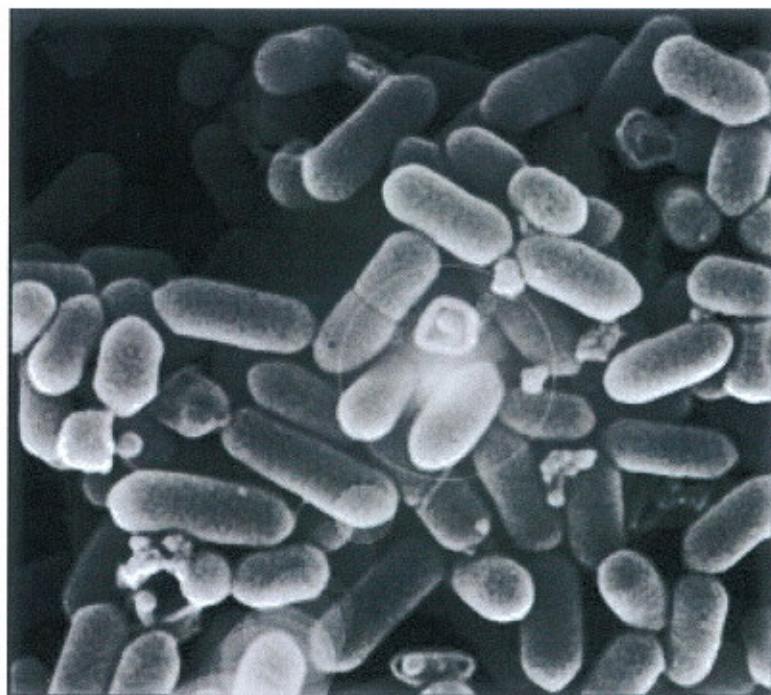


UDKAST / 21/2 - 2009

Antibiotikabehandling af lungeinfektioner hos cystisk fibrose (CF) patienter.

Cystisk fibrose center i København, Danmark



UDKAST

Generelt.....	3
Specielle problemer med behandling af infektioner hos CF patienter.....	4
Retningslinier for diagnostik og overordnet behandlingsstrategi	4
<i>Mikrobiologisk overvågning</i>	4
<i>Principper for behandling:</i>	6
Administrationsvej.....	6
<i>Peroraltbehandling</i>	6
<i>Inhalationsbehandling:</i>	7
<i>Intravenøs:</i>	7
Behandling af de enkelte infektioner.....	7
<i>Hæmophilus influenzae</i>	7
<i>Moraxella catarralis</i>	8
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	8
<i>Staphylococcus aureus</i>	8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10
<i>Burkholderia cepacia complex</i>	15
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	16
<i>Pandoraea apista</i>	17
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	17
<i>Aspergillus fumigatus - allergisk bronkopulmonal aspergillose (ABPA)</i>	18
<i>Aspergillus bronkitis:</i>	19
<i>ABPA:</i>	19
<i>Empirisk behandling for dyrkningsssvar</i>	22
Antibiotikadosering til patienter med cystisk fibrose og anden lungesygdom	23
<i>Generelle principper:</i>	23
<i>Intravenøs antibiotikadosering:</i>	23
<i>Peroral antibiotikadosering:</i>	26
<i>Inhalation af antibiotika til patienter med cystisk fibrose:</i>	32
APENDIX.....	38

Generelt

Et af hovedformålene ved behandling af CF lungesygdom er at forhindre og begrænse infektion og inflammationen i de nedre luftveje.

I øjeblikket er en kausal behandling ikke tilgængelig, hvorfør det primære formål er forebyggelse og eradikering af alle typer lungeinfektioner. Bakterierne *Hemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* og *Burkholderia complex* er anerkendt som hyppige CF patogene (Koch, Cuppens et al. 2001), (Doring and Høiby 2004), (Høiby and Frederiksen 2000).

Kolonisering med andre mikroorganismer er af varierende og i nogle tilfælde stigende betydning (Høiby and Pressler 2006), (Doring and Høiby 2004), (Høiby and Frederiksen 2000), (Saiman and Siegel 2003), (Forstow, Geborek et al. 2003). Dette gælder f.eks. kolonisering og infektion med *Achromobacter xylosoxidans* og *Stenotrophomonas maltophilia* og *Pandorea species*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, og atypiske mycobakterier, specielt med *Mycobacterium abscessus*.

Aspergillus fumigatus giver anledning til allergisk bronchopulmonal aspergillose (ABPA) hos CF patienter (Stevens, Moss et al. 2003) og direkte infektion førende til vævsdestruktions (Shoseyov, Brownlee et al. 2006).

Bakterielle infektioner er karakteriseret ved en udali pulmonal inflammation med endobronchial akkumulering af neutrofile granulocyttter (PMN = polymorphonukleære neutrophile granulocyttter) og øget indhold af PMN og pro-inflammatoriske cytokiner (ex. TNF-alfa, IL-1, Interleukin 8) i broncho-alveolær lavage (BAL) væske. Dette ses både i forbindelse med pågående infektion og hos nogle CF-patienter uden påviselige klassiske "CF patogene" infektiøse agens, hvilket anses at være udtryk for enten vedvarende post-infektiøs inflammation eller "endogen" cytokin-produktion eller også, at normalt atopogene mikroorganismier er i stand til at fremkalde det inflammatoriske respons hvor patienterne rekrutterer de inflammatoriske forsvarsmekanismer fordi deres non-inflammatoriske forsvarsmekanismer (mukociliære escalator) fungerer dårligt pga. nedsat volumen af den paraciliære væske, som skyldes den defekte kloridkanal (Høiby 2001), (Boucher 2002). Det sidste har særlig relevans for nyfødte og spædbørn med CF (Armstrong, Hook et al. 2005).

Blandt virus er *Influenza virus* og *Respiratorisk syncytial virus (RSV)* forbundet med et sværere forløb og øget risiko for super-infektion end hos raske, mens de fleste andre virus ikke har så stor betydning, i hvert fald ikke i børnegruppen, hvor de hyppigst ses (Petersen, Høiby et al. 1981), (Johansen and Høiby 1992), (Olesen, Nielsen et al. 2006), (Saiman and Siegel 2003).

Specielle problemer med behandling af infektioner hos CF patienter

Luftvejssekretets høje viskositet og den markante forekomst af destruktion af luftveje og lungevæv, herunder udvikling af bronkiektasier, hæmmer diffusionen af antibiotika fra blodbanen til bakterierne (Permin, Koch et al. 1983), (Eisenberg, Pepe et al. 1997), (Mendelman, Smith et al. 1985), (Hunt, Weber et al. 1995), (Eisenberg, Pepe et al. 1997). Dette problem kan til dels løses ved at administrere antibiotika som aerosol til inhalation, hvorved man opnår en direkte adgang til sekretet med en betydeligt højere koncentration end man opnår med systemisk behandling. Trods dette har antibiotika vanskeligt ved at passere ud i luftvejssekretet og i særdeleshed vanskeligt ved at udrydde bakterier organiseret i biofilm (Høiby 2002). Derfor foretrækkes kombination af både systemisk og inhaleret antibiotika, idet systemisk antibiotika giver høje koncentrationer i de respiratoriske afsnit af lungerne men lave i de konduktive. De inhalerede antibiotika omvendt giver meget høje koncentrationer i de konduktive afsnit i lungerne (sputum) og lave i de respiratoriske og derfor stort set ikke absorberes til blodet (Ratjen, Rietschel et al. 2006), (Le Brun, de Boer et al. 2002).

CF patienter har en øget metabolisme og clearance af forskellige antibiotikagrupper, specielt betalaktam antibiotika, hvorfor dosis af disse skal være højere for at opnå samme serumkoncentration som hos raske (Sorgel, Stephan et al. 1987), (Lindsay and Bosso 1993).

Behovet for gentagen brug af potentielt toksiske antibiotika som f.eks. aminoglycosider, betyder større risiko for udvikling af bivirkninger – specielt renale, som ses på trods af omhyggelig paraklinisk monitorering (Pedersen, Jensen et al. 1987).

Hypersensitivitet overfor flere slags antibiotika bliver ofte et stigende problem med alderen (Jensen, Koch et al. 1987), (Koch, Hjelt et al. 1991) og sammen med udvikling af resistente bakterier pga. hyppig behandling, mindskes mulighederne for behandling, selvom desensibilisering har vist sig at være sikker og effektiv i mange tilfælde og kan bruges hos patienter med tidlige allergiske reaktioner (Burrows, Toon et al. 2003), (Turvey, Cronin et al. 2004).

Mange af de anvendte stoffer, specielt mod de Gram-negative bakterier findes kun til intravenøs administration, hvorfor selv velfungerende "raske" patienter vil have behov for gentagen intravenøs behandling med de ulemper dette medfører i form af hospitalsindlæggelse, hjemmekure og behov for implanterede venøse adgange. Nogle anti-Pseudomonas antibiotika kan også gives oralt, men effekten er mindre end iv. behandling (Jensen, Pedersen et al. 1987).

Retningslinier for diagnostik og overordnet behandlingsstrategi

Mikrobiologisk overvågning

Som hovedregel gælder, at alle patienter bør have foretaget rutinemæssig månedlig dyrkning af sekret fra nedre luftveje uanset symptomer. Ved symptomer er hyppigere prøvetagning nødvendig. Desuden bør alle patienter have foretaget en årlig undersøgelse for antistoffer mod *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *H. influenzae* og *Aspergillus fumigatus* og ved intermitterende kolonisation eller kronisk

infektion også for andre relevante bakterier, som f.eks. *B. cepacia* komplekset, *A. xylosoxidans*, *S. maltophilia* osv. Ved gentagne positive dyrkninger kan hyppigere antistofbestemmelser være indiceret (Heiby and Pressler 2006), (Doring and Heiby 2004), (Heiby and Frederiksen 2000), (Pressler, Frederiksen et al. 2006).

Antistofferne bruges til at skelne mellem intermitterende kolonisation (normalt niveau af antistoffer) og kronisk infektion (forhøjet niveau af antistoffer) (Heiby 1977), (Schjøtz 1981), (Pedersen 1992), (Pressler 1996), (Skov 2001).

Prøvemateriale:

Sputum-producerende patienter afleverer ekspektorat til dyrkning. Hos ikke-sputum producerende patienter foretages larynxsug til opbevarting af egnet materiale. Denne metode har været rutine i Danmark siden CF centerets start i 1968, og har en sensitivitet på 89 % og en specifititet på 94 % i forhold til BAL (Avital, Uwydy et al. 1995). Alle prøver mikroskopieres før at identificere prøver, hvor materialet udelukkende stammer fra øvre luftveje (pladeepithelceller) og prøver, der indeholder sekret fra nedre luftveje (cylinderepitheceller, leukocytter og mucus) (Heiby and Frederiksen 2000). Når bakterier er både set i mikroskopi i materiale fra nedre luftveje og dyrket frem behandles disse uanset om patienten har symptomer eller ej.

Symptomatiske patienter behandles uanset prøvens kvalitet.

Der er udarbejdet et internationalt konsensus dokument i EuroCareCF regi (manuskript under udarbejdelse) med definition af en såkaldt exacerbation, som skal udlöse antibiotisk behandling. Denne definition vil kunne bruges i fremtidige forskningsprojekter, hvor behandlingsresultater skal evalueres. Kombinationen af Rabins (Rabin, Butler et al. 2004) og Fuchs definitioner (Fuchs, Borowitz et al. 1994) anbefales: Forekomst af to af de seks følgende symptomer betragtes som en akut klinisk forværring (exacerbation) og skal medføre intensivering af behandling:

1. ændring i sekrets mængde og/eller farve;
2. øget hoste;
3. øget træthed, utilpassad eller øget sovn behov;
4. nedsat appetit eller vægttab;
5. fald i lungefunktionen med > eller = 10% ;
6. tiltagende åndenød eller nytilkommne radiologiske forandringer.

Ved høj feber og mistanke om bakteriæmi/sepsis foretages ligeledes bloddyrkning

Ved vedvarende symptomer trods tilsyneladende relevant behandling bør CT scanning og BAL overvejes og behandling skiftet fra per os til intravenøs behandling

Dyrkning/anden mikrobiologisk diagnostik:

Dyrkning og resistensbestemmelse foretages på klinisk mikrobiologisk afdeling RH efter de internationale retningslinjer, (Doring and Heiby 2004), (Doring, Conway et al. 2000), (Burns, Emerson et al. 1998) og som følger i store træk de retningslinjer, der blev grundlagt og viderefudviklet på CF centret på RH (Heiby 1982), (Heiby and Frederiksen 2000).

Ved behov for akut larynxsug på lokalt sygehus skal prøven fremsendes til CF centrets mikrobiologiske afdeling for at sikre den optimale behandling af materialet, da man ikke kan forvente, at de lokale mikrobiologiske afdelinger har den tilstrækkelige og nødvendige viden om den meget specielle CF mikroflora, hvor særlige og multiple fenotyper af f.eks. *P. aeruginosa* ofte fejidentificeres.

Dyrkning og resistensbestemmelse for atypiske mykobakterier foretages på Statens Serum Institut (SSI).

Virusundersøgelser og diagnostik af atypiske luftvejsbakterier foregår på mikrobiologiske afdeling RH efter lokal instruks.

Resistensbestemmelse af skimmelsvampe foretages på SSI, hvor også specielle arter identificeres.

Principper for behandling:

I Danmark har man siden CF centret's grundlæggelse på RH brugt tidlig aggressive eradikationsterapi overfor de bakterier (*S. aureus*, *H. Influenzae*, *S. pneumoniae* o.a.) som kunne behandles med perorale antibiotika. For *P. aeruginosa*'s vedkommende blev samme aggressive behandling gennemført efter en kontrolleret klinisk undersøgelse publiceret 1991 og 1997 (Valerius, Koch et al. 1991), (Frederiksen, Koch et al. 1997), ledsaget af 2 editorial af H. R. Rabin & M.E. Wohl (Rabin and Wohl 1997) og af D. Schidlow (Schidlow 1997). Disse retningslinjer anvendes nu i de fleste andre lande (1994), (Doring, Conway et al. 2000), (De Boeck 2000), (Doring and Høiby 2004), (Høiby and Frederiksen 2000). Det indebærer at et positivt fund af bakterier i egnet materiale behandles uanset symptomer. Dette princip bygger på en viden om at lungeskaden opstår som følge af inflammation. Man kan forebygge/mindske lungeskaden ved at behandle bakterieinfektionerne inden den infektionsudløste inflammation bliver så udtalet at patienten får kliniske symptomer og desuden forebygges udvikling af kronisk infektion. Andre bakterier søges behandlet på samme måde.

