

Välj preparat som ger få störningar i tarmens ekosystem!

Behandling med antibiotika medför ofta ekologiska störningar i den normala mikrofloran i tarmen. Detta kan leda till överväxt av potentiellt patogena mikroorganismer och främja uppkomst och spridning av antibiotikaresistens. Här följer en sammanställning om antibiotika, registrerade i Sverige, angående deras effekt på den normala mikrofloran. En grundregel är att smalspektrumantibiotika ger färre ekologiska störningar.

Människans normala mikroflora utgör ett komplext ekologiskt system där mikroorganismerna, som är cirka tio gånger fler till antalet än kroppens egna celler, lever i ett stabilt förhållande till sin värdorganism. Under normala betingelser är den egna mikrofloran övervägande till nytta för värden. Hos personer med nedsatt immunförsvar kan, under vissa förhållanden, mikroorganismer från normalfloran orsaka livshotande opportunistiska infektioner. Saliv innehåller cirka 10^8 mikroorganismer per ml, bestående av både aeroba och anaeroba arter, i förhållandet cirka 1:10. Tarmfloran utgörs av aeroba och anaeroba mikroorganismer i förhållande cirka 1:1 000, och ett gram feces innehåller cirka 10^{11} mikroorganismer. En av de viktigaste funktionerna hos den normala mikrofloran är att den fungerar

FOTO: DR KARL LOUATMAA/SCIENCE PHOTO LIBRARY/BL

Clostridium difficile (som här bildar en endospor, uppe till höger). Toxinbildande grampositiv bakterie som normalt finns i liten mängd i tarmen. Vid störningar i den normala mikrofloran ökar tillväxten. Cirka 20 procent av all antibiotikaassocierad diarré orsakas av överväxt av Clostridium difficile.

som ett skydd mot utifrån kommande, potentiellt patogena mikroorganismer.

Ekosystemet störs

Detta relativt stabila ekosystem kan dock störas i varierande grad i samband med antibiotikabehandling [1]. Genom att känsliga mikroorganismer slås ut minskar normalfloras kolonisationsresistens, vilket kan leda till överväxt av potentiellt patogena mikroorganismer. Dessa kan sedan spridas till andra ställen i kroppen eller mellan individer och då orsaka infektioner.

Faktorer som avgör graden av störning är ett antibiotikums antimikrobiella spektrum och administrationsätt, men även till stor del de farmakokinetiska egenskaperna. Preparat som absorberas dåligt efter peroral tillförsel eller som utsöndras via galla och tarmmukosa tenderar att medföra en högre grad av störning. En eventuell inaktivering av antibiotikum i tarmen, genom enzy-

matisk nedbrytning eller bindning till feceskomponenter, kan begränsa effekten.

En hög aktivitet av betalaktamaser i tarmen, vilka hydrolyserar betalaktamer, har visats kunna mildra ekologiska störningar i tarmen i samband med behandling med betalaktamer [2]. Behandling med kinoloner medför som regel höga koncentrationer i tarmen, men orsakar ändå begränsade störningar på tarmfloran, troligtvis för att de binds reversibelt till feces [3].

Störningar i den normala mikrofloran kan visa sig kliniskt som diarréer och svampinfektioner. Vanligtvis är diarréerna milda och upphör oftast efter behandlingen, men cirka 20 procent av all antibiotikaassocierad diarré orsakas av överväxt av toxinbildande Clostridium difficile, vilket kan leda till mycket allvarliga och svårbehandlade tillstånd som pseudomembranös kolit [4]. Detta är ett ökande problem både nosokomi-

Författare

CHARLOTTA EDLUND

docent i mikrobiologi, högskolelektor, Södertörns högskola, Huddinge

MARIA HEDBERG

doktor i medicinsk vetenskap, forskarassistent; bägge avdelningen för klinisk och oral bakteriologi, institutionen för immunologi, mikrobiologi, patologi och infektionssjukdomar, Karolinska institutet, Huddinge sjukhus.

alt och i öppenvården och är framför allt associerat med cefalosporin- och klindamycinbehandling.

