomme eller resistente over for penicillin, mens andelen i lande med større antibiotikaforbrug, som fx Spanien og Rumænien, er oppe på henholdsvis 28% og 47%. På tilsvarende vis er der vist udveksling af resistensgener mellem en række øvrige bakterier i mundhulen, og mundhulefloraen kan således udgøre et reservoir af resistensgener for andre, herunder patogene, bakterier. Endnu en risiko forbundet med administration af antibiotika er erhvervelse af *Clostridium difficile*-infektioner (CDI).

Et dansk studie har undersøgt risikofaktorer for samfundserhvervet CDI og vist, at personer med CDI oftere end andre havde fået forudgående administration af både smal- og bredspektrede penicilliner. Association mellem anvendelse af penicilliner i primærsektoren og CDI er også vist i andre undersøgelser.

Op mod 10% af den danske befolkning opfatter sig selv som penicillinallergiske og vil derfor få ordineret andre typer antibiotika end penicilliner i forbindelse med profylakse eller behandling ved tandlægebesøg. En hyppig indikation for antibiotikabehandling vil derfor foranledige relativt mange behandlinger med 2. valgsantibiotikum, som ved tandlægebehandling typisk er clindamycin eller et makrolid. Anbefalingerne i den nationale kliniske retningslinje bygger således på en afvejning af hensynet til den forventede effekt af en behandling med antibiotika og den risiko, der er forbundet med en infektion i munden, overfor det overordnede problem med antibiotikaresistente bakterier.

Diagnostik

Abscesser i mundhulen er altovervejende relateret til patologiske tilstande i tænderne, fx apikal parodontitis (infektion i nekrotisk tandnerve), marginal parodontitis (parodontose) eller pericoronitis (infektion omkring visdomstand i frembrud). De fremtræder som pusfyldte, eventuelt fluktue-

Faktaboks 2. Behandling af odontogene abscesser i lægepraksis.

- Analgetika
- Eventuelt antibiotika
- Henvielse til tandlæge for endelig diagnose og kausal behandling

rende, hævelser på tandkødet, i omslagsfolden eller i ganen. Abscesserne kan give anledning til kraftige smerter, især hvis de befinder sig subperiostalt, og der kan optræde påvirket almentilstand herunder feber. Tilstanden konstateres ved en klinisk undersøgelse eventuelt ledsaget af billeddiagnostik. CRP giver derimod ingen relevante oplysninger og anvendes derfor ikke i diagnostikken af odontogene infektioner.

Behandling

Den endelige, kausale behandling af abscesser i mundhulen foregår hos tandlægen og kan fx være rodbehandling, tandrodsrensning eller tandudtrækning. I den akutte fase kan nødbehandling bestå i incision af abscessen og ilæggelse af dræn. Derudover kan der ordineres analgetika samt i udvalgte tilfælde antibiotika (Faktaboks 2).

Hvornår er antibiotika relevant?

Odontogene abscesser uden påvirket almen tilstand eller tegn på begyndende spredning bør ikke rutinemæssigt behandles med antibiotika. Den foreliggende litteratur kan ikke vise klinisk relevant effekt på smerte eller hævelse i forhold til lokal kausal be-

handling alene, og fordelene overskygges dermed klart af ulemperne i form af risiko for resistensudvikling og øvrige potentielle bivirkninger.

Der er dog klar indikation for supplerende antibiotikabehandling ved behandling af odontogene abscesser, hvis sygdomsudbredelsen er stor, hvis patientens almentilstand er påvirket af abscessen (fx feber), eller hvis der er tegn på spredning af abscessen. Især må intrakraniell spredning og spredning til mundbunden og videre til pharynx og mediastinum anses for alvorlig og potentielt livstruende (Faktaboks 3). Det er således i disse situationer vigtigt, at en relevant antibiotikabehandling bliver iværksat hurtigt.

Brug af antibiotika står i denne sammenhæng normalt ikke alene, men er et supplement til en kausal behandling. I sjældne tilfælde, fx hvor infektionen har medført krampe i tyggemusklerne (trismus), så patienten ikke kan gabe, kan antibiotikaterapi dog sammen med analgetika udgøre den primære akutte behandling, indtil det er muligt at gennemføre en kausal behandling.

Ved patienter med nedsat kooperation, fx mindre børn, kan det være hensigtsmæssigt med antibiotikabehandling som den primære akutte be-

Faktaboks 3. Forhold, der kan indikere antibiotikaterapi ved odontogene abscesser.

- Påvirket almentilstand
- Stor sygdomsudbredelse
- Tegn på spredning af infektionen, især temporalt, orbitalt, sublingualt eller pharyngealt
- Patienter, der ikke kan gabe (trismus)
- Akut behandling af patienter med dårlig kooperation
- Svækkede patienter (fx immunsupprimerende sygdom eller behandling)
- Høj risiko for endocarditis

handling. Når antibiotikabehandlingen har haft effekt, kan området bedøves tilfredsstillende, og tanden kan trækkes ud eller behandles på anden måde.