Ved kronisk infektion, (persisterende positive dyrkninger gennem 6 måneder, eller kortere tid med stigning i specifikke antistoffer) har CF centret i København siden 1976 anvendt kronisk suppressiv antibiotikabehandling ('maintenance therapy') (Szaff, Høiby et al. 1983), (Pedersen, Jensen et al. 1987), (Jensen, Pedersen et al. 1987), (Frederiksen, Lanng et al. 1996) og som efterhånden er videreudviklet og forbedret, og nu anvendes i forskellige versioner overalt i verden (Doring, Conway et al. 2000), (De Boeck 2000), (Doring and Høiby 2004).

Kontinuerlig profylaktisk antibiotisk behandling, specielt mod *S. aureus*, har det ikke været nødvendigt at anvende i Danmark i modsætning til andre lande især England (CFTTrust 2002). Det danske princip om intermitterende antibiotisk profylakse (behandling ved fund af bakterier i nedre luftveje hos asymptomatiske patienter) har medført en høj eradikation rate og lav forekomst af kroniske *S. aureus* infektioner (Szaff and Høiby 1982).

Et engelsk arbejde, som anvendte flucloxacillin har vist en nedsat symptomscore og færre indlæggelsesdage (Weaver, Green et al. 1994). Et amerikansk arbejde, som anvendte oralt cefalosporin, fandt en signifikant øget forekomst af *P. aeruginosa* infektioner i profylaksegruppen, (Stutman, Lieberman et al. 2002),

Administrationsvej

Peroraltbehandling

De fleste "tidlige" infektioner som *S. aureus* og *H. influenzae* kan behandles peroralt med god effekt. I enkelte tilfælde er der dog vedvarende vækst eller symptomer trods forlænget peroral behandling, hvorfor det kan være nødvendigt at anvende intravenøs behandling.

For de fleste perorale stoffer gælder, at de også findes som mixtur/granulat til de mindre børn. Enkelte (f.eks. Rimactan) fås efter at CF centret indhenter speciel udleveringstilladelse hos lægemiddelstyrelsen.

På grund af hurtigere udskillelse af betalaktam-antibiotika hos CF patienter gives altid **probenecid** sammen med peroral behandling med disse stoffer. Probenecid hæmmer udskillelsen og sikrer derved højere serumkoncentration i længere tid (Weber, de Groot et al. 1991). Generelt gives desuden højere doser af disse antibiotika til CF patienter end der gives til andre (se antibiotikaliste).

Inhalationsbehandling:

er brugt systematisk til danske CF patienter de sidste 20 år (Valerius, Koch et al. 1991), (Jensen, Pedersen et al. 1987). Det samme er tilfældet i England (Hodson, Gallagher et al. 2002) og de sidste 10 år i USA og andre lande (Ramsey, Pepe et al. 1999), (Doring, Conway et al. 2000). Inhalationsbehandling er specielt anvendt til tidlig behandling af *P.aeruginosa* og andre Gram negative bakterier, samt til vedligeholdelsesbehandling ved kroniske infektioner. Fordelen ved inhalationsbehandling er som nævnt ovenfor overvejende fravær af systemiske bivirkninger, samt muligheden for kontinuerlig behandling med et stof, som ellers kun kan gives intravenøst.

To stoffer (colimycin og tobramycin) findes i en speciel inhalationsudgave, men andre stoffer (ceftazidim, meropenem, aztreonam og amphotericin B) kan inhaleres som iv-opløsning. Specielle præparationer er på vej.

For de fleste inhalationsantibiotika gælder, at de er lokalirriterende og derved kan fremkalde bronkokonstriktion. Dette kan til dels modvirkes med forudgående eller samtidig inhalation af beta-2-agonist.

Der arbejdes i øjeblikket med inhalation af antibiotika i pulverform (ex. ColoBreathe), som til dels vil afhjælpe disse gener, samt gøre inhalationen mere praktisk gennemførlig, da der ikke kræves nebulator-apparat (Westerman, De Boer et al. 2007).

Intravenøs:

behandling anvendes som ovenfor nævnt ved akutte exacerbationer, behandlingssvigt og svære symptomer. Derudover har det først og fremmest plads i behandlingen af kroniske Gram negative infektioner. Her findes dels ikke tilgængelige perorale stoffer, dels skal man opnå baktericide koncentrationer i lungerne, hvor – specielt ved større lungeskade – inhalationsantibiotika ikke når ud.

Behandling af de enkelte infektioner

Hæmophilus influenzae

H. influenzae isoleres ofte hos børn med CF, og ses sjældnere i voksenalderen. *H influenzae* optræder som en del af normalfloraen i svælget hos raske småbørn, hvorfra de kan kolonisere og inficere de nedre luftveje (Høiby and Kilian 1976), (Pressler, Szaff et al. 1984), (Doring and Høiby 2004), (Høiby and Frederiksen 2000). *H influenzae* er også en vigtig årsag til morbiditeten ved KOL.

Da det langt hyppigst er den non-kapsulære form af bakterien, der inficerer CF patienter (Høiby and Kilian 1976), har der ikke været effekt af HIB-vaccinen på hyppigheden af denne infektion hos CF patienter.

Infektion med *H. influenzae* udvikler sig sjældent til en kronisk infektion (Schiøtz and Høiby 1979). Derfor vil 14 dages per oral behandling ofte være tilstrækkeligt til at udrydde bakterien fra de nedre luftveje. Ved persistenterende tilstedeværelse af *H. influenzae* i nedre luftveje (≥ 6 måneder eller kortere tid med samtidig, forhøjede antistoffer) og recidiverende symptomer specielt hos små børn, behandles infektionen i længere periode dvs. i 1-3 måneder.

Langt de flest *H. influenzae* er ampicillin følsomme, men der ses dog jævnligt specielt beta-laktamase producerende stammer og også - sjældent - cefuroxim resistens.

Første valgs behandling er derfor
pivampicillin eller amoxicillin (husk probenecid)

for resistente stammer skiftes til;
amoxicillin+clavulansyre
cefuroxim
azithromycin (eller clarithromycin)
ciproxin (eller ofloxacin eller moxifloxacin)

Ved behandlingssvigt gives evt. et af ovennævnte i kombination med rifampicin (rifampicin må aldrig give alene pga. hyppig resistensudvikling)

Moraxella catharralis

Meget ofte beta-laktamase producerende, hvorfor førstevalgsbehandling er Amoxicillin+clavulansyre, alternativer, som ved *H. influenzae* (husk probenecid)

Streptococcus pneumoniae

Mange forskellige kapseltyper forårsager infektion (Doring and Høiby 2004), (Høiby and Frederiksen 2000), (Høiby, Hoff et al. 1976). Penicillin er første valg, da kun få stammer har nedsat følsomhed. Der ses aldrig kronisk infektion.

Staphylococcus aureus

Denne bakterie er et af de vigtigste patogene hos CF patienter. Bakterien ses specielt hyppigt hos små CF børn, men optræder som en af de hyppigste betydende infektioner igennem hele livet (Hoff and Holby 1975), (Schiøtz and Høiby 1979), (Doring and Høiby 2004), (Høiby and Frederiksen 2000). *S. aureus* blev påvist hos 31% af nydiagnosticerede CF patienter ved neonatal screening (Armstrong, Grimwood et al. 1996). Mere end 60% af børnepopulationen og ca. 30% af de voksne CF patienter har været inficeret med *S. aureus* i følge den seneste Patient Data Rapport (2005) fra

den amerikanske CFF. I vores egen undersøgelse har 30 % af CF patienter været koloniseret i løbet af et års observations periode.

Indførelse af Pulmozym behandling medførte fald af kolonisering med *S.aureus* til 16% (Frederiksen, Pressler et al. 2006).

Det er den patogene bakterie, som oftest giver akutte symptomer, men er lettere at behandle end f.eks. *P.aeruginosa*, idet den meget sjældent udvikler resistens overfor betalaktam antibiotika og i ringere grad danner biofilm eller bliver kronisk.

Methicillin resistente stammer (MRSA) ses stort set kun i lande hvor denne bakterie er endemisk, og skønnes at skyldes udefrakommende infektion.

Målet med behandling er også at udrydde denne bakterie fra nedre luftveje og forhindre kronisk infektion.

I Danmark har der siden CF centrets grundlæggelse på RH været anvendt 2-stof behandling af *S.aureus* (Szaff and Høiby 1982), (Jensen, Lanng et al. 1990), hvilket har medført, at der modsat udenlandske erfaringer gennem årene har været et meget lille problem med kroniske infektioner (<10% i CF centret på RH). To-stofs behandling har også vist sig at være effektiv i udryddelsen af MRSA (Macfarlane, Leavy et al. 2007), (Garske, Kidd et al. 2004). Dette behandlingsregime er derfor anbefalet af en europæisk konsensus konference (Doring and Høiby 2004) og af WHO (WHO 1994).

Første valgs behandling er:

(behandlingsalgoritme se appendix)

- Dicloxacillin* kombineret med fucidin.

Hvis der er resistensproblemer eller bivirkninger ved denne kombination vælges en af følgende kombinationer:

- dicloxacillin kombineret med clindamycin, eller
- dicloxacillin kombineret med rifampicin, eller
- dicloxacillin kombineret med moxifloxacin eller +linezolid.

Ved dicloxacillin allergi eller resistens vælges:

Enten

- clindamycin kombineret med fucidin eller
- azithromycin/ clarythromycin kombineret med rifampicin (efter resistenssvar)

*Til mindre børn udskiftes dicloxacillin med amoxicillin+clavulansyre, da dicloxacillin ikke længere findes som mixtur:

Rifampicin mixtur kan fås, men kræver udleveringstilladelse som fås ved ansøgning til Lægemiddelstyrelsen.

Husk probenecid ved behandling med amoxillin og dicloxacillin.

Behandlingsvalg ved behandlingssvigt eller ved udvikling af kronisk infektion.

- Ved fortsat vækst af *S. aureus* ved næste kontrol gentages behandlingen i 14 dage, idet dicloxacillin erstattes med rifampicin eller clindamycin.
- Ved fortsat vækst af *S. aureus* ved den efterfølgende kontrol (2. behandlingssvigt) gives en måneds behandling med en af de sidstnævnte kombinationer efterfulgt af to månedes

behandling med dicloxacillin som monoterapi i yderligere to måneder forudsat at *S. aureus* er væk ved den efterfølgende kontrol efter første behandlings måned, så den samlede behandlingstid bliver på tre måneder.

- Hvis der ved den efterfølgende kontrol efter den initiale een måneds behandling fortsat er vækst, kan en af de andre kombinationer anvendes, og behandlingen kan yderligere suppleres med inhalation af TOBI i en måned. Intravenøs behandling bør overvejes med enten cefuroxim eller vancomycin/teicoplanin.

Ved samtidig forekomst af andre bakterier f.eks. *Hæmophilus influenzae* kan dicloxacillin erstattes af amoxicillin + clavulansyre eller af cefuroxim-axetil eller af moxifloxacin.

Ved forekomst af meticillinresistente *S. aureus* (MRSA), gives en af de andre kombinationer i en måned og der følges de generelle anbefalinger (lokal behandling, undersøgelse af familiemedlemmer osv) mhp udryddelsen af infektionen.

Linezolid bør kun undtagelsesvis gives i mere end tre uger.

For at vurdere om der er tale om behandlingssvigt eller reinfektion med ny stamme, ses på spåtypningsresultaterne (tidligere fagtypningsresultaterne) af *S. aureus*. Gentagen forekomst af samme fagtype antyder kronisk infektion.

For at følge behandlingsrespons måles specifikke antistoffer mod *S. aureus* i patient serum mindst en gang årligt. Stigende anti-*stafyloccoc* antistoffer er tegn på insufficient behandling og udvikling af kronisk infektion (Høiby and Frederiksen 2000), (Strandvik, Hollsing et al. 1990), (Ericsson, Granstrom et al. 1986), (Szaff and Høiby 1982).

Pseudomonas aeruginosa

10-20% af ikke kronisk inficerede CF patienter koloniseres intermitterende årligt med non-mucoide *P. aeruginosa* stammer uden eller med svag antistofstigning inden for normalområdet (Høiby 1974), (Frederiksen, Koch et al. 1999), (Pressler, Frederiksen et al. 2006). Herefter vil mange blive kroniske inden for det næste år med antistofstigning over normalområdet (Johansen and Høiby 1992) og i de fleste tilfælde muterer de på det tidspunkt til mucoid fænotype (alginat) (Høiby 1974), (Høiby 1974), (Mathee, Ciofu et al. 1999), (Ciofu, Lee et al. 2008) og bliver biofilmdannende. Høje og hurtigt stigende antistoffer mod *P. aeruginosa* korrelerer til dårlig prognose (Høiby 1977) (Johansen, Norregaard et al. 2004).

Ved tidlig aggressiv eradikationsbehandling af intermitterende kolonisation kan man som anført undgå eller undskyde kronisk infektion i årevis. *P. aeruginosa* behandles altid når de påvises ved dyrkning – uden nødvendigvis påvisning i mikroskopi. Initialt anvendes en kombination af inhalation colistin og peroral ciprofloxacin, eller inhalation tobramycin, hvilket bakterien oftest er følsom for. Behandlingsvarigheden er initialt 3 uger.

Behandlings strategi på CF center København:

(se behandlingsalgoritme i appendix)

- Tidlig og intermitterende Pseudomonaskolonisering.

(patienten kan indgå i zitromax projekt)

- *P. aeruginosa* behandles altid, uanset om materialet er fra øvre eller nedre luftveje, og uanset om bakterierne kun er dyrket eller både er set og dyrket
 - Før antibiotikaordination skal patientens allergiskema vurderes
 - *P. aeruginosa* behandles primært med en kombination af et inhaleret og et systemisk antibiotikum:
 - Førstevalgs kombinationsbehandling:
 - Colistin (Promixin®) inhalation og p.o. ciprofloxacin i 3 uger.
 - Ciprofloxacin kan erstattes med ofloxacin (Tarivid®) ved ledaffektion eller allergisk reaktion
 - Alternativ behandling
 - Colistin erstattes med Tobramycininhalaition (Tobi®) eventuelt som monoterapi i 3 uger.
 - Ved Ciproxin allergi/ intolerance
 - Uacceptabele/uomgængelige colistinbivirkninger
 - Tobi kombineret med ciprofloxacin i en mdr er et diskutabelt alternativ og må kun ordineres efter en konference.
 - Alle tvivlsspørgsmål konfereres
 - Patienter med intermitterende kolonisering bør konfereres mhp. evt. CT-VTI scanning af bihuler som mulig fokus.
- **Intensiveret behandling ved behandlingssvigt/tidlig recidiv eller tegn på udvikling af kronisk infektion**
- Fortsat vækst af *P. aeruginosa* under igangværende behandling, eller i positiv dyrkning inden for 6 måneder efter afsluttet behandling.
 - Resistens for de givne antibiotika (specielt ciproxin, da to stofs behandling så er umuligt)
 - Pseudomonas af mukoid type og eller stigende anti-pseudomonas antistoffer.
 - Stigende antistoffer uden samtidig positiv *P.aeruginosa* dyrkning indicerer skærpet udredning med fokusjagt: Bihuler?, infiltrater? atelektaser, BAL, CT, anden Gram negativ infektion? etc .
 - Ovenstående konfirmeres ved efterfølgende mikrobiologisk konference.