Oral antibiotikaterapi ökar antalet resistent bakterier

En annan följd av antibiotikabehandling är uppkomst och selektion av resistent stammar i den normala mikrofloran. Det finns ett klart påvisat samband mellan antibiotikakonsumtion och uppkomst av antibiotikaresistens hos normalfloras bakterier [1, 5]. I samband med peroral antibiotikabehandling ökar ofta antalet resistent bakterier kraftigt. Gener kodande för resistens kan sedan spridas till andra mikroorganismer via transposoner och plasmider, inte sällan ledande till uppkomst av multiresistent bakterier. En hög förbrukning av antibiotika har orsakat allvarliga problem med resistent bakteriestammar i många länder. I Ungern, Spanien och Frankrike har man till exempel en snabbt ökande frekvens av pneumokocker, med nedsatt känslighet för penicillin, och meticillinresistent *Staphylococcus aureus*. Vankomycinresistent enterokocker är nu ett reellt problem i många delar av världen. Den ökade förekomsten av vankomycinresistent enterokocker kan dels bero på en ökad förbrukning av vankomycin vid behandling av svåra infektioner med grampositiva bakterier, men det spekuleras även i om tillsatser av glykopeptiden

avoparcin i djurfoder, vilket är mycket utbrett i Europa och USA, kan ha påverkat spridningen av vankomycinresistent stammar. En nyligen framförd teori där DNA-föreningar i antibiotika skulle kunna bidra till spridning av resistensgener är också mycket intressant [6]. De första kliniska isolaten av *S. aureus* med nedsatt känslighet mot vankomycin har nyligen rapporterats från Japan [7]. Vi kan snart stå inför totalresistent stafylokocker där behandlingsalternativ med nu befintliga antimikrobiella medel saknas.

Resistensutveckling kan hävas

Förhoppningsvis går det att häva resistensutvecklingen med minskat antibiotiketryck. I Finland, där man tidigare haft en mycket hög förbrukning av erytromycin, och också en stor andel makrolidresistent betahemolyserande grupp A-streptokocker, har man nu noterat en minskning av resistent streptokocker som följd av en minskad erytromycinförskrivning de senare åren [8]. Den svenska förskrivningen av antibiotika är internationellt sett relativt låg och minskar för närvarande ytterligare som en följd av intensiv information, bland annat från STRAMA (Strategigruppen för rationell antibiotikaanvändning och minskad antibiotikaresistens) [9]. En ökning av pneumokocker med nedsatt penicillinkänslighet, och

även erytromycinresistent streptokocker, har tidigare noterats men visar nu tecken på att plana ut. En ökad frekvens av ampicillinresistent enterokocker och multiresistent gramnegativa bakterier är nu en realitet, medan meticillinresistent *S. aureus*, vankomycinresistent enterokocker och kinolonresistent stammar kan bli ett hot i framtiden, speciellt på sjukhus och vårdhem [10].

Betalaktamer, framförallt penicilliner och cefalosporiner, hör till de oftast använda antibiotikapreparaten både i öppenvård och på sjukhus, och resistens mot betalaktamer är ett påtagligt kliniskt problem. De kända mekanismerna för betalaktamresistens involverar produktion av betalaktamaser (enzymer som bryter ned betalaktamer), förändring av de penicillinbindande proteiner (PBP) samt förändring av bakteriens ytermembran så att penetrationen av betalaktamer blockeras. Produktion av betalaktamaser är den viktigaste faktorn och också den mest studerade. Behandling med betalaktamer har i flera studier visats leda till en ökning av betalaktamasaktiviteten i tarmen, troligtvis både på grund av selektion av betalaktamasproducerande stammar och genom induktion, som har påvisats också hos anaeroba bakterier [11, 12].