Endelig kan det være relevant at ordinere antibiotika ved forekomst af abscesser i mundhulen hos patienter, som er svækkede, fx på grund af immunsupprimerende sygdom eller behandling. Patienter i antiresorptiv behandling (fx bisfosfonat ved visse cancerformer samt osteoporose) udgør en særlig risikogruppe, da disse patienter kan udvikle osteonekrose i kæberne efter tandudtrækning eller andre operationer i kæbeknoglerne. Osteonekrose er en alvorlig bivirkning, som dog forekommer forholdsvis sjældent. Det vil derfor være en tandlægelig vurdering, om det aktuelle indgreb er så omfattende, at der bør gives antibiotika i forbindelse med behandlingen. Højrisikopatienter for endocarditis omfatter patienter med enten klapprotese, tidligere endocarditis, klapsygdom efter hjertetransplantation eller strukturelle kongenitte hjertesygdomme (undtagelser: isoleret atrieseptumdefekt og fra 6 måneder efter lukning af ventrikelseptumdefekt eller persisterende ductus arteriosus). Antibiotikaproylaxse anbefales før blodige indgreb i mundhulen, der in-

Tabel 1. Forslag til antibiotikavalg i forbindelse med behandling af odontogene abscesser.

Lægemiddel	Lægemiddelform	Dosis
<i>Førstevalg</i>		
Phenoxymethylpenicillin i kombination med Metronidazol	Tablet	1 mill. I.E. 3×dgl. i 3 dage
Metronidazol	Tablet	500 mg 3×dgl. i 3 dage
<i>Ved penicillinallergi</i>		
Clindamycin	Tablet	300 mg 3×dgl. i 3 dage

volverer gingiva, øvrig mundslimhinde eller tandrod. Selvom en metaanalyse har rejst tvivl om nytteværdien, må det indtil videre fortsat anbefales, at der gives antibiotikaproylaxse til højrisikopatienter.

Valg af antibiotika

Odontogene abscesser indeholder sædvanligvis både fakultativt og strikt anaerobe bakterier. Phenoxymethylpenicillin har god effekt på mundhulens normale fakultative bakterieflora, mens metronidazol har effekt på den strikt anaerobe flora. I NKR anbefales derfor en kombination af phenoxymethylpenicillin og metronidazol som førstevalgsbehandling. I tilfælde af penicillinallergi anbefales clindamycin (Tabel 1).

Ideelt set bør antibiotikaterapi baseres på dyrkning og resistensbestemmelse af bakterierne. Da dyrkning og resistensbestemmelse af anaerobe bakterier fra mundhulen er en langsom proces, er dette ofte ikke relevant i klinisk praksis.

Læs hele den nationale kliniske retningslinje på <http://sundhedsstyrelsen.dk/da/nkr/udgivelser>.

Korrespondance

Bjarne Klausen, parodontologi@esenet.dk

Litteraturreferencer og habilitet

Se artiklen med alle referencer samt forfatterens habilitetserklæringer på www.irf.dk

Nye IRF-præparatanmeldelser

Af Marlene Øhrberg Krag, IRF

Hidrasec (racecadotril) til symptomatisk behandling af akut diarré hos voksne

Racecadotril er et intestinallyt antisekretorisk middel, som ikke påvirker tarmens peristaltik. Racecadotril er indiceret til symptomatisk behandling af akut diarré hos voksne patienter, når kausal behandling ikke er mulig. Såfremt kausal behandling er mulig, kan racecadotril anvendes som supplerende behandling. Ved behandlingen

hæmmes hypersekretion af væske og elektrolytter.

Det er IRF's samlede vurdering, at racecadotril kan være et relevant symptomatisk behandlingsvalg ved akut diarré hos voksne. Sammenlignet med placebo reducerer racecadotril varigheden af diarré med ca. et døgn. Denne effekt er ligeværdig med loperamid. Imidlertid har racecadotril færre bivirkninger end loperamid og hæmmer ikke tarmens peristaltik. Den

noget højere behandlingspris af racecadotril sammenlignet med loperamid kan være acceptabel grundet færre bivirkninger. Behandling med racecadotril erstatter ikke rehydreringsterapi, når dette er relevant. Præparatet fås i håndkøb på apoteker.

Incruse (umeclidinium) til behandling af KOL

Incruse er et nyt inhalationspræparat af typen langtidsvirkende muskarinre-

ceptorantagonist (LAMA), der er godkendt til vedligeholdelsesbehandling af patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL). Behandlingen doseres en gang i døgn, og den registrerede dosis er 55 mikrogram (μg) umeclidinium pr. døgn.

I forhold til placebo har Incruse en statistisk signifikant og relevant effekt på øgning af lungefunktionen, reduktion af dyspnø samt forbedring af livskvalitet. Incruse er i randomiserede studier fundet sammenlignelig med to andre LAMA-inhalationsmidler. I forhold til andre LAMA-inhalationsmidler vurderes umeclidinium at være ligeværdig mht. effekt og bivirkninger.