Ved behandlingssvigt overgår man til intravenøs behandling i 14 dage (altid Tobramycin i kombination med et beta-lactam antibiotika) og man fortsætter med inhalationsbehandling med colistin suppleret med per oral quinolon præparat. Behandling gives i alt i 3 måneder. Ved ciproxin resistens skiftes fra colistin til TOBI inhalationer som monoterapi i 3 måneder.

Ved tegn på udvikling af kronisk infektion (recidiverende positive dyrkninger under behandling eller inden for 3 måneder efter afsluttet behandling, forhøjede antistoffer og/eller mucoid fænotype) suppleres med Zitromax og evt mucomyst behandling (modvirkning af oxidativt stress, eksperimentel behandling).

• **Kronisk Pseudomonas infektion**

Når patienten har opfyldt kriterier for kronisk infektion isoleres patienten fra ikke kronisk inficerede patienter. Man starter på kontinuerlig behandling med inhalationsantibiotika, som primært er colistin evt. alternert med TOBI på 1 måneds basis eller evt andre antibiotika (ceftriaxonam, meropenem) på klinisk indikation evt efter konferencens beslutning. Alle patienter tilbydes kontinuerlig behandling med azitromycin og intravenøs antibiotika behandling hver 3. måned eller evt sjældnere, hvis bakterierne kun ses intermitterende, - dog hver gang der er positiv vækst. Denne behandlingsmåde blev initieret i det danske CF center på RII i 1976 (Szaff, Heiby et al. 1983), (Pedersen, Jensen et al. 1987), (Jensen, Pedersen et al. 1987), (Jensen, Pedersen et al. 1987), (Frederiksen, Lannig et al. 1996), (Bisgaard, Pedersen et al. 1997), (Hansen, Pressler et al. 2005) og er løbende blevet forbedret, når forskningsresultater gjorde det nødvendigt og danner grundlag for al vedligeholdelsesbehandling internationalt som anført tidligere (Doring, Conway et al. 2000).

Intravenøse antibiotika kur er givet regelmæssigt med 3 måneders mellemrum (oftere ved symptomer), eller i nogle lande ved akutte exacerbationer. De to metoder er testet mod hinanden i et enkelt kontrolleret studie (Elborn, Prescott et al. 2000), hvor man ikke fandt nogen forskel mellem behandlingerne. Her blev gennemsnitligt givet 3 kur/år efter behov mod de 4 regelmæssige med 3 mdr. interval, hvorfor behandlingsintensiteten adskilte sig meget lidt hos de to patientgrupper, som havde haft infektionen i mange år. Et Cochrane review kunne heller ikke konkludere noget om valg af metode (Breen and Aswani 2001). Imidlertid har resultaterne fra studier med inhalation med tobramycin vist, at der i perioder udenfor antibiotikabehandling sker fald i lungefunktionen hvor der også er aktiv proteolytisk aktivitet i sputum. Af den grund gives daglig inhalation med colistin eller tobramycin (Meyer, Lewandoski et al. 1991), (Goldstein and Doring 1986). Da inhalationsantibiotika ikke når de respiratoriske afsnit af lungerne (Le Brun, de Boer et al. 2002) vil spredning af biofilm til nye områder i de respiratoriske lungeafsnit kunne nødvendiggøre systemisk antibiotikabehandling.

De københavnske retningslinjer er således de mest intensive og overlevelsen ved CF centret på RII er da også de højest publicerede i verden siden 1996 (Frederiksen, Lannig et al. 1996), (Stern 1996), og er nu over 50 år.

Antibiotikavalget til intravenøs behandling afhænger af resistensvar og patienternes evt. allergier. Man skal desuden være opmærksom på, at der kan være synergistisk effekt mellem to antibiotika, således at de kan anvendes trods nedsat følsomhed. Da der næsten altid er både mucoide og non-mucoide særtyper til stede, hvor de non-mucoide er mest resistent (Ciosu, Fussing et al. 2001), (Ciosu, Riis et al. 2005), (Ciosu, Lee et al. 2008), søger man at vælge en kombinationsbehandling, som er effektiv *in vitro* mod begge særtyper. Hvis dette ikke er muligt, rettes behandlingen fortrinsvis mod den mucoide særtype, som er den vigtigste patogen pga. lokaliseringen i de respiratoriske lungeafsnit (Hoffmann, Rasmussen et al. 2005).

- For antibiotikaordination vurderes allergiskema, og behovet for nyrefunktionsundersøgelse. (EDTA-clearance foretages 1 gang årligt hos patienter i jævnlig aminoglykosid-behandling.)
- Der behandles med 14 dage varende antibiotika-kur hver 3. måned med tilpasning efter sidste resistensmønster.

- Der tilstræbes ALTID kombinationsbehandling ... om muligt et betalaktamantibiotikum + et aminoglycosid eller ciprofloxacin for at modvirke yderligere resistensudvikling (Heiby and Frederiksen 2000; Heiby and Koch 2000), (Ciosu 2003),
- Som hovedregel anvendes kombinations-behandling med antibiotika fra 2 forskellige stof-grupper.
- I tilfælde af infektion med multiresistente stammer vurderes følsomheden på basis af de seneste måneders dyrkninger og antibiotika valg tilstræber behandling af så mange stammer som muligt med den mucoide særtyper som den vigtigste
- Patienter fortsætter deres inhalation behandling, dog tilstræbes der begrænset brug af colistin under indlæggelse på 5063 (risiko for spredning af colistin resistente stammer), men colistin er tilladt hvis patienten er hjemme eller hvis patientens tilstand er dårlig og behandling findes indiceret (man tilstræber at patienten behandles på en enestue). TOBI må ikke inhaleres under samtidig behandling med intravenøs aminoglycosid (risiko for akkumulering og forhøjede serum værdier).
- De fire hoved-grupper af antibiotika med virkning på *P. aeruginosa* er β-laktam antibiotika, aminoglykosider, quinoloner og colistin.
De allerfleste patienter behandles med kombination af β-laktam antibiotika og tobramycin iv. Der kan suppleres med et peroralt quinolon præparat for at få bedre antibiotika dækning ved forekomst af multiresistente stammer.
- Kombinationsbehandling anvendes af 2 årsager; 1) synergisme, 2) for at hindre resistens-udvikling
- Imellem i.v.-kur er gives kontinuerlig behandling med inhalations-antibiotika, og ofte også peroral behandling med quinoloner. Beslutning om at supplere med quinoloner bygger på vurdering af behandlings effekt under kur og lungefunktionsafslag imellem behandlinger. Mange voksne patienter med betydelig reduceret lungefunktion vil få tilbuddt quinolon behandling kontinuerlig eller i perioder afhængig af resistens forhold.
- Nyrefunktionen vurderes årligt (EDTA clearance) og ved nedsat nyrefunktion undgås så vidt muligt systemisk brug af aminoglykosider (det er tilladt at bruge dem som inhalation) og andre antibiotika dosis-reduceres (se vejledning til antibiotika dosering ved nedsættet nyrefunktion),(Moser, Elung-Jensen et al. 2008).

Antibiotikadosering ved inhalationsbehandling og peroral behandling:

- **Colistin/ (colimycin)**
 - Colistin (**Promixin®**) til inhalationsbrug doseres som 3 mio IE x 2 dgl. Findes som pulver; der opblændes med NaCl og steril vand (til 1 mill tilsættes 1 ml isotonisk NaCl og ½ ml steril vand; skal helst blandes umiddelbart før brug). Inhaleres via forstørverapparat.
 - Findes også som pulver til inhalation (**Colobreathe®**), men er forsøgsmedicin. Kan fås efter indhentet tilladelse fra Lægemiddelstyrelsen. En kapsel indeholder 1 mill IE, der anbefales brug af 1 kapsel 2 x dagligt. Da undersøgelse af effektiviteten af denne behandling ikke er afsluttet skal patienter, som tilbydes denne behandling monitoreres meget nøje mhp. behandlingseffekten og skiftes til den konventionelle behandling, såfremt der konstateres behandlingssvigt.
 - Dosering er uafhængig af alder

- Bivirkninger: let bronkokonstriktion, der kan modvirkes med samtidig inhalation af ventoline (må tilsettes colistinoplosning)
- **TOBI® (Tobramycin)**
 - Tobramycin til inhalationsbrug doseres som 300 mg x 2 dgl. Findes færdigblandet i ampuller, og inhaleres via forstørverapparat
 - Dosering er uafhængig af alder
 - TOBI er godkendt til alterneterende behandling (4 ugers inhalation/ 4 ugers pause). Under pausen skal colistin inhaleres.
 - Behandling i 3 måneder og længere har været brugt uden nogen bivirkninger og kan komme på tale i forbindelse med behandling af tidlig, intermitterende infektion hvor colistin behandling ikke er muligt (allergi o.l.) eller hos kronisk inficerede patienter med colistin intolerans eller under længere udenlandsrejser.
TOBI må gerne inhaleres under indlæggelse, dog ikke samtidigt med intravenøs behandling med aminoglycosid pga. risiko for forhøjede serumværdier og deraf følgende øto- og nefrotoxicitet.
 - Bivirkninger: evt. stemmesforandringer, sjældent tinnitus, meget sjældent nyrepåvirkning.
 - Hos patienter med nedsat nyrefunktion i behandling med andre nyretokiske stoffer (typisk patienter i Sandimmunbehandling og alle lunge transplanterede patienter) skal tobramycin dal-værdi måles efter 1 uges behandling for at sikre sig mod toksiske koncentrationer. For høje værdier har været set hos en respiratorbehandlet patient med hørenedsættelse og nyrepåvirkning til følge.
- **Ciproxin® (ciprofloxacin)**
 - Dosering: 25-30 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser, max dosis 750 mg x 2 dgl.. Se i øvrigt doseringsskema i antibiotika-instruks.
 - Til småbørn kan mælkstur anvendes, (tilladelse til udlevering forefindes i ambulatoriet, kan bestilles via patientens eget apotek eller RH apotek fra Tyskland).
 - Bivirkninger: hyppigste er fotosensibilisering. Patienterne skal gøres opmærksomme på dette, og opfordres til dels at beskytte øjnene mod direkte sol (solbriller), dels anvende solcreme med højt faktor-tal (bevillingsskrivelse til dækning af udgifter udleveres).
 - Ofte: ledsmærter; optræder disse, kan man ofte med godt resultat skifte til Tarivid (ofloxacin).
 - Endvidere kan ses let til moderat kvalme, abdominalsmerter og flatulens.
- **Tarivid® (Ofloxacin)**
 - Dosis 15mg/kg/døgn fordelt på 2 doser, max dosis 400mg x 2. Mixtur findes ikke.
 - Bivirkninger: se ciproxin og antibiotika-instruksen
- **Zitromax® (azithromycin)** er vist at have en gavnlig effekt på forløb af kronisk PA infektion hos CF patienter. Virkningsmekanismer er ikke helt aklaret men der er vist at der sker en hemning af produktionen af den mukoidne substans og toxiner (Quorum sensing hemning) og der er tegn på, at makrolider har en vis antiinflammatoriske effekt.
Anbefales til alle kronisk inficerede patienter.

- Dosis 5mg/kg/dag som en enkelt daglig dosis. Ved brug af tableter gives 250mg hver anden dag til patienter som vejer under 40 kg og 250 mg daglig til patienter som vejer over 40kg.
- Bivirkninger: gastrointestinale (diarre, mave smerter) sjældent udslet. Enkelte har klaget over tinitus.

Iv. antibiotika og inhalationsantibiotika i øvrigt: se antibiotika-instruksen

Følgende stoffer er velegnede

piperacillin+tazobactam
 ceftazidim
 aztreonam*
 meropenem
 tienam
 tobramycin
 ciprofloxacin
 colistin*

* er pt. ikke på det danske marked, men kan bestilles hjem efter tilladelsen fra lægemiddelstyrelsen.

- **Mucomyst®** (acetylcysteine) er en mucolyticum men også et potent antioxidant middel. Der er gennemført få kontrollerede undersøgelser af behandlingseffekten. Data peger på en vis effekt på inflammations grad og klinisk forløb. Doseringer som har været brugt i disse undersøgelser varierede fra 600mg til 3g per dag. I øjeblikket benyttes denne behandling hos enkelte patienter som viser tegn på udvikling af kronisk *P. aeruginosa* infektion.
 - Dosis er 800 mg x 2 dagligt i form af bruse tabletter.

Ved brug af inhalationsantibiotika anvendes enten colistin (Promixin) eller tobramycin (TOBI), evt. alternerende. Ceftazidim inhalationer bruges af enkelte patienter og Aztreonam er under afprøvning som et led i en multicenter studie. På grund af risiko for nyretoxicitet skal man være ekstra opmærksom på serumværdier samt symptomer ved samtidig indgift af TOBI og intravenøs tobramycin.

Burkholderia cepacia complex

Disse bakteriearter udgør en stor udfordring for den behandelnde CF læge og mikrobiolog. Symptomerne spænder vidt fra stort set asymptotiske infektioner til det hastigt fatale "cepacia syndrom" med svær lungeinflammation og sepsis. Spektret er til dels afhængig af arten, idet nogle er mere virulente end andre, men selv hos patienter, som har været stort set asymptotiske i længere tid, kan infektionen pludselig være ukontrollabel.

Hovedformålet med behandling er dersør – om muligt – at eradikere infektionen så snart den opdages, hvilket er vanskeligt. Dersør indsættes straks ved første dyrkning

- i.v. behandling efter resistens, efterfulgt af 3-6 måneders cestazidim inhalation kombineret med sulfotrim per oral behandling i pneumocyst doser (Sulfamethoxazol 100mg/kg/døgn + Trimetoprim 20 mg/kg/døgn fordelt på 4 doser).