Det finns idag en hel del kunskap om vilka ekologiska störningar på normalfloran man kan förvänta sig i samband

Tabell 1. Påverkan av penicilliner på den normala tarmfloran. ↓↓ Kraftig reduktion, >10⁴ CFU (kolonibildande mikroorganismer)/g feces. ↓ Mild till moderat reduktion, 10²–10⁴ CFU/g feces. ↑ Ökning av antalet mikroorganismer under behandlingsperioden, >10² CFU/g feces. – Inga signifikanta fynd. + Ökning eller nykolonisation av resistent mikroorganismer.

Preparat	Dos mg/dag	Behandlingsdagar	Antal patienter	Enterobakterier	Påverkan på: Aeroba grampositiva kocker	Anaeroba bakterier	Överväxt av resistent mikroorganismer: Enterobakterier	Clostridium difficile	Svamp	Referens
Fenoxymetylpenicillin	800 × 2	7	10	–	–	–	–	–	–	Heimdahl and Nord [13]
	1 000 × 2	10	10	–	–	–	–	–	–	Adamsson och medarbetare [14]
Ampicillin	1 000–3 000	5	10	↓↓	↓↓	↓↓	+	–	–	Knothe and Wiedemann [15]
	500 × 3	5	10	↑	–	–	+	–	+	Leigh [16]
Amoxicillin	500 × 3	7	10	–	↓	–	+	–	–	Brismar och medarbetare [17]
	250 × 3	5	10	↑	–	–	–	–	–	Leigh [16]
	250 × 3	7	44	↑	–	↑	–	–	–	Swedish study group [18]
	500 × 3	7	6	–	–	–	–	–	–	Mittermayer [19]
Amoxicillin	500/125 × 3	7	6	–	–	–	+	–	–	Mittermayer [19]
klavulansyra	27,5 mg/kg × 4	11	11	–	–	–	+	–	–	Lambert-Zechovsky och medarbetare [20]
	500/250 × 3	3	6	–	–	–	–	–	–	Wise och medarbetare [21]
	187,5 × 3	5	4	↑	↓	–	+	–	–	Motohiro och medarbetare [22]
	375 × 3	5	4	↑	↓	–	+	–	–	Motohiro och medarbetare [23]
	250/125 × 3	7	6	–	↓	–	+	–	–	Brumfitt och medarbetare [23]
Bakampicillin	400 × 3	7	12	–	–	↓	–	–	–	Heimdahl och medarbetare [24]
Pivampicillin	700 × 4	3	10	↑	–	–	+	–	+	Knothe and Lembke [25]
Piperacillin	4 000 × 3	2	20	↓	↓	↓	–	–	–	Kager och medarbetare [26]
Piperacillin/tazobactam	4 000/500 × 3	4–8	20	↓	↓	–	–	–	–	Nord och medarbetare [27]
Pivmecillinam	600 × 4	7	10	↓↓	↑	↓	–	–	–	Knothe [28]
	400 × 3	7	5	↓	↑	↓	–	–	–	Knothe [28]

Tabell II. Påverkan av cefalosporiner på den normala tarmfloran. ↓↓ Kraftig reduktion, >10⁴ CFU (kolonibildande mikroorganism)/g feces. ↓ Mild till moderat reduktion, 10²–10⁴ CFU/g feces. ↑ Ökning av antalet mikroorganismer under behandlingsperioden, >10² CFU/g feces. – Inga signifikanta fynd. + Ökning eller nykolonisering av resistent mikroorganismer. *Data saknas.