Incruse leveres i samme device (Ellipta) som lægemidlerne Anoro og Relvar, der tidligere er blevet anmeldt af IRF. Anoro kombinerer umeclidinium og den langtidsvirkende β_2 -agonist (LABA) vilanterol (LAMA+LABA). Relvar kombinerer inhalationssteroidet fluticasonfuroat og vilanterol (ICS+LABA).

Det er IRF's samlede vurdering, at effekten af Incruse er på linje med andre LAMA'er, men at erfaringsgrundlaget for ældre LAMA-præparater, primært tiotropium, er betydeligt større. Da der formodentlig er tale om en klasseeffekt inden for LAMA-gruppen, bør terapivalg bygge på erfaringsgrundlag, håndterbarhed af device samt pris. Incruse kan være et relevant valg for patienter i triple-behandling (ICS/LAMA/LABA), hvor det findes hensigtsmæssigt at bruge så få forskellige devices som muligt.

Intuniv (guanfacin) til behandling af ADHD hos børn og unge

Intuniv (guanfacin) er en ny type ikke-centralstimulerende ADHD-medicin. Intuniv er godkendt til behandling af ADHD hos børn og unge, når centralstimulantia ikke er egnede, ikke tåles eller ikke har effekt. Dermed har Intuniv en mere restriktiv indikation sammenlignet med det andet ikke-centralstimulerende lægemiddel til ADHD, atomoxetin.

Sammenlignet med placebo har

Intuniv effekt på ADHD-kernesymptomer med en middel effektstørrelse. Det tyder på, at effekten af Intuniv er mindre end for methylphenidat, men sammenlignelig eller større end for atomoxetin. Der er ikke påvist overbevisende effekt på funktionsevnen.

Bivirkninger og risiko for interaktioner er betydelige og kan være alvorlige, især sedation og døsighed er hyppigt forekommende og påvirker effekten af Intuniv på ADHD-kernesymptomer. Intuniv påvirker puls og blodtryk, og der er rapporteret tilfælde af synkope.

Det er IRF's samlede vurdering, at Intuniv kun bør anvendes til behandling af ADHD, hvis methylphenidat, dexamfetamin, atomoxetin og lisdexamfetamin ikke er egnede, ikke tåles eller ikke har effekt, da bivirkningsprofil og risiko for interaktioner er bekymrende. Der kan aktuelt søges om enkelttilskud af den læge, der opstarter behandlingen.

Lixiana (edoxaban) – nyt NOAK

Lixiana (edoxaban) er det fjerde Non-vitamin K Orale Antikoagulans (NOAK) på markedet i Danmark, sammen med Eliques (apixaban), Xarelto (rivaroxaban) og Pradaxa (dabigatran). Lixiana er godkendt til forebyggelse af embolier hos patienter med non-valvulær atrieflimmer (NVAF) med en eller flere risikofaktorer og til behand-

ling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) samt forebyggelse af recidiv heraf. Til begge indikationer er Lixiana ikke dårligere end warfarin til at forebygge embolier og har en statistisk signifikant lavere forekomst af større blødninger. Den lavere blødningsrisiko er specielt udtalt ved sammenligning med patienter i warfarinbehandling, som ikke er i terapeutisk niveau >70% af tiden. Der foreligger ikke studier, hvor Lixiana er sammenlignet direkte med de øvrige NOAKs, og grundet forskelle i studiedesign er det vanskeligt at sammenligne stofferne.

Overordnet set er det IRF's vurdering, at Lixiana kan anvendes på linje med de øvrige NOAKs til forebyggelse af embolier hos patienter med NVAF eller til behandling af DVT og LE hos patienter, hvor warfarin er kontraindiceret, eller hvor tid i terapeutisk interval i over 70% af tiden ikke kan opnås med warfarinbehandling. Prisen for Lixiana ligger aktuelt 4-14% under prisen for de øvrige NOAKs.

Hos patienter med NVAF, som har en nyrefunktion højt i normalområdet (GFR >80-95 ml/min), bør en af de øvrige NOAKs foretrækkes, da effekten af Lixiana ser ud til at være mindre i denne patientgruppe.

Læs mere på www.irf.dk

Udgivne Nationale Kliniske Retningslinjer (NKR) i 1. halvår af 2016 med farmakologiske anbefalinger relevante for almen praksis.

- National klinisk retningslinje for behandling af obsessiv-kompulsiv tilstand (OCD)
- National klinisk retningslinje for non-farmakologisk behandling af unipolar depression
- National klinisk retningslinje for fjernelse af mandler (tonsillektomi)
- National klinisk retningslinje for udredning og behandling af personer med samtidig alkoholafhængighed og psykisk lidelse
- National klinisk retningslinje for urininkontinens hos kvinder
- National klinisk retningslinje for meniskpatologi i knæet
- National klinisk retningslinje for psoriasis

Læs de nationale kliniske retningslinjer på www.sundhedsstyrelsen.dk/da/nkr