Herefter observation i 12 mdr. med dyrkninger og måling af præcipitiner. Patienten isoleres i denne observationsperiode. Hvis infektionen bliver kronisk er behandlingen stort set som ved kronisk PA infektion, blot besværliggjort af både medfødt og senere erhvervet resistens, samt et typisk mere aggressivt forløb af infektionen. Desuden gives kronisk suppressiv behandling med doxycyklin 100 mg dgl. po.

Burkholderia er "sødt" resistent overfor colimycin, hvorfor Promixin ikke er anvendelig. Tobramycin har oftest kun synergistisk effekt og kan dersør ikke anvendes som monoterapi. Cestazidim kan anvendes som inhalation specielt til langtidsbehandling og har vist sig virksomt også på trods af in vitro resistens [erfaring, ingen litteratur].

Peroralt tilgængelige stoffer som tetracyklin, sulfamethoxazol/trimetoprim og kloramfenikol er ofte anvendelige, men med høj bivirkningsprofil. (ingen bivirkninger registreret efter meget langvarig brug (egne erfaringer, + NACCF konference vedrørende kloramfenikol)).

Dersør bliver behandlingen af Burkholderia ofte begrænset til intravenøs antibiotika, specielt i forbindelse med eradikationsforsøgene.

Antibiotikavalget er oftest stærkt begrænset af resistensmønstret, men for en nyerhvervet infektion vil der ofte være flere stoffer at vælge imellem, og her anvendes, som ved *P.aeruginosa*, helst to stoffer:

- cestazidim
- meropenem
- evt. kombineret med (også ved nedsat følsomhed i håb om synergistisk effekt)
- tobramycin
- amikacin
- ciprofloxacin
- sulfotrim
- kloramfenikol

Immunsupprimerende behandling med peroral steroid samt cyclosporin har været anvendt i CF centret på Rigshospitalet og har hos nogle patienter klinisk effekt ved hæmning af inflammationen (Moser, Pressler et al. 1996)

Achromobacter xylosoxidans

Der er ikke så mange publikationer om infektioner med denne bakterieart endnu (Høiby and Pressler 2006). Erfaringerne fra CF centret på Rigshospitalet er, at forløbet af kronisk infektion med udvikling af mange antistoffer kan føre til hurtigt fald i lungefunktionen (Ronne Hansen, Pressler et al. 2006). Infektionen behandles dersør efter samme retningslinjer som *P. aeruginosa* infektionen.

Achromobacter har vist sig sværere at eradicere end *P. aeruginosa* (Ronne Hansen, Pressler et al. 2006). Kombinationsbehandling med colimycin inhalation og peroral amoxicillin+clavulansyre kan anvendes, men har dårlige resultater mht. at undgå kronisk kolonisation. Ved CF centret på Rigshospitalet er colistin inhalation + amoxicillin med Clavulansyre po. i 3 uger første valgs behandling. Ved fornyet vækst gives en 14 dages iv behandling efterfulgt af 3 mdr inhalations behandling med ceftazidim i combination med per oral sulfotrim i pneumocyst dosering.

Achromobacter er ofte – eller bliver det hurtigt – multiresistente. Kan dog ofte initialt behandles med:

- piperacillin+tazobactam
- meropenem
- ceftazidim

i kombination med

- tobramycin iv
- sulfotrim po

eller inhalation med

- colimycin
- ceftazidim

Ved kronisk infektion behandles som ved kronisk *P. aeruginosa* efter resistensmønster. Inhalationsbehandling med ceftazidim fortsættes også ved in vitro resistens da det erfaringsmæssigt har god klinisk effekt.

Pandoraea apista

P. apista er en Gram negativ stav, hvor kronisk infektion hos en gruppe CF patienter (RH) har haft et alvorligt forløb. Spredning af bakterien skete på en vinterlejr/ under indlæggelse.

P. apista er resistent overfor de fleste antibiotika. Den er følsom for tetracyklin og sulfametoxyzole (+/- trimethoprim) og intermediær følsom for ceftriaxon, ceftazidim, meropenem og tienamycin.

Patienterne er blevet behandlet med doxycyclin, højdosis sulfametoxyzole med trimethoprim og ceftazidim inhalationer. Når det har været muligt har patienterne fået iv kure med antibiotika hvor der er vist følsomhed. (erfaring fra CF centret på RH)

Stenotrophomonas maltophilia

Forløbet ved denne infektion synes indtil videre at være mildere end *A. xylosoxidans*, men en del patienter udvikler antistoffer under kronisk infektion (Frederiksen, Høiby et al. 1995). Hvis behandling er klinisk indiceret hos kronisk inficerede patienter med forhøjet antistofniveau følges retningslinjerne ved den kroniske *P. aeruginosa* infektion. Antibiotikavalg beror på resistensbestemmelse og aftales ved den mikrobiologiske konference. Resistensudvikling opstår meget hurtigt mod mange antibiotika samtidigt. De

bedste antibiotika er ofte sulfonamid + trimetroprim, ceftazidim og aztreonam kombineret med amoxicillin + clavulansyre eller med ticarcillin + clavulansyre (skal skaffes fra udlandet), da der er udtalt synergisme mellem aztreonam og clavulansyre mod *S. maltophilia*.

Aspergillus fumigatus - allergisk bronkopulmonal aspergillose (ABPA)

(se endv. ABPA specialinstruks)

Aspergillus bronchitis (Shoseyov, Brownlee et al. 2006)

Hoste, ekspektoration og faldende lungefunktion hos CF patient, som ikke responderer på antibakteriel terapi og som er koloniseret i lungerne med aspergillus.

ABPA diagnosekriterier (Stevens, Moss et al. 2003)

Klassisk

1. Klinisk forværring (hoste, hvæsen, nedsat lungefunktion, øget spytsekretion)
2. Serum IgE over 1000 IU/ml
3. Positiv SPT eller specifik IgE overfor aspergillus
4. Specifikke IgG antistoffer overfor Af. (ELISA)*
5. Abnorm thorax radiografi (infiltration, mucus plugging, ændring)

Minimums kriterier

1. Klinisk forværring
2. Serum IgE over 500 IU/ml (200-500: test igen om 1-3 mdr.)
3. Positiv SPT eller specifik IgE overfor aspergillus
4. Specifikke IgG antistoffer overfor Af. (ELISA) eller abnorm radiografi

Invasiv aspergillose:

Lungeaffektion, der oftest viser sig som en nekrotiserende bronkopneumoni. Det kliniske billede er ofte uspecifikt med vedvarende feber evt. i kombination med et lungeinfiltrat, der ikke responderer på bredspektret antibakteriel behandling.

Behandling

Behandlingsprincip:

- Dæmpning af antigen-byrden (anti-svampemidler – azoler - f.eks itraconazol).
- Dæmpning af den immunologiske aktivitet vha steroider.

Behandlingsalgoritme:

Aspergillus kolonisering:

Sporadisk kolonisering: kræver ikke behandling

Kronisk kolonisering: defineret som positiv Aspergillus dyrkning i ekspektorat/larynxsug 6 af 12 mdr/år

Aspergillus IgG antistoffer ≥ 2 - uden tegn på allergisk komponent
Behandles kun ved samtidigt kliniske symptomer (se aspergillus bronkitis).

Aspergillus bronkitis:

- Azoler 6 måneder som udgangspunkt. Re-vurder efter 3 måneder.
- Start med Sporanox, ved manglende effekt skiftes til Vfend, dernæst Noxafil.
- Kontroller leverparametre før og efter hhv 1/2 og 3 mdr.
- Se-konc. efter 2 ugers behandling måles hos egen læge (lader dette sig ikke gøre, da efter 1 mdr i amb) (måles som dalværdi - undlad morgendosis – sendes til SSI)

Ved fortsat klinisk påvirkning kan behandlingsvarighed forlænges behandling og suppleres med BAL.

Ved mistanke om manglende absorbtion kan Noxafil mikstur forsøges.

Ved lav serum-Noxafil kan døgndosis forsøges delt på 4.

ABPA:

- Tbl. Sporanox (alternativt Vfend ved mgl effekt af Sporanox eller stigende leverenzymer, endelig ved mgl. effekt af disse mixt. Noxafil).

Resistensbestemmelse af skimmelsvampen bruges til justering af behandlingen.

I kombination med

- Systemisk steroid
 - Tbl Prednison eller
 - Bolus steroid

Valg af steroid er konf. beslutning. Obs børn i vækst.

Varighed: Bolus-steroid gives som udgangspunkt 3 måneder.

Efter 1 og 3 mdr måles: Total IgE, specifikke IgG samt IgE antistoffer overfor Aspergillus. Herefter re-vurderes behandlingen.

Azol behandling fortsættes efter afsluttet steroid. Bør re-vurderes på intern konf. efter 3 måneder på baggrund af paraklinik som ovenfor anført

Invasiv aspergillose, akut/klinisk svær ABPA eller aspergillom

- Amphotericin B iv (AmBisome).

Varighed: 14 dage

Lever- og nyretal kontrolleres x 2 ugentligt

Alternativt eller hvis amphotericin B medfører påvirket nyrefunktion

- Caspofungin iv (Cancidas)

Varighed: 14 dage

I kombination med

- Azol som fortsætter i min 3 måneder, ofte længere

Evt. samtidigt og som efterbehandling: Inhalation Fungizone

Perorale midler:

Azoler

- *Itraconazol (Sporanox)*

Dosis: 10 mg/kg/dag. (max 600 mg/dg)

Kun oploseligt ved lavt pH og bør derfor intages umiddelbart **efter et måltid** for at opnå maksimal absorption. Ved dårlig absorption kan mikstur forsøges (gives i samme dosering).

Kontroller leverparametre (ALAT, LDH) før behandlingen iværksættes samt hver 3. måned efterfølgende

Bivirkninger: Gastrointestinale symptomer, hovedpine.

Interaktion: Nedsat konc. ved samtidig indgift af rifampicin og sefytoin. Rifampicin kan også øge konc. Antacida kan nedsætte absorptionen af itraconazol. Itraconazol hæmmer omsætningen af ciclosporin.

OBS: risiko for udvikling af binyrebarkinsufficiens ved kombination af itraconazol og inhaleret steroid (budesonide). Azoler, især itraconazol, hæmmer metabolisering af budesonid og syntesen af cortisol i binyrebarken via en hæmning af CYP-3A-enzymsystemet (Skov, Main et al. 2002). Anvendes disse præparater samtidigt bør binyrebarkfunktionen testes (Synacthen-test).

- *Voriconazol (Vfend)*

Dosis: 200-400 mgx2 po. >40 kg, <40 kg halv dosis. Børn >2 år: 6 mg/kgx2 første døgn, derefter 8 mg/kgx2.

Gives 1 time **efter et måltid eller 1 til 2 timer efter**.

Bivirkninger: Feber, gastrointestinale symptomer, hovedpine, synsforstyrrelser, udslæt, hypotension, konfusion. Hepato og nefotoxicitet. Sollys bør undgås.

Interaktion: Rifampicin, ciclosporin, tacrolimus (dosis reduceres til 1/3 del).

Lever tal skal kontrolleres x1 mdr efter behandlingsstart, derefter hver 3. måned.

- *Posaconazol (Noxafil)*

Mikstur 40 mg/ml.

Dosis: 400 mgx2, uanset alder.

Gives **sammen med et måltid**.

Bivirkninger: GI symptomer. Forhøjede leverenzymmer, neutropeni, elektrolytförstyrrelser, hovedpine, svimmelhed, somnolens, paræstesier og hududslæt er de mest almindelige.

Interaktion: Hæmmer CYP3A. Øger AUC af rifabutin og tacrolimus, og i mindre grad ciclosporin.

Intravenøse midler:

- *Amphotericin B (AmBisome)*

50 mg oploses i 12 ml steril vand og fortyndes med 5% glukose til 0,2-2,0 mg/ml.

Dosis børn og voksne: 1 mg/kg første dag, herefter 3 mg/kg x 1, infunderet over 30-60 minutter.

Varighed: 14 dage.

Bivirkninger: Feber, kvalme, abdominalsmerter, lav se-Kalium. Nyretal og elektrolyter kontrolleres 2x ugentlig under behandlingen.

Interaktioner: Samtidig indgået af digoxin medfører øget risiko for digoxinforgiftning (amph. B induceret hypokaliæmi). Kortikosteroider kan potensere amph. B-induceret hypokaliæmi. Aminoglykosider, cisplatin og ciclosporin kan potensere risiko for nyrepåvirkning.

- *Caspofungin (Cansidas)*

Dosis voksne: 70 mg iv over 1 time dag 1. Derefter 50 mg iv x1 (70 mg til > 80 kg)

Dosis børn 3 mdr-17 år: Baseres på legemsareal. 70 mg/m² (max 70) dag 1. Herefter 50 mg/m² (max 50) herefter. Hvis 50 mg/m² tåles godt, men ikke giver klinisk effekt kan øges til 70 mg/m² (max 70).

Dosis børn under 3 mdr: Utilstrækkeligt undersøgt. 25 mg/m² dagligt kan overvejes.

Varighed: 14 dage, evt længere i svære tilfælde. Kan gives som hjemmebehandling.

Bivirkninger: Feber, hovedpine, diare, abdominalsmerter, udslæt, kløe, anæmi.

Obs: forhøjede leverstal.

Interaktioner: Ciclosporin, tacrolimus, rifampicin, dexamethason, fenytoin, karbamezepin (øger AUC)

Inhalationsmidler:

- *Amphotericin B (Fungizone)*

Dosis: 25-50 mg x 2. Fortyndes som til iv. brug.

Steroider

- Prednisolen

Dosis: 2mg/kg/dag i en uge, herefter 1mg/kg/dag i en uge, efterfulgt af en dosis hveranden dag som nedtrappes over måneder afhængig af klinik og paraklinik fx hver 14.dag..

- Steroid-bolus

Dosis: SoluMedrol 300 mg/m² (sv.t ca 15mg/kg) iv. x 1 dagligt i 3 dage.

Kan evt gentages med 1 mdr.'s interval. Der anbefales som udgangspunkt 3 måneders behandling. Forlængelse afhænger af IgE samt kliniske data (rtg. LFU, symptomer)

Overvejes især til børn før og under pubertet, hvor langvarig peroral steroid behandling ønskes undgået.