Preparat	Dos mg/dag	Behandlings-dagar	Antal patienter	Enterobakterier	Påverkan på: Aeroba grampositiva kocker	Anaeroba bakterier	Överväxt av resistent mikroorganismer: Enterobakterier	Clostridium difficile	Svamp	Referens
<i>Parenteralt administrerade:</i>										
Cefotaxim	100 mg/kg	*	26	↓	↑	–	+	–	–	Lambert-Zechovsky och medarbetare [29]
	60–80 mg/kg	4–11	11	–	–	*	+	–	–	Vogel and Knothe [30]
Ceftazidim	4 000	1	8	↓	–	–	–	–	–	Knothe och medarbetare [31]
Ceftriaxon	1 500 × 2	7–13	12	↓↓	↓↓	↓	–	+	+	Nilsson-Ehle och medarbetare [32]
	2 000	1	10	↓↓	–	–	–	–	–	Cavallaro och medarbetare [33]
	1 000	5	10	*	*	↓	–	+	–	Welling och medarbetare [34]
Cefepim	1 000 × 2	8	8	↓	–	–	–	–	–	Bäcker och medarbetare [35]
Cefoxitin	2 000 × 4	2	20	↓	↑	↓	+	–	–	Kager och medarbetare [36]
	6 000–12 000	8–23	6	↓	↑	↑	+	+	–	Mulligan och medarbetare [37]
<i>Peroralt administrerade:</i>										
Cefaklor	250 × 3	14	6	–	–	–	–	+	–	Finegold och medarbetare [38]
	250 × 3	7	10	–	–	–	–	–	–	Nord och medarbetare [39]
	250 × 3	7	40	–	↓	–	+	–	+	Swedish study group [18]
Cefadroxil	500 × 2	10	10	–	–	–	–	–	–	Adamsson och medarbetare [14]
Cefixim	400	14	6	↓	↑	↓	–	+	–	Finegold och medarbetare [38]
	200 × 2	7	10	↓	↑	↓↓	–	+	–	Nord och medarbetare [40]
Cefpodoxim	200 × 2	7	10	↓↓	↓↑	↓	–	+	+	Brismar och medarbetare [17]
Cefuroxim	600 × 3	3	6	↓	↓	↓	–	–	+	Wise och medarbetare [21]
	250 × 2	10	10	–	↑	–	–	+	+	Edlund och medarbetare [41]
Lorakarbef	200 × 2	7	20	–	↑	↓	–	–	–	Nord och medarbetare [42]
Ceftibuten	400 × 1	10	14	↓	↑	–	–	+	+	Brismar och medarbetare [43]

med antibiotikabehandling. Under de senaste 15–20 åren har ett flertal studier publicerats om olika preparats påverkan på den normala mikrofloran. I denna artikel görs ett försök att sammanställa tillgängliga data så att dessa kunskaper kan ligga till grund för valet av behandlingsalternativ.

Penicilliner

Effekten av fenoxymetylpencillin (Abbopen, Acipen, Calciopen, Kåvepenin, Tikacillin), ampicillin (Doktacillin, Pentrexyl), amoxicillin (Amimox, Amoxicillin, Bristamox, Flemoxin solutab, Imacillin), amoxicillin plus klavulansyra (Spektramox), bakampicillin (Penglöbe), pivampicillin (Pondocillin), piperacillin (parenteralt) (Ivacin), piperacillin plus tazobaktam (parenteralt) (Tazocin) och pivmecillinam (Sellecid) på den normala intestinala mikrofloran visas i Tabell I [13–28].

Fenoxymetylpencillin och syrstabil derivat av ampicillin som amoxicillin, bakampicillin och pivampicillin orsakar endast obetydliga kvantitativa förändringar i fecesfloran; ampicillin-derivaten medför dock ofta selektion av betalaktamresistent enterobakterier. Peroral administration av ampicillin leder till en kraftig reduktion av både den aeroba och anaeroba tarmfloran, medan behandling med suppositorier ger en mer begränsad effekt. Ad-

ministration av bredspektrumpenicilliner som piperacillin samt höga doser av pivmecillinam resulterar i kraftigare störningar i den normala fecesfloran, såsom reduktion av antalet enterobakterier och ibland överväxt av enterokocker. Den anaeroba mikrofloran påverkas i mycket begränsad omfattning. Inget av penicillinerna orsakar någon signifikant överväxt av *C. difficile* eller svamp.