Empirisk behandling før dyrkningssvar

I nogle tilfælde vil patienterne have symptomer, som kræver antibiotikabehandling før et dyrkningssvar eller mikroskopisvar foreligger

I sådanne tilfælde anbefales følgende:

Småbørn som endnu ikke har haft *P. aeruginosa*

Peroralt: amoxicillin med clavulansyre (dækker både hæmophilus og staphylokokker) suppleret med fucidin ved mistanke om *S.aureus* infektion. Ved penicillin allergi eller tidligere behandlings svigt kan rifampicin + Clarithromycin anvendes (rifampicin bruges ikke som monoterapi pga hurtig resistens udvikling).

Hvis dårlig almentilstand: cefuroxim i.v.

Større børn og voksne uden kronisk *P. aeruginosa* infektion (det er sjældent at *P. aeruginosa* giver akutte symptomer hos ikke kronisk inficerede patienter)

Samme som ovenfor

Større børn og voksne med hyppig/kronisk *P. aeruginosa* infektion:

"peroral": ciproxin tabl + inhalation TOBI

i.v.: beta-lactam antibiotikum + tobramycin (efter sidste dyrkningssvar, og afhængigt af evt. allergier)

Patienter med *Burkholderia cepacia*:

behandles i.v. med samme stof som ved sidste behandling, evt. suppleret med stafylokok middel

Når mikroskopi-, dyrknings- og resistensvar foreligger justeres behandlingen.

Antibiotikadosering til patienter med cystisk fibrose og anden lungesygdom

1. generelle principper
2. intravenøs behandling
3. peroral behandling
4. inhalationsbehandling

Generelle principper:

- **Antibiotikakombinationer:** kombinationsterapi kan i nogen tilfælde give et betydeligt mere effektivt bakteriedrab end enkeltstofbehandling (synergisme) og i andre tilfælde forhindre resistensudvikling. Aminoglykosid kan kombineres med alle andre antibiotika (frasæt bakteriostatiske stoffer). Aztreonam kan kombineres med ceftazidim, meropenem og tienam. Synergisme kan undersøges.
- **Antibiotikakombinationer der skal undgås:** klinisk betydende antagonisme mellem bakteriostatiske og baktericide antibiotika er kun dokumenteret i få tilfælde.
- Den eneste antagonisme der p.t. betragtes som betydende og som derfor bør undgås er **vibramycin kombineret** med ciproxin, tarivid, penicilliner (inkl. piperacillin), cefalosporiner, aztreonam, aminoglykosider og tienam.
- En anden uhensigtsmæssig interaktion optræder ved **meropenem kombineret med andre betalaktamantibiotika** (undtagen aztreonam). Meropenem og andre carbapenemer virker kraftigt inducerende på dannelsen af β -lactamaser, som ganske vist ikke nedbryder carbapenemerne, men som kan medføre resistens eller nedsat følsomhed over for de øvrige β -lactamantibiotika.
- **Dosering af antibiotika:** standarddoser for voksne er beregnet for patienter der vejer 60-70 kg. Hos fede patienter ($BMI \geq 30$ for voksne) beregnes idealvægten sv.t. patientens højde (50%-percentilen for vægt-højde relationen). Idealvægten plus 40% af patientens resterende vægt (overvægten) bruges som patientens doseringsvægt. Ved højere eller lavere vægt end 60-70 kg uden adipositas doseres proportionalt med legemsvægten med mindre andet er angivet.
- **Dosering ved nedsat nyrefunktion:** grundprincippet er at bevare størrelsen af enkeltdosis for at fastholde penetrationen til det infektiøse fokus. Dosisreduktion foretages ved at øge intervallet mellem doserne jf. (Moser, Elung-Jensen et al. 2008).
- **Koncentrationsbestemmelser af antibiotika i serum:** sikrer at toksiske niveauer og akkumulation undgås (dalværdier), og at sikre tilstrækkeligt højt terapeutisk niveau (peak-koncentration en halv time efter afsluttet i.v.-indgift). Foretages altid ved behandling med aminoglykosider. Kan også bruges ved behandling med andre antibiotika – specielt hos patienter med nedsat nyre funktion. Aftales med mikrobiologisk afdeling.

Intravenøs antibiotikadosering:

Grundprincipper for intravenøs kur :

- *P.aeruginosa* bør om muligt behandles med to stoffer.
- vibramycin bør normalt seponeres under iv-kur, men kan i en række tilfælde godt fortsætte f.eks. når det bakteriostatiske stof ikke har effekt på den bakterie som det baktericide stof bekæmper eller når flere bakterier skal dækkes
- 14 dages behandling

Amikacin (Biklin®; aminoglykosid)

Dosis:

Voksne med eller uden CF: 15 mg/kg/døgn fordelt på 1-2 doser (kreatinin clearance \geq 60 ml/min)

Børn med eller uden CF: 20 mg/kg/døgn fordelt på 1-2 doser (børn > 4 uger)

Forsigtighed: reduceret dosis (2. og 3. døgndosis) ved nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance < 60 ml/min). Første døgndosis gives i normal dosis. Ved kreatinin clearance på 20-60 ml/min gives halv dosis og ved kreatinin clearance < 20 ml/min skal stoffet ikke gives. Kreatinin og dalværdier monitoreres min. hver 3. dag. Efter 3. dag styres dosis af dalværdierne. Ved serum-dalværdi på 1-2 μ g/ml gives halv dosis, og ved serum-dalværdi > 2 μ g/ml pauseres.

Aztreonam (Azactam®; monobactam)**Dosis:**

CF-patienter: 150-200 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser.

Ikke-CF (børn og voksne): 100-150 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser

Forsigtighed: påvirker ikke nyreerne og

- ved kreatinin clearance > 30 ml/min. gives fuld dosis.
- ved kreatinin clearance 10-30 ml/min. forlænges doseringsintervallet til 12-24 timer.
- ved kreatinin clearance < 10 ml/min. forlænges doseringsintervallet til 24-48 timer.

Ideel dalværdi kendes ikke

Ceftriaxon (Fortum®; cefalosporin)**Dosis:**

CF: 150 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser. Dosis kan øges til 200 mg/kg/døgn ved nedsat følsomhed eller hvis der kun er mulighed for monoterapi.

Børn og voksne uden CF: 100-150 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser (maks. 2 g x 3).

Forsigtighed: reduceret dosis ved nedsat nyrefunktion da det udskilles helt overvejende gennem nyreerne (nephrotokiske bivirkninger er ikke beskrevet). Kræmper og andre neurologiske bivirkninger er set ved nedsat nyrefunktion. Retningslinier for voksne med eller uden CF:

- ved kreatinin clearance 31-50 ml/min.: 1 g x 2 i døgnet,
- ved 16-30 ml/min.: 1 g x 1 i døgnet,
- ved 6-15 ml/min.: 500 mg x 1 i døgnet,
- ved kreatinin clearance < 5 ml/min.: 500 mg hvert andet døgn.

Ceftriaxon-dalværdi ønskes < 40 μ g/ml. Måles ved påvirket nyrefunktion

Colistin (Colimycin®). Se særligt instruks om intravenøs colistinbehandling.

Imipenem (Tienam®; carbapenem med cilastatin (enzym der hæmmer nedbrydning af imipenem i nyretubuli))**Dosis:**

CF-patienter (børn og voksne): 75 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser.

Børn uden CF: 50-(75) mg/kg/døgn fordelt på 4 doser. Voksne uden CF: maks. 1 g x 4.

Forsigtighed: dosisreduktion ved nedsat nyrefunktion (udskilles gennem nyreerne):

- kreatinin clearance 40-70 ml/min.: 1500-2000 mg imipenem i døgnet (eller 37,5-50% af vanlig dosis) fordelt på 3 doser
- kreatinin clearance 20-40 ml/min.: 1000-1500 mg imipenem i døgnet (eller 25-37,5% af vanlig dosis) fordelt på 2-3 doser

- kreatinin clearance 5-20 ml/min.: 500-1000 mg imipenem i døgnet (eller 12,5-25% af vanlig dosis) på 2 doser
- kontraindiceret ved kreatinin clearance < 5 ml/min.

Forsigtighed ved allergi mod penicillin eller cefalosporin pga. krydsallergi. Provokation før behandling anbefales. Forsigtighed ved patienter, som har haft kramper, eller som har neurologiske sygdomme, der disposerer til kramper. Nyrefunktionen bør kontrolleres under behandlingen. Giver hyppigt kvalme, opkastning og diarré

Meropenem (Merone®; carbapenem)

Dosis:

Med eller uden CF: 120 mg/kg/døgn (maks. 2 g x 3).

Forsigtighed: ved nedsat nyrefunktion. Dosisreduktion med eller uden CF

- ved kreatinin clearance 26-50 ml/min. gives 500 mg 2 gange i døgnet (*ved alvorlige infektioner og CF* kan dosis øges til 2 g x 2 i døgnet).
- ved kreatinin clearance 10-25 ml/min. gives 250 mg 2 gange i døgnet (*ved alvorlige infektioner og CF* kan dosis øges til 1 g x 2 i døgnet).
- ved kreatinin clearance under 10 ml/min. gives 250 mg én gang i døgnet (*ved alvorlige infektioner og CF* kan dosis øges til 1 g x 1 i døgnet).

ALAT og bilirubin bør følges ved nedsat leverfunktion. Meropenem dalværdi ønskes < 2,5 µg/ml. Dalværdier måles kun ved påvirket nyrefunktion

Piperacillin med tazobactam (Tazocin®; penicillin med betalaetamaschæmmer):

Dosis:

CF-patient (børn og voksne): 300 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser.

Voksen uden CF: 4 g x 3 (evt. 4 g x 4). Børn over 40 kg doseres som voksne. Børn uden CF under 40 kg: 200-300 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser

Skal altid kombineres med probenecid. Voksne 250 mg x 3-4 p.o. Børn (der kan tage tabletter) 10-20 mg/kg på 2-4 doser.

Forsigtighed: Ved nedsat kreatinin clearance: se skema nedenfor med "doseringssintervalle ved nedsat nyrefunktion". Udslæt og "drug fever" optræder hyppigere hos CF-patienter end hos andre patienter. Høje doser sænker krampetærsklen specielt hos patienter med nedsat nyrefunktion

Tobramycin (Nebecina®; aminoglykosid)

Dosis:

CF-patient (4-10) 10 mg/kg/døgn i en dosis (barn eller voksen). Se patientens tidligere dosering med dal- og peakværdier

Ikke-CF-patienter 4 mg/kg/døgn i en dosis. Barn uden CF: 5-6 mg/kg/døgn i en dosis. Præmature og spædbørn 3-5 mg/kg/døgn

Forsigtighed: ved nyrepåvirkning bør dosis nedsættes. CF-patienter skal have målt EDTA-clearance en gang årligt. Nyrefunktion og serumkoncentration kontrolleres på kurens 3. og 10. dag. Ved påvirket nyrefunktion måles to gange ugentligt. Fortslæbende dosering efter serumværdier: ved serum-dalværdi < 1,0 µg/ml gives fuld dosis. Ved serum-dalværdi på 1-2 µg/ml gives halv dosis, og ved serum-dalværdi > 2 µg/ml pauseres. Peakværdi skal være > 20 µg/ml for at give sufficent bakteriedrab. Dosis reduceres når peakværdi er >40 µg/ml. Samtidig behandling med ciclosporin er kontraindiceret.

Teicoplanin

Virkningsspektrum: Gram positive kokker, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, Streptococci.

Dosis: 6 mg / kg / døgn x 1 (max 400 mg). Første 2 doser gives med 12 timers interval.

Administration: iv eller im

Ved nedsat nyrefunktion: Gives normal dosis indtil 4 dag herefter, hvis kreatinin clearance er 40 to 60 ml/min, gives 50% af normal dosis dagligt, hvis kreatinin clearance er < 40 ml/min, gives 1/3 af normal dosis og der tages dagligt nyretal og peak værdier.

Interaktioner: Teicoplanin kan gives med aminoglycosider og nefrotoxitet er mindre hyppigt end ved kombinationer med vancomycin og aminoglycosider

Synergi kan forventes med imipenem og aminoglycosider.

Ticarcillin (Timentin®) tilsladeses præparat.

Virkningsspektrum: Dækker udover *S. aureus* også *E. Coli*, *P. aeruginosa* m.fl.

Dosis: Voksne (> 60kg): 3.1 g (3 g ticarcillin og 100 mg clavulansyre) x 4-6 dagligt iv

Børn (> 3mdr): 200-300 mg/kg/døgn fordelt på 4-6 doser

Peroral antibiotikadosering:

Amoxicillin: Flémoxin®, Imacillin®

Spektrum: hæmophilus, pneumokokker, streptokokker, neisseria

Dosis: 50 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser, max dosis 750 mg x 3.

Interaktioner: ingen væsentlige. Samtidig probenecid øger plasmakoncentrationen

Bivirkninger: diarre, kvalme, allergiske reaktioner, "ampicillin-rash" der optræder ca. 14 dage efter påbegyndt behandling. "Ampicillin-rash" kontraindicerer ikke fornyet behandling med ampicillin eller andre penicilliner

Forsigtighed: patienter med mononukleose vil oftest udvikle eksantem

Graviditet og amning: kan anvendes

Amoxicillin med clavulansyre: Spéktramox®, Bioclavid®

Spektrum: hæmophilus, pneumokokker, streptokokker moraxella, neisseria, stafylokokker

Dosis: 50 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser; max 750 mg x 3 eller 1000 mg x 2.

Interaktioner: samtidig allopurinol kan øge risikoen for allergiske hudreaktioner. Samtidig probenecid øger plasmakoncentrationen

Bivirkninger: diarre, kvalme, allergiske reaktioner

Forsigtighed: patienter med mononukleose vil oftest udvikle eksantem

Graviditet og amning: kan benyttes

Azithromycin Zitromax®

Spektrum: pneumokokker, streptokokker, stafylokokker, hæmophilus, mycoplasma, moraxella og legionella, Desuden langtidsbehandling ved kronisk *P.aeruginosa* infektion.

Dosis: 5 mg/kg/døgn dog 10 mg /kg første dag i en enkelt dosis; max 500 mg x 1, dog 250 mg x 1 ved langtidsbehandling.

Interaktioner Absorptionen af azithromycin hæmmes ved samtidig indgivelse af antacida. Azithromycin kan øge koncentrationen af lovastatin (kombinationen bør undgås) og ciclosporin, pimozid og muligvis digoxin.

Bivirkninger: Kvalme, opkastning, abdominalsmerter, diarré, forhøjede levertransaminaser, tinnitus

Graviditet og amning: Bør ikke anvendes, utilstrekkelige data.

Cefuroxim: Zinnat®

Spektrum: hæmophilus, neisseria, stafylokokker (ej meticillinresistente), streptokokker, pneumokokker, moraxella, *E. coli*, klebsiella, acinetobacter

Dosis: 25-30 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser; max 750 mg x 2. Bør indgives umiddelbart efter et måltid, da absorptionen herved øges.

Interaktioner: Den gennemsnitlige plasmakoncentration kan øges med ca. 30% ved samtidig indgivelse af probenecid. Samtidig indgivelse af antacida og syresekretionsnedsættende midler hæmmer absorptionen

Bivirkninger: Allergiske reaktioner. Dyspeptiske gener i form af kvalme, diarré og analkløe ses af og til

Forsigtighed: dosisreduktion ved nedsat nyrefunktion. Forsigtighed ved allergi overfor penicillin eller andre betalactamantibiotika

Graviditet og amning: kan anvendes

Ciprofloxacin: Ciproxin®

Spektrum: pseudomonas, hæmophilus, neisseria, moraxella, mykobakterier og legionella.

Nedsat effekt (resistens) hos stafylokokker, enterokokker, pneumokokker og mycoplasma.

Dosis: CF-patienter: 25-30 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser. Patienter uden CF: 20 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser. Max 750 mg x2.. Oral suspension kan skaffes fra Hamburg via H:S Apoteket. Tilladelse til brug haves i afsnit 5003

Interaktioner: hæmmer teophyllaminmetabolisme. Må ikke kombineres med Vibramycin. Jernpræparater hæmmer absorptionen af ciproxin og kombinationen bør undgås (pauser med jern)

Bivirkninger: fotosensibilisering, arthralgier, mavesmerter, diarre (kan give overvækst af *C. difficile*), kvalme, udslæt, smags- og lugtændringer, svimmelhed, hovedpine, sækket krampetærskel, tendinitis, perifer neuropati, forbigående stigning i leverenzymer.

Forsigtighed: epilepsi og soleksposition (højsfaktor solcreme dvs. ≥ faktor 20). Udgifter til solcreme dækkes af socialsforvaltning (brev udleveres i ambulatorium)

Graviditet og amning: kan ikke anvendes

Clarithromycin: Klacid®

Spektrum: som erythromycin inkl. mycobakterier

Dosis: 15-30 mg/kg/døgn på 1-2 doser, max 500 mg x 2.

Interaktioner: hæmmet metabolisering (CYP3A) med følgende øget effekt og toksicitet af peroral AK-behandling (warfarin etc., mål INR), carbamazepin, teofyllamin, ergotamin, terfenadin (antihistaminer), pimozid (Orap®) m.fl.

Bivirkninger: diarre, kvalme, mavesmerter (gastrointestinale bivirkninger langt mindre udtalte end for erythromycin), smagsforstyrrelser (metalagtig, bitter), hovedpine, leverpåvirkning (sjældent)

Forsigtighed: Dosisreduktion ved nyre- (< 25 mL/min) og leverpåvirkning. Hypokaliæmi. Se også interaktioner

Graviditet og amning: bør ikke benyttes pga. manglende erfaring. Brug evt. erythromycin

Clindamycin: Dalacin®

Spektrum: stafylokokker, haemolytiske streptokokker

Dosis: 30 (40) mg/kg/døgn fordelt på 2-3 doser. Max 600 mg x 3

Interaktioner: antagonisme med erythromycin og kloramfenikol

Bivirkninger: mavesmerter, diarre, kan give overvækst af *Cl. difficile*, stomatitis, leukopeni og trombocytopeni (reversibel)

Forsigtighed: leverinsufficiens og nyreinsufficiens (nedsat dosering)

Graviditet og amning: kan anvendes

Dicloxacillin: Diclocil®, Dicillin®

Spektrum: stafylokokker

Dosis: 50 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser. Max 1000mg x 4.

Pulver til oral susp. udgik. Spektramox -- Bioclavid er bedste alternativ i de fleste tilfælde

Interaktioner: ingen væsentlige

Bivirkninger: evt. diarre og kvalme, allergiske reaktioner

Forsigtighed: dosisreduktion ved svær nyreskade. Må ikke kombineres med aminoglykosider hos CF-patienter

Graviditet og amning: kan anvendes

Doxycyclin: Vibradox®

Spektrum: meget bredt spektrum (pseudomonas, enterokokker og proteus er resistente)

Dosis: 5 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser, voksne 100 mg x 1

Interaktioner: Mineralpræparater indeholdende calcium, magnesium, aluminium eller zink hæmmer absorptionen af tetracycliner (indgisten kan forskydes 3 timer)

Bivirkninger: Hyppigt ses kvalme, opkastning og diarré. Fotosensibilisering. Pruritus ani. Superinfektioner med *Candida albicans* ses hyppigt. Af og til ses mørkfærvning af tungeslimhinden (black tongue). På grund af undertrykkelsen af normalfloraen bliver patienter under tetracyclinebehandling mere modtagelige for nosokomiale infektioner. Levertoxisk. Hos børn emaljehypoplasie og misfærvning af tandemaljen

Forsigtighed: bør ikke gives til børn < 12 år. Dosisreduktion ved nedsat nyrefunktion eller leverpåvirkning

Graviditet og amning: bør ikke benyttes

Flucloxacillin: Flucillin®

Spektrum: penicillinase-producerende meticillinsfølsomme stafylokokker. Mindre penicillinasesstabilitet end dicloxacillin og second choice i forhold til dicloxacillin. Benyttes i stedet for Dalacin ved leverpåvirkning.

Dosis: CF-patienter: børn 50-100 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser, voksne 1000 mg x 4. Patienter uden CF: børn 50 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser. Voksne 500-1000 mg x 3. Bør tages på tom mave.

Interaktioner: ingen væsentlige

Bivirkninger: dyspepsi, allergiske reaktioner

Forsigtighed: allergi overfor andre beta-laktamantibiotika

Graviditet og amning: kan anvendes

Fucidin:

Spektrum: stafylokokker. Bruges ikke som monoterapi

Dosis: CF-patienter (børn og voksne): 50 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser. Max 750 mg x 2.

Ikke-CF (børn og voksne): 30 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser

Interaktioner: Sporanox (itraconazol), Dislucan (fluconazol) og clarithromycin hæmmer nedbrydning af fucidin (CYP3A4). Fucidin kan øge effekten af peroral AK-behandling. Kolestatisk leverpåvirkning ved samtidig rifampicinbehandling (reversibel)

Bivirkninger: dosisafhængige smerter i epigastriet og diarøe der modvirkes af samtidig fødeindtagelse

Forsigtighed: der kan ses leverpåvirkning (kolestatisk) ved samtidig indgå i af rifampicin

Graviditet og amning: kan ikke anvendes i sidste trimester og ved amning af nyfødt pga. risiko for kernicterus (displacebilirubin fra albumin). Administration under amning efter nyfødelsesperioden (1 mdr.) er i orden.

Kloramfenikol:

Spektrum: anvendes til *Achromobacter* og *Burkholderia* behandling

Dosis: 50 mg/kg/døgn til børn > 4 kg. Højeste døgndosis for voksne er 3 g, og højeste døgndosis til børn er 100 mg/kg. Højeste totaldosis i en kur er for voksne 28 g og for børn 700 mg/kg

Behandlingen bør ikke gives længere end 2 uger. Behandlingen må ikke gentages indenfor 6 mdr.

Kloramfenikol skaffes fra udlandet og tilladelse er nødvendigt.

Interaktioner: paracetamol (påvirker kloramfenikolkoncentration på usørudsigelig vis), ciclosporinniveau øges, peroral AK-behandling effekt øges (mål INR), penicillin og cefazidim (antagonisme), rifampicin reducerer kloramfenikolniveau betydeligt

Bivirkninger: knoglemarvspåvirkning der kan optræde uger til måneder efter behandlingen

Forsigtighed: Serumniveau følges ved nyre- eller leversygdom. Dalvardier 5-10 µg/ml og peakværdier 10-20 µg/ml. Gentagen brug kræver stor forsigtighed (jf. ovenfor)

Graviditet og amning: bør ikke benyttes

Linezolid Zyvoxid®

Spektrum: stafylokokker, atypiske mykobakterier.

Dosis: 30 mg/kg/døgn, voksne 600 mg x 2.

Behandlingen bør ikke gives længere end 3-4 uger.

Interaktioner: Samtidig indgå i af andre MAO-hæmmere (isocarboxazid, rasagilin, selegilin, moclobemid) kan medføre alvorlige bivirkninger, mindst 14 dages interval anbefales mellem doseringen af disse farmaka.

Bivirkninger: Smagsforstyrrelser, candidiasis, kvalme, opkastning, diarré, leverpåvirkning, Forhøjet faste-plasma-glucose. Hovedpine. Sjældent ses ved langtidsbrug perifer eller optisk neuropati

Forsigtighed: Bør ikke anvendes til patienter med tyrotoksirose, samt til patienter, som er i behandling med serotoninogenoptagshæmmere, tricykliske antidepressiva, serotonin 5-HT₁-agonister (triptaner), direkte og indirekte virkende sympathomimetiske midler, vasopressive midler, dopaminerge midler, pethidin eller buspiron, medmindre blodtrykket overvæges intensivt. Patienter med essentiell hypertension eller saekromocytom kan udvikle hypertensive kriser. Behandlingen bør foregå under kontrol af blodbilledet. Forsigtighed tilrådes ved stærkt nedsat lever- eller nyrefunktion samt ved nedsat krampetærskel.

Graviditet og amning: bør ikke benyttes

Moxifloxacin Avelox®

Spektrum: er relativt bredspektret. er virksomt over for både græmpositive, græmnegative og anaerobe bakterier. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (gruppe A-streptokokker), *Streptococcus pneumoniae*, inkl. de penicillin- og makrolidresistente stammer. Meticillinsensitive *Staphylococcus aureus* (MRSA) er tillige ofte moxifloxacinresistente.

De fleste *Enterobacteriaceae* er følsomme. *Pseudomonas* sp. og *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* er resistente. *Haemophilus influenzae* og *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* er følsomme uanset evt. β-lactamaseproduktion.

Chlamydophila pneumoniae, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* sp. og *Mycobacterium tuberculosis* er følsomme for moxifloxacin.

Dosis: Voksne: 400 mg x 1

Interaktioner: Jernpræparater, zinkpræparater samt antacida indeholdende aluminium eller magnesium nedsætter absorptionsfunktionen.

Bivirkninger: Kvalme, opkastning, abdominalsmerter, diarré, forhøjede levertransaminaser. Forlænget QT-interval. Hovedpine, svimmelhed. Candidiasis. Fotosensibilisering.

Forsigtighed: Bør gives med stor forsigtighed til patienter med epilepsi eller anden særlig risiko for kræmper, idet midlet nedsætter krampetærsklen.

Graviditet og amning: bør ikke benyttes

Ofloxacin: Tarivid®

Spektrum: som ciprofloxacin. Mykobakterier er resistente overfor ofloxacin (modsat cipro)

Dosis: 10-20 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser. Voksne: 400 mg x 2.

Interaktioner: jernpræparater hæmmer absorptionen af ofl. og kombinationen bør undgås.

Bivirkninger: som Cipro

Forsigtighed: dosisreduktion ved nedsat nyrefunktion. Må ikke kombineres med Vibramycin

Graviditet og amning: bør ikke benyttes

Rifampicin: Rimactan®

Spektrum: pneumokokker, hæmophilus, moraxella, stafylokokker, mycobakterier, neisseria

Dosis: 20 mg/kg/døgn fordelt på 2-3 doser. Max 450 mg x 3, mixtur tilladelse præparat.

Interaktioner: Induceerer en række leverenzymmer, der øger omsætningen af P-piller, cyclosporin, steroid, anticoagulantia, verapamil m.m

Bivirkninger: Rødfarvning af urin, tårevæske og spyt. Leverpåvirkning (10-15% af patienterne), hepatotoksicitet (< 1%), gastrointestinale gener, led- og muskelsmerter, knoglemarvpåvirkning

Forsigtighed: leversygdom (monitorer leverfunktion), premature

Graviditet og amning: bør ikke benyttes

Roxithromycin: Surlid®**Spektrum:** som erythromycin inkl. mycobakterier**Dosis:** 5 mg/kg som daglig dosis; voksne 300 mg x 1**Dosis bør tages for måltid****Interaktioner:** Øger virkning af ergotamin. I øvrigt mindre interaktion med andre stoffer end erythromycin og clarithromycin**Bivirkninger:** madlede, kvalme, mavekneb og forbigående diarré**Forsigtighed:** Dosisreduktion ved svær leveraffektion (dosis halveres).**Graviditet og amning:** Erfaringsgrundlaget ringe ved graviditet. Kan bruges under amning**Sulfamethoxazol med trimethoprim****Spektrum:** pneumocyster, stafylokokker, neisseria, nocardia, *Burkholderia*, *Achromobacter*, *maltophilia* behandles i pneumocystidoser.**Dosis:** 40/8 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser. voksne 800/160 mg x 2,**Pneumocystidoser:** 100/20 mg/kg p.o. (i.v.) fordelt på 3-4 doser. Voksne 1600/320 x 4**Tilladelses præparat bestilles fra udlandet igennem RHs apotek. Mixtur findes på RH.****Interaktioner:** øget virkning af phenytoin eller warfarin pga. hæmmet hepatisk metabolisme.