Parenterala cefalosporiner

Tabell II visar ekologiska störningar i den normala intestinala mikrofloran i samband med parenteral administration av cefotaxim (Claforan), ceftazidim (Fortum), ceftriaxon (Rocephalin), cefepim (Maxipime) och cefoxitin (Mefoxitin) [29–37].

Parenterala cefalosporiner orsakar oftast en måttlig störning av tarmfloran, framför allt i form av reduktion av antalet enterobakterier. Selektion av resistent enterobakterier och en överväxt av enterokocker är vanlig, och kolonisering av svamp och/eller *C. difficile* förekommer frekvent. Ceftriaxon och cefoxitin hör till de parenterala cefalosporiner som medför mest uttalade ekologiska störningar, speciellt hos patienter med hög gallutsöndring. Mulligan och medarbetare isolerade *C. difficile* från fem av sex patienter under cefoxitinbehandling [37].

Perorala cefalosporiner

Effekten av peroralt administrerade cefalosporiner på den normala tarmfloran visas i Tabell III [14, 17, 18, 21, 38–43]. Dessa är cefaklor (Kefol), cefadroxil (Cefamox), cefixim (Tricef), cefuroxim (Zinnat), cefpodoxim (Orellox), lorakarbef (Lorabid) och ceftibuten (Cedax).

Oralt administrerade cefalosporiner resulterar ofta i en måttlig reduktion av enterobakterier, och ibland ses en minskning i den anaeroba mikrofloran. De flesta peroralt administrerade cefalosporiner orsakar en överväxt av enterokocker (vilka är naturligt resistent mot cefalosporiner). Kolonisering av *C. difficile* är också ett vanligt fynd. I flera av studierna visades att låga cefalosporinkoncentrationer i tarmen korrelerar med höga betalaktamasaktiviteter och få ekologiska störningar, medan höga antibiotikakoncentrationer är relaterade till låg enzymaktivitet och uttalade störningar i tarmfloran.

Monobaktamer och karbapenemer

Påverkan på den intestinala mikrofloran vid behandling med parenteralt och peroralt administrerat aztreonam (Azactam) samt parenteralt administrerat imipenem (Tienam) och meropenem (Meronem) visas i Tabell III [44–50].

Administration av aztreonam (per-

ANNONS

ANNONS

oralt samt parenteralt) resulterar i en kraftig reduktion av intestinala enterobakterier. Karbapenembehandling leder till en måttlig minskning av både aeroba och anaeroba tarmbakterier. Inget av dessa preparat är associerade med kolonisation av *C. difficile*.

Makrolider och linkosamider

Tabell IV visar effekten av erytromycin (Abbotcin, Ery-Max), klaritromycin (Klacid), roxitromycin (Surlid) samt klindamycin (Dalacin) på den nor-

mala intestinala mikrofloran [51-53].

Administration av makrolider orsakar en reduktion av både aeroba och anaeroba tarmbakterier. Effekten är mest uttalad vid erytromycinbehandling, som också medför kraftig överväxt av resistenta mikroorganismer jämfört med de nyare makroliderna.

Peroralt administrerat klindamycin har visats orsaka kraftiga störningar i tarmfloran. Den anaeroba tarmfloran slås delvis ut, med en samtidig överväxt av klindamycinresistenta enterokocker

och klostridier. *C. difficile*-associerad diarré är en inte ovanlig följd av klindamycinbehandling (Tabell IV).

Tetracykliner

Påverkan av tetracyklin (Achromycin, Tetracyklin) och doxycyklin (Doryx, Doxyferm, Vibramycin) på den normala tarmfloran visas i Tabell IV [54, 55].

Administration av tetracykliner medför oftast inga större kvantitativa förändringar i tarmfloran men är associ-

Tabell III. Påverkan av monobaktamer och karbapenemer på den normala tarmfloran. ↓↓ Kraftig reduktion, >10⁴ CFU (kolonibildande mikroorganismer)/g feces. ↓ Mild till moderat reduktion, 10²–10⁴ CFU/g feces. ↑ Ökning av antalet mikroorganismer under behandlingsperioden, >10² CFU/g feces. – Inga signifikanta fynd. + Ökning eller nykolonisation av resistenta mikroorganismer.

Preparat	Dos mg/dag	Behandlingsdagar	Antal patienter	Enterobakterier	Påverkan på: Aeroba grampositiva kocker	Anaeroba bakterier	Överväxt av resistenta mikroorganismer: Enterobakterier	Clostridium difficile	Svamp	Referens
Aztreonam	1 000 × 3 (intravenöst)	2	20	↓	↑	–	–	–	–	Kager och medarbetare [44]
	60	5	10	↓	–	–	–	–	–	De Vries-Hospers och medarbetare [45]
	300	5	10	↓↓	–	–	–	–	–	De Vries-Hospers och medarbetare [45]
	1 500	5	10	↓↓	↑	–	–	–	+	De Vries-Hospers och medarbetare [45]
	1 000 × 3	7–9	9	↓↓	–	–	–	–	–	Jones och medarbetare [46]
	2 000 × 3	7–9	9	↓↓	–	↓	–	–	–	Jones och medarbetare [46]
	20 × 3	5	10	↓	–	–	–	–	–	van der Waaij och medarbetare [47]
	100 × 3	5	10	↓↓	–	–	–	–	–	van der Waaij och medarbetare [47]
	500 × 3	5	10	↓↓	–	–	–	–	–	van der Waaij och medarbetare [47]
Imipenem	500 × 4	6–11	10	↓	↓	↓	–	–	–	Nord och medarbetare [48]
	1 000 × 4	2	10	↓	–	↓↓	–	–	–	Kager och medarbetare [49]
Meropenem	500 × 3	7	10	↓	↑	↓	–	–	–	Bergan och medarbetare [50]

Tabell IV. Påverkan av makrolider, linkosamider, tetracykliner, glykopeptider och nitroimidazoler på den normala tarmfloran. ↓↓ Kraftig reduktion, >10⁴ CFU (kolonibildande mikroorganismer)/g feces. ↓ Mild till moderat reduktion, 10²–10⁴ CFU/g feces. ↑ Ökning av antalet mikroorganismer under behandlingsperioden, >10² CFU/g feces. – Inga signifikanta fynd. + Ökning eller nykolonisation av resistenta mikroorganismer. *800 mg gavs initialt.

Preparat	Dos mg/dag	Behandlingsdagar	Antal patienter	Enterobakterier	Påverkan på: Aeroba grampositiva kocker	Anaeroba bakterier	Överväxt av resistenta mikroorganismer: Enterobakterier	Clostridium difficile	Svamp	Referens
Erytromycin	500 × 2	7	10	↓↓	↓	↓↓	+	–	+	Heimdahl and Nord [51]
	1 000 × 2	7	10	↓	↓↑	↓	+	–	+	Brismar och medarbetare [52]
Klaritromycin	250 × 2	7	10	↓	↓	–	+	–	–	Brismar och medarbetare [52]
Roxitromycin	150 × 2	5	6	↓	–	–	–	–	–	Pecquet och medarbetare [53]
Klindamycin	150 × 4	7	10	–	↑	↓↓	–	+	–	Heimdahl and Nord [51]
Tetracyklin	250 × 4	8–10	15	–	–	–	+	–	+	Barlett och medarbetare [54]
Doxycyklin	100 × 1	7	10	↓	↓	–	+	–	–	Heimdahl and Nord [55]
Vankomycin	125 × 4	7	10	↓	↓↑	↓	+	–	–	Edlund och medarbetare [56]
	125 × 4	21	6	↓	↓↑	–	+	–	–	Van der Auwera och medarbetare [57]
Teikoplanin	100 × 2	21	10	↓	↓↑	–	+	–	–	Van der Auwera och medarbetare [57]
	200 × 2	21	6	↓	↓↑	–	+	–	–	Van der Auwera och medarbetare [57]
Metronidazol	400 × 3	5–7	10	–	–	–	–	–	–	Nord [58]
Tinidazol	150 × 2	7	10	–	–	–	–	–	–	Heimdahl och medarbetare [59]
	800+400 × 2	2	20	–	↑	↓	–	–	–	Kager och medarbetare [60]