Virkningen af methotrexat øges. Kombination med ciclosporin øger risikoen for reversibel nedsættelse af nyrefunktionen og virkningen af ciclosporin nedsættes pga. øget hepatisk omsætning af ciclosporin. Alkalisering af urinen bør normalt ikke anvendes, da det hæmmer udskillelsen af trimethoprim og øger udskillelsen af sulfonamid

Bivirkninger: levertoksicitet. Bivirkningsfrekvensen er væsentligt højere for kombinationen end for sulfonamid eller trimethoprim alene. Det drejer sig om reaktioner (sandsynligvis på allergisk basis) med eksantemer (ofte pustuløse), feber, ledsmærter, lungeinfiltater, ATIN, akut toksisk hepatitis og akut hæmoragisk pancreatitis. Bivirkninger ses især efter langvarig behandling. Endvidere ses knoglemaryssuppression, eksfoliativ crytrodermi, erythema nodosum og Stevens Johnsons syndrom.**Forsigtighed:** Må ikke gives til præmature og børn under 2 måneder, medmindre alternativer ikke findes. Dosisreduktion ved nedsat nyrefunktion. Sulfonamider kan forårsage hæmolytisk anæmi, specielt ved glucose-6-phosphatdehydrogenasemangel**Graviditet og amning:** bør ikke benyttes**Probenecid** hæmmer den renale udskillelse alle penicilliner og cefalosporiner (samt andre beta-laktamrelaterede antibiotika). Dosering: 250 mg x 3 p.o. hos voksne. Børn (2-14 år) 15 mg/kg p.o. fordelt på 2-4 doser. Børn > 50 kg doseres som voksne.**Forsigtighed:** Skal ikke bruges ved nyrepåvirkning med GFR < 50 ml/min/1.73 m².**Kontraindiceret** til børn under 2 år.**Antimycotika: se special instruks.**

Inhalation af antibiotika til patienter med cystisk fibrose:

- ideelt anbefales beta-2-agonist-inhalation efterfulgt af PEP-maske. Efter dette tages antibiotikainhalationen
- **colistin Promixin®** : 2-3 mio. IE x 2-3 dagligt
- **tobramycin** (Tobi®): 300 mg x 2 dagligt (brugsfærdig opløsning)
- **ceftazidim**: 2 g x 2-3 dagligt. Inhaleres med 6 ml iso. NaCl..
- **amikacin** (Biklin®) 500 mg (2 ml) blandes i 2 ml iso. NaCl og inhaleres x 2 dagligt
- **Meropenem** 250 mg 2-3 x dagligt. I alt oploses 500 mg meropenem i 10 ml steril vand eller iso. NaCl
- **amphotericin B** (Fungizone®): 25 mg 2x dagligt.

References

- Armstrong, D. S., K. Grimwood, et al. (1996). "Bronchoalveolar lavage or oropharyngeal cultures to identify lower respiratory pathogens in infants with cystic fibrosis." *Pediatr Pulmonol* **21**(5): 267-75.
- Armstrong, D. S., S. M. Hook, et al. (2005). "Lower airway inflammation in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening." *Pediatr Pulmonol* **40**(6): 500-10.
- Avital, A., K. Uwydy, et al. (1995). "Sensitivity and specificity of oropharyngeal suction versus bronchoalveolar lavage in identifying respiratory tract pathogens in children with chronic pulmonary infection." *Pediatr Pulmonol* **20**(1): 40-3.
- Bisgaard, H., S. S. Pedersen, et al. (1997). "Controlled trial of inhaled budesonide in patients with cystic fibrosis and chronic bronchopulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection." *Am J Respir Crit Care Med* **156**(4 Pt 1): 1190-1196.
- Boucher, R. C. (2002). "An overview of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease." *Adv Drug Deliv Rev* **54**(11): 1359-71.
- Breen, L. and N. Aswani (2001). "Elective versus symptomatic intravenous antibiotic therapy for cystic fibrosis." *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD002767.
- Burns, J. L., J. Emerson, et al. (1998). "Microbiology of sputum from patients at cystic fibrosis centers in the United States." *Clin Infect Dis* **27**(1): 158-63.
- Burrows, J. A., M. Toon, et al. (2003). "Antibiotic desensitization in adults with cystic fibrosis." *Respirology*, **8**(3): 359-64.
- CFTTrust (2002). "ANTIBIOTIC TREATMENT FOR CYSTIC FIBROSIS." *The Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group*.
- Ciofu, O. (2003). "Pseudomonas aeruginosa chromosomal beta-lactamase in patients with cystic fibrosis and chronic lung infection. Mechanism of antibiotic resistance and target of the humoral immune response." *APMIS Suppl* (116): 1-47.
- Ciofu, O., V. Fussing, et al. (2001). "Characterization of paired mucoid/non-mucoid *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Danish cystic fibrosis patients: antibiotic resistance, beta-lactamase activity and RiboPrinting." *J Antimicrob Chemother* **48**(3): 391-6.
- Ciofu, O., B. Lee, et al. (2008). "Investigation of the algT operon sequence in mucoid and non-mucoid *Pseudomonas aeruginosa* isolates from 115 Scandinavian patients with cystic fibrosis and in 88 in vitro non-mucoid revertants." *Microbiology*, **154**(Pt 1): 103-13.
- Ciofu, O., B. Riis, et al. (2005). "Occurrence of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients is associated with the oxidative stress caused by chronic lung inflammation." *Antimicrob Agents Chemother*, **49**(6): 2276-82.
- De Boeck, K. (2000). "Improving standards of clinical care in cystic fibrosis." *Eur Respir J*, **16**(4): 585-7.
- Doring, G., S. P. Conway, et al. (2000). "Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus." *Eur Respir J* **16**(4): 749-67.
- Doring, G. and N. Heiby (2004). "Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus." *J Cyst Fibros* **3**(2): 67-91.
- Eisenberg, J., M. Pepe, et al. (1997). "A comparison of peak sputum tobramycin concentration in patients with cystic fibrosis using jet and ultrasonic nebulizer systems. Aerosolized Tobramycin Study Group." *Chest* **111**(4): 955-62.
- Elborn, J. S., R. J. Prescott, et al. (2000). "Elective versus symptomatic antibiotic treatment in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas* infection of the lungs." *Thorax*, **55**(5): 355-8.
- Ericsson, A., M. Granstrom, et al. (1986). "Antibodies to staphylococcal teichoic acid and alpha toxin in patients with cystic fibrosis." *Acta Paediatr Scand*, **75**(1): 139-44.

- Forslow, U., A. Geborek, et al. (2003). "Early chemotherapy for non-tuberculous mycobacterial infections in patients with cystic fibrosis." *Acta Paediatrica (Oslo, Norway)* **92**(8): 910-5.
- Frederiksen, B., N. Høiby, et al. (1995). *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia at the Danish Cystic Fibrosis Centre, 1974-1993*. *Pediatr. Pulmonol. Suppl.* 12: 287, abstract 383; .
- Frederiksen, B., C. Koch, et al. (1997). "Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis [see comments]." *Pediatr Pulmonol* **23**(5): 330-335.
- Frederiksen, B., C. Koch, et al. (1999). "Changing epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* infection in Danish cystic fibrosis patients (1974-1995)." *Pediatr Pulmonol* **28**(3): 159-66.
- Frederiksen, B., S. Lanng, et al. (1996). "Improved survival in the Danish center-treated cystic fibrosis patients: results of aggressive treatment." *Pediatr Pulmonol* **21**(3): 153-8.
- Frederiksen, B., T. Pressler, et al. (2006). "Effect of aerosolized rhDNase (Pulmozyme) on pulmonary colonization in patients with cystic fibrosis." *Acta Paediatr* **95**(9): 1070-4.
- Fuchs, H. J., D. S. Borowitz, et al. (1994). "Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group." *N Engl J Med* **331**(10): 637-42.
- Garske, L. A., T. J. Kidd, et al. (2004). "Rifampicin and sodium fusidate reduces the frequency of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation in adults with cystic fibrosis and chronic MRSA infection." *J Hosp Infect* **56**(3): 208-14.
- Goldstein, W. and G. Doring (1986). "Lysosomal enzymes from polymorphonuclear leukocytes and proteinase inhibitors in patients with cystic fibrosis." *Am Rev Respir Dis* **134**(1): 49-56.
- Hansen, C. R., T. Pressler, et al. (2005). "Long-term azitromycin treatment of cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection; an observational cohort study." *J Cyst Fibros.* **4**(1): 35-40.
- Hodson, M. E., C. G. Gallagher, et al. (2002). "A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis." *Eur Respir J* **20**(3): 658-64.
- Hoff, G. E. and N. Høiby (1975). "Staphylococcus aureus in cystic fibrosis: antibiotic sensitivity and phage types during the latest decade. Investigation of the occurrence of protein A and some other properties of recently isolated strains in relation to the occurrence of precipitating antibodies." *Acta Pathol Microbiol Scand [B]* **83**(3): 219-25.
- Hoffmann, N., T. B. Rasmussen, et al. (2005). "Novel mouse model of chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection mimicking cystic fibrosis." *Infect Immun* **73**(4): 2504-14.
- Hunt, B. E., A. Weber, et al. (1995). "Macromolecular mechanisms of sputum inhibition of tobramycin activity." *Antimicrob Agents Chemother* **39**(1): 34-9.
- Høiby, N. (1974). "Epidemiological investigations of the respiratory tract bacteriology in patients with cystic fibrosis." *Acta Pathol Microbiol Scand [B] Microbiol Immunol* **82**(4): 541-550.
- Høiby, N. (1974). "Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis. Relationship between mucoid strains of *Pseudomonas aeruginosa* and the humoral immune response." *Acta Pathol Microbiol Scand [B] Microbiol Immunol* **82**(4): 551-558.
- Høiby, N. (1977). "Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis. Diagnostic and prognostic significance of pseudomonas aeruginosa precipitins determined by means of crossed immunoelectrophoresis. A survey." *Acta Pathol Microbiol Scand Suppl*(262): 1-96.
- Høiby, N. (1982). "Microbiology of lung infections in cystic fibrosis patients." *Acta Paediat Scand* **301**(suppl): 33-54.
- Høiby, N. (2001). "Inflammation and infection in cystic fibrosis--hen or egg?" *Eur Respir J* **17**(1): 4-5.
- Høiby, N. (2002). "Understanding bacterial biofilms in patients with cystic fibrosis: current and innovative approaches to potential therapies." *Journal of Cystic Fibrosis* **1**(4): 249-254.

- Høiby, N. and B. Frederiksen (2000). Microbiology of cystic fibrosis. *Cystic fibrosis*. M. Margaret E., Msc, Frcp, Dmed Ed Hodson, Duncan M., Ma, Mbbs, Md, Frcp Geddes, William J. Tranquilli, Kurt A. Grimm, Leigh A. Lamont, Duncan M. Geddes. Oxford, Oxford University Press: 83-107.
- Høiby, N., G. E. Hoff, et al. (1976). "Serological types of *Diplococcus pneumoniae* isolated from the respiratory tract of children with cystic fibrosis and children with other diseases." *Scand J Respir Dis* **57**(1): 37-40.
- Høiby, N. and M. Kilian (1976). "Haemophilus from the lower respiratory tract of patients with cystic fibrosis." *Scand J Respir Dis* **57**(3): 103-107.
- Høiby, N. and C. Koch (2000). "Maintenance treatment of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis." *Thorax* **55**(5): 349-50.
- Høiby, N. and T. Pressler (2006). Emerging pathogens in cystic fibrosis. *European Respiratory Monograph in Cystic Fibrosis*. A. K. W. F. Ratjen. **11**: 66-78.
- Jensen, T., C. Koch, et al. (1987). "Aztreonam for cystic fibrosis patients who are hypersensitive to other beta-lactams." *Lancet* **1**(8545): 1319-20.
- Jensen, T., S. Lanng, et al. (1990). "Clinical experiences with fusidic acid in cystic fibrosis patients." *J Antimicrob Chemother* **25 Suppl B**: 45-52.
- Jensen, T., S. S. Pedersen, et al. (1987). "Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection." *J Antimicrob Chemother* **19**(6): 831-8.
- Jensen, T., S. S. Pedersen, et al. (1987). "Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection." *J Antimicrob Chemother* **19**(6): 831-838.
- Jensen, T., S. S. Pedersen, et al. (1987). "Efficacy of oral fluoroquinolones versus conventional intravenous antipseudomonal chemotherapy in treatment of cystic fibrosis." *Eur J Clin Microbiol* **6**(6): 618-622.
- Jensen, T., S. S. Pedersen, et al. (1987). "The efficacy and safety of ciprofloxacin and ofloxacin in chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis." *J Antimicrob Chemother* **20**(4): 585-594.
- Johansen, H. K. and N. Høiby (1992). "Seasonal onset of initial colonisation and chronic infection with *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis in Denmark." *Thorax* **47**(2): 109-111.
- Johansen, H. K., L. Norregaard, et al. (2004). "Antibody response to *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients: a marker of therapeutic success?--A 30-year cohort study of survival in Danish CF patients after onset of chronic *P. aeruginosa* lung infection." *Pediatr Pulmonol* **37**(5): 427-32.
- Koch, C., H. Cuppens, et al. (2001). "European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF): comparison of major disease manifestations between patients with different classes of mutations." *Pediatr Pulmonol* **31**(1): 1-12.
- Koch, C., K. Hjelt, et al. (1991). "Retrospective clinical study of hypersensitivity reactions to aztreonam and six other beta-lactam antibiotics in cystic fibrosis patients receiving multiple treatment courses." *Rev Infect Dis* **13**(Suppl 7): S608-11.
- Le Brun, P. P., A. H. de Boer, et al. (2002). "Dry powder inhalation of antibiotics in cystic fibrosis therapy: part 2. Inhalation of a novel colistin dry powder formulation: a feasibility study in healthy volunteers and patients." *Eur J Pharm Biopharm* **54**(1): 25-32.
- Le Brun, P. P., A. H. de Boer, et al. (2002). "Dry powder inhalation of antibiotics in cystic fibrosis therapy: part 2. Inhalation of a novel colistin dry powder formulation: a feasibility study in healthy volunteers and patients." *Eur J Pharm Biopharm* **54**(1): 25-32.
- Lindsay, C. A. and J. A. Bosso (1993). "Optimisation of antibiotic therapy in cystic fibrosis patients. Pharmacokinetic considerations." *Clin Pharmacokinet*, **24**(6): 496-506.