Tabell V. Påverkan av kinoloner på den normala tarmfloran. ↓↓ Kraftig reduktion, >10⁴ CFU (kolonibildande mikroorganismer)/g feces. ↓ Mild till moderat reduktion, 10²–10⁴ CFU/g feces. ↑ Ökning av antalet mikroorganismer under behandlingsperioden, >10² CFU/g feces. – Inga signifikanta fynd. + Ökning eller nykolonisering av resistent mikroorganismer.

Preparat	Dos mg/dag	Behandlings- dagar	Antal patienter	Entero- bakterier	Påverkan på: Aeroba grampositiva kocker	Anaeroba bakterier	Överväxt av resistent mikroorganismer: Entero- bakterier	Clostridium difficile	Svamp	Referens
Ciprofloxacin	500 × 2	7	12	↓↓	↓	–	–	–	–	Brumfitt och medarbetare [61]
	500 × 2	ca 42	15	↓↓	–	↓	+	–	–	Rozenberg-Arska och medarbetare [62]
	400 × 2	7	12	↓↓	–	–	–	–	–	Enzensberger och medarbetare [63]
	500 × 2	5	12	↓↓	↓	↓	–	–	–	Bergan och medarbetare [64]
	500 × 4	6	12	↓↓	↓	–	–	–	+	van Saene och medarbetare [65]
	500 × 1	5	6	↓↓	–	–	–	–	–	Holt och medarbetare [66]
	250 × 2	5–10	7	↓↓	–	↓	–	–	–	Esposito och medarbetare [67]
	500 × 1	5–10	7	↓↓	–	↓	–	–	–	Esposito och medarbetare [67]
	500 × 2	5	14	↓↓	↓	↓	–	–	–	Ljungberg och medarbetare [68]
	750 × 2 + 400 × 2	2	21	↓↓	↓	↓	–	–	–	Brismar och medarbetare [69]
	250 × 2	3	17	↓↓	–	–	–	–	–	Wiström och medarbetare [70]
	200 × 1	7	10	↓↓	–	–	–	–	–	Meckenstock och medarbetare [71]
Norfloxacin	400 × 2	7	10	↓↓	–	–	–	–	–	Meckenstock och medarbetare [71]
	100 × 2	5	10	↓↓	–	–	–	–	–	DeVries-Hospers och medarbetare [72]
	200 × 2	5	10	↓↓	–	–	–	–	–	DeVries-Hospers och medarbetare [72]
	400 × 2	5	10	↓↓	↓	–	–	–	–	DeVries-Hospers och medarbetare [72]
	400 × 2	8	10	↓↓	–	–	–	–	–	Leigh och medarbetare [73]
	200 × 2	5	6	↓↓	–	–	–	–	–	Pecquet och medarbetare [74]
	400 × 2	5	6	↓↓	↓	–	–	–	–	Pecquet och medarbetare [74]
	200 × 2	7	10	↓↓	–	–	–	–	–	Edlund och medarbetare [75]
Ofloxacin	200 × 2	5	5	↓↓	↓	–	–	–	+	Pecquet och medarbetare [76]
	400 × 1	7	10	↓↓	↓	–	–	–	+	Edlund och medarbetare [77]
Lomefloxacin	400 × 1	7	10	↓↓	–	–	–	–	–	Edlund och medarbetare [78]
Levofloxacin	500 × 1	7	10	↓↓	–	–	–	–	–	Edlund och medarbetare [77]

erad med en markant selektion av tetracyklinresistenta aeroba och anaeroba mikroorganismer såsom *Escherichia coli*, *Citrobacter* spp och *Candida albicans*.

Glykopeptider

Påverkan av oralt administrerade glykopeptider, vankomycin (Vancocin, Vancomycin) och teikoplanin (Targocid), rapporteras i Tabell IV [56, 57].