- Macfarlane, M., A. Leavy, et al. (2007). "Successful decolonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in paediatric patients with cystic fibrosis (CF) using a three-step protocol." *J Hosp Infect*, **65**(3): 231-6. Epub 2006 Dec 18.
- Mathee, K., O. Ciofu, et al. (1999). "Mucoid conversion of *Pseudomonas aeruginosa* by hydrogen peroxide: a mechanism for virulence activation in the cystic fibrosis lung." *Microbiology*, **145**(Pt 6): 1349-57.
- Mendelman, P. M., A. L. Smith, et al. (1985). "Aminoglycoside penetration, inactivation, and efficacy in cystic fibrosis sputum." *Am Rev Respir Dis*, **132**(4): 761-5.
- Meyer, K. C., J. R. Lewandoski, et al. (1991). "Human neutrophil elastase and elastase/alpha 1-antiprotease complex in cystic fibrosis. Comparison with interstitial lung disease and evaluation of the effect of intravenously administered antibiotic therapy." *Am Rev Respir Dis*, **144**(3 Pt 1): 580-5.
- Moser, C., T. Elung-Jensen, et al. (2008). "[New recommendations for antibiotic dosing in patients with renal insufficiency and in patients undergoing haemodialysis]." *Ugeskr Laeger*, **170**(8): 629-32.
- Moser, C., T. Pressler, et al. (1996). Decreasing serum concentration of IL-4 during cyclosporin treatment of fulminant Burkholderia cepacia and Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis. Pediatric Pulmonology suppl.13;327.
- Olesen, H. V., L. P. Nielsen, et al. (2006). "Viral and atypical bacterial infections in the outpatient pediatric cystic fibrosis clinic." *Pediatr Pulmonol*, **41**(12): 1197-204.
- Pedersen, S. S. (1992). "Lung infection with alginate-producing, mucoid *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis." *APMIS Suppl* **28**: 1-79.
- Pedersen, S. S., T. Jensen, et al. (1987). "Management of *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in Danish cystic fibrosis patients." *Acta Paediatr Scand* **76**(6): 955-961.
- Pedersen, S. S., T. Jensen, et al. (1987). "Cumulative and acute toxicity of repeated high-dose tobramycin treatment in cystic fibrosis." *Antimicrob Agents Chemother* **31**(4): 594-599.
- Permin, H., C. Koch, et al. (1983). "Cestazidime treatment of chronic *Pseudomonas aeruginosa* respiratory tract infection in cystic fibrosis." *J Antimicrob Chemother* **12 Suppl A**: 313-323.
- Petersen, N. T., N. Hejby, et al. (1981). "Respiratory infections in cystic fibrosis patients caused by virus, chlamydia and mycoplasma--possible synergism with *Pseudomonas aeruginosa*." *Acta Paediatr Scand* **70**(5): 623-628.
- Pressler, T. (1996). "IgG subclasses and chronic bacterial infection. Subclass antibodies and the clinical course of chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in cystic fibrosis." *APMIS Suppl* **66**: 1-41.
- Pressler, T., B. Frederiksen, et al. (2006). "Early rise of anti-pseudomonas antibodies and a mucoid phenotype of pseudomonas aeruginosa are risk factors for development of chronic lung infection--a case control study." *J Cyst Fibros*, **5**(1): 9-15.
- Pressler, T., M. Szaff, et al. (1984). "Antibiotic treatment of *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae* infections in patients with cystic fibrosis." *Acta Paediatr Scand* **73**(4): 541-547.
- Rabin, H. R., S. M. Butler, et al. (2004). "Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis." *Pediatr Pulmonol*, **37**(5): 400-6.
- Rabin, H. R. and M. E. Wohl (1997). "The preservation of function: treatment of new acquisition of a pathogen." *Pediatr Pulmonol*, **23**(5): 323-4.
- Ramsey, B. W., M. S. Pepe, et al. (1999). "Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group." *N Engl J Med*, **340**(1): 23-30.
- Ratjen, F., E. Rietschel, et al. (2006). "Pharmacokinetics of inhaled colistin in patients with cystic fibrosis." *J Antimicrob Chemother*, **57**(2): 306-11. Epub 2006 Jan 5.

- Ronne Hansen, C., T. Pressler, et al. (2006). "Chronic infection with *Achromobacter xylosoxidans* in cystic fibrosis patients; a retrospective case control study." *J Cyst Fibros.* **5**(4): 245-51. Epub 2006 Jun 13.
- Saiman, L. and J. Siegel (2003). "Infection Control Recommendations for Patients with Cystic Fibrosis: Microbiology, Important Pathogens, and Infection Control Practices to Prevent Patient-To-Patient Transmission." *Infection Control and Hospital Epidemiology* **24**(5): 1-93.
- Schidlow, D. V. (1997). "Something is (not) rotten in Denmark [Hamlet (not) W. Shakespeare]." *Pediatr Pulmonol.* **23**(5): 325-6.
- Schiøtz, P. O. (1981). "Local humoral immunity and immune reactions in the lungs of patients with cystic fibrosis." *Acta Pathol Microbiol Scand Suppl.* **276:** 1-25.
- Schiøtz, P. O. and N. Høiby (1979). "Precipitating antibodies against *Haemophilus influenzae* and *Staphylococcus aureus* in sputum and serum from patients with cystic fibrosis." *Acta Pathol Microbiol Scand [B]* **87**(6): 345-351.
- Shoseyov, D., K. G. Brownlee, et al. (2006). "Aspergillus bronchitis in cystic fibrosis." *Chest.* **130**(1): 222-6.
- Skov, M. (2001). "Aspergillus fumigatus lung colonization and infection in patients with cystic fibrosis. Epidemiological and immunological aspects." PhD thesis, University of Copenhagen.
- Skov, M., K. M. Main, et al. (2002). "Iatrogenic adrenal insufficiency as a side-effect of combined treatment of itraconazole and budesonide." *Eur Respir J.* **20**(1): 127-33.
- Sorget, F., U. Stephan, et al. (1987). "High dose treatment with antibiotics in cystic fibrosis--a reappraisal with special reference to the pharmacokinetics of beta-lactams and new fluoroquinolones in adult CF-patients." *Infection.* **15**(5): 385-96.
- Stern, R. C. (1996). "Denmark to the rescue." *Pediatr Pulmonol.* **21**(3): 151-2.
- Stevens, D. A., R. B. Moss, et al. (2003). "Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis--state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference." *Clin Infect Dis.* **37**(Suppl 3): S225-64.
- Strandvik, B., A. Hollsing, et al. (1990). "Antistaphylococcal antibodies in cystic fibrosis." *Infection.* **18**(3): 170-2.
- Stutman, H. R., J. M. Lieberman, et al. (2002). "Antibiotic prophylaxis in infants and young children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial." *J Pediatr.* **140**(3): 299-305.
- Szaff, M. and N. Høiby (1982). "Antibiotic treatment of *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis." *Acta Paediatr Scand* **71**(5): 821-826.
- Szaff, M., N. Høiby, et al. (1983). "Frequent antibiotic therapy improves survival of cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection." *Acta Paediatr Scand* **72**(5): 651-657.
- Turvey, S. E., B. Cronin, et al. (2004). "Antibiotic desensitization for the allergic patient: 5 years of experience and practice." *Ann Allergy Asthma Immunol.* **92**(4): 426-32.
- Valerius, N. H., C. Koch, et al. (1991). "Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment." *Lancet* **338**(8769): 725-726.
- Weaver, L. T., M. R. Green, et al. (1994). "Prognosis in cystic fibrosis treated with continuous flucloxacillin from the neonatal period." *Arch Dis Child.* **70**(2): 84-9.
- Weber, A., R. de Groot, et al. (1991). "Probenecid pharmacokinetics in cystic fibrosis." *Dev Pharmacol Ther.* **16**(1): 7-12.
- Westerman, E. M., A. H. De Boer, et al. (2007). "Dry powder inhalation of colistin in cystic fibrosis patients: a single dose pilot study." *J Cyst Fibros.* **6**(4): 284-92. Epub 2006 Dec 20.
- WHO (1994). "Therapeutic approaches to cystic fibrosis: memorandum from a joint WHO/ICF(M)A meeting. Bulletin of the World Health Organization" *Bulletin of the World Health Organization* **72**(3): 341-352.

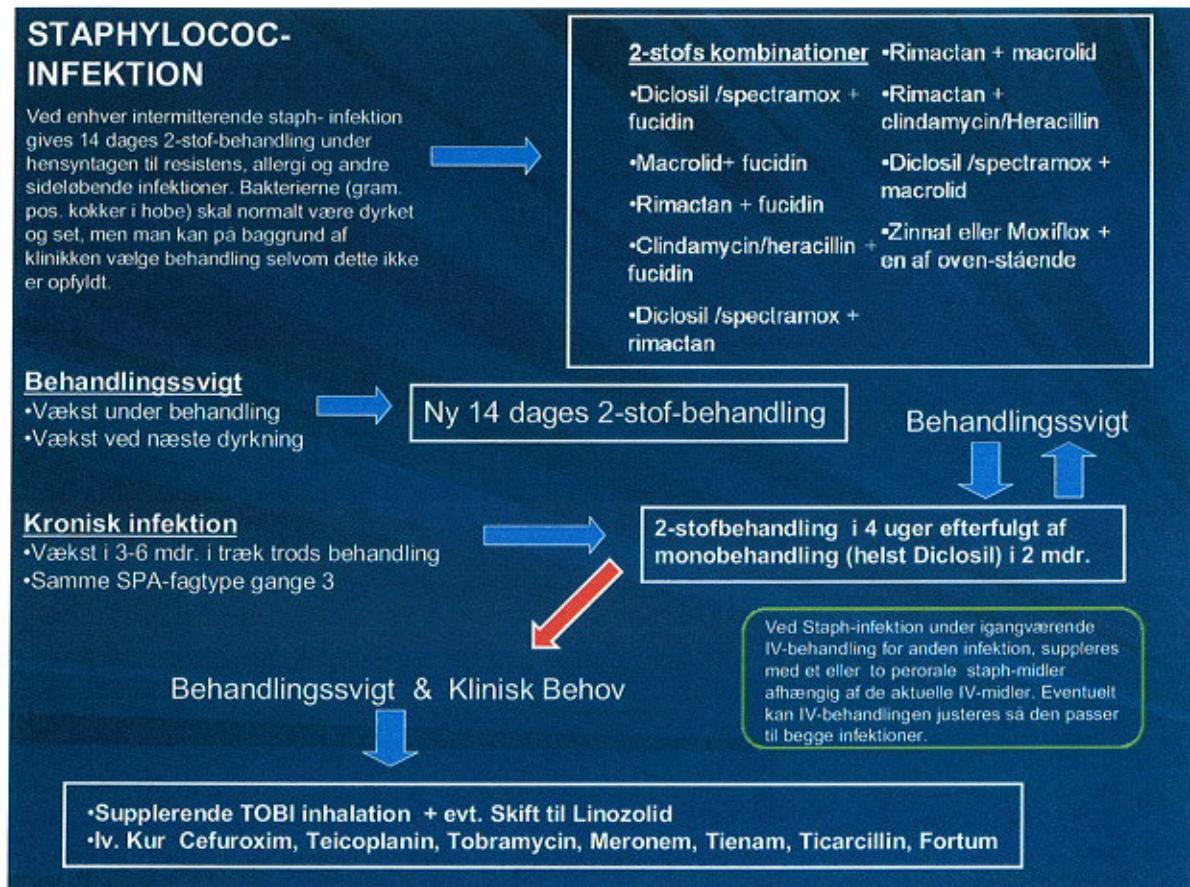
APPENDIX

	dosis mg/kg/døgn	vægt i kg	10	15	20	25	30	40	50	max (>=60 kg)
Flemoxin	50	250x2	250x3	500x2	375x3	500x3	750x3	750x3	750x3	750x3
Imacillin	125, 250, 500, 750 med delekærn 50mg/ml									
Spektramox	50	250x2	250x3	500x2	375x3	500x3	750x3	750x3	750x3	750x3
Bioclavid										
500 med delekærn og 25 og 50mg/ml										
Zinnat po	30	125x2	125x2	250x2	250x2	375x2	500x2	500x3	500x3	500x3
125, 250 og 500 og 25mg/ml iv Zinacef	200									
Rocephalin iv	80									
Ciproxin	30	125x2	250x2	250x2	375x2	500x2	750x2	750x2	750x2	750x2
iv	15									
250, 500, 750 med delekærn 50 og 100mg/ml (Tyskland)										
Klacid	15	250x1	250x1	250x1	250x2	250x2	500x2	500x2	500x2	500x2
250, 500 uden delekærn 25 og 50 mg/ml										
Dalacin	30	150x2	150x3	300x2	300x2	300x3	450x3	450x3	600x4	600x4
150, 300 uden delekærn ingen mixtur										
Diclosil iv (stor protein binding)	50									
Dicillin po	50	250x2	250x3	250x4	250x4	500x3	500x4	750x3	1000x4	1000x4
250 og 500, ingen mixtur										
Vibradox										
100, 200 første dosis 200 mg, derefter 100x1 børn > 12år										

	dosis mg/kg/døgn de første 3 dage	vægt i kg 10 15 20 25 30 40 50						
Zitromax 500 og 40mg/ml	10 derefter 5	250x1 250/anden dag	250x1 250x4	250x1 500x3	250x1 500x4	250x1 750x3	250x1 750x2	250x1 750x2
Heracillin 500 med delekærve	50 250x2	250x3	250x4	250x3	250x4	250x1 750x3	250x1 750x2	250x1 750x2
Fucidin 250 og 50mg/ml	30 250x2	250x2	250x3	250x2	250x3	250x2 750x2	250x2 750x2	250x2 750x2
Klorafnenikol Fås fra udlandet	50 250x2	250x3	250x4	250x3	250x4	500x4 højeste total dosis 28g for voksne og 700mg/kg bør først gentages efter 6 mdr	500x4 28g for voksne og 700mg/kg bør først gentages efter 6 mdr	500x4 28g for voksne og 700mg/kg bør først gentages efter 6 mdr
Tarivid 200, 400 med delekærve	250 15	100x2	100x2	200x2	200x2	300x2 400x2	300x2 400x2	300x2 400x2
Rimactan 150, 300, 450	20	150x2	150x3	150x3	300x2	300x3 450x2	300x3 450x2	300x3 450x2
Surlid 150, 300	5				150x1	150x1 300x1	300x1 300x1	300x1 300x1
Sulfametixol m. trimetropim	100 "pneumocyst" dosier	400x2	800x2	800x3	800x4	1200x3 1600x4	1200x4 1600x4	1200x4 1600x4
<i>mixtur (40mg/ml) fås på HS apotek tableteer fremstilles på Herlev apotek</i>								

		dosis mg/kg/døgn	vægt i kg	10	15	20	25	30	40	50	max (>=60 kg)
Zyvoxid		600	30					600x2	600x2	600x2	max i 4 uger kan gentages efter en pause 400x1 i 14 dage
Avelox		400						400x1	400x1		
Sporanox		10	100x1	100x1	100x2	100x2	100x3	200x2	200x2	300x2	
Vfend		100 10mg/ml, få fra udlandet									
		første døgn 12 derefter 8					200x2	200x2	400x2	400x2	400x2
		samme dosis iv					100x2	100x2	200x2	200x2	200x2
Noxafil								400x2	400x2	400x2	
Posaconazol											
		til børn over 8 år samme dosis som voksne									

Behandlings algoritme



Behandling af intermitterende kolonisering og kronisk P.aeruginosa infektion hos patienter med cystisk fibrose.