Oral administration av vankomycin och teikoplanin resulterar i en snabb selektion av glykopeptidresistenta bakterier. I länder som Belgien, där vanA-genen är relativt vanligt förekommande bland enterokocker, selektas dessa stammar lätt fram vid glykopeptidbehandling. Efter tre veckors peroral teikoplaninbehandling av 16 belgiska försökspersoner kunde man hos 13 isolera högresistenta enterokocker (mest *Ente-*

rococcus faecium) som bar på vanA-genen. Inga av försökspersonerna hade detekterbara nivåer av dessa glykopeptidresistenta enterokocker före behandlingens början [57]. I Sverige, där vanA-genen är sällsynt, ser man en ökning av mikroorganismer, som *Pediococcus* spp, enterobakterier och laktobaciller, med naturlig resistens mot glykopeptider, vid vankomycinbehandling. Åtta av tio försökspersoner i den svenska studien fick under administrationsperioden en uttalad selektion av rörliga enterokocker med nedsatt vankomycinkänslighet (*Enterococcus gallinarum* och *Enterococcus casseliflavus*), vilka samtliga bar på vanC-genen [56].

Nitroimidazoler

Påverkan av nitroimidazoler, metronidazol (Elyzol, Flagyl) och tinidazol

(Fasigyn), på den normala tarmfloran visas i Tabell IV [58, 59].

Oralt administrerade nitroimidazoler ger inte upphov till mätbara koncentrationer i feces och verkar inte påverka sammansättningen av den normala tarmfloran. Däremot har parenteralt administrerat tinidazol visats påverka den anaeroba tarmfloran samt ge viss överväxt av stafylokocker och enterokocker hos patienter som genomgår tarmkirurgi [60]. Detta är sannolikt orsakat av en påverkan på mikroorganismerna via antibiotikakoncentrationer i tarmmukosan. Ingen signifikant resistensutveckling i samband med nitroimidazolbehandling har rapporterats.

Kinoloner

Administration av kinoloner, ciprofloxacin (Ciproxin), norfloxacin (Lexinor) och ofloxacin (Tarivid), resulterar i

en selektiv effekt på normalfloran (Tabel V) [61-77].

Administration av kinoloner resulterar i en uttalad reduktion eller eliminering av intestinala enterobakterier. Ciprofloxacin och ofloxacin orsakar ofta även en mindre effekt på enterokocker och den anaeroba floran. Selektion av resistent mikroorganismer är ovanlig, och tarmfloran återställs oftast snabbt efter avslutad behandling.

Ett antal nya kinolonpreparat (lomefloxacin, levofloxacin) har utvecklats, men är för närvarande ej registrerade i Sverige. Studier om deras effekt på tarmfloran visar att de har samma selektiva påverkan på gramnegativa stavar som de äldre preparaten [77, 78]. Ytterligare kinolonpreparat med bredare antimikrobiellt spektrum är under utveckling (till exempel clinafloxacin, grepafloxacin, moxifloxacin, trovafloxacin). Det finns dock ännu ej publicerade data avseende ekologiska effekter på normalfloran för denna grupp.

Smalspektrumantibiotika ger färre störningar

Antibiotika är kanske den läkemedelsgrupp som mest revolutionerat möjligheterna till behandling av livshotande tillstånd hos mänskligheten. Vi får dock inte glömma bort att bakterier och andra mikroorganismer har funnits långt före människan och också är numerärt helt överlägsna högre organismer. Det hot som antibiotikaanvändning har utgjort mot mikroorganismerna de senaste 50 åren har lett till rubbningar i mikroorganismernas ekologi, vilket medfört att mikroorganismerna snabbt anpassat sig och utvecklat resistens.

Mikroorganismerna utgör med sin genetiska mångfald och flexibilitet en gigantisk pool av resistensgener som under antibiotiketryck snabbt sprids inom och mellan olika arter. Det finns många exempel på hur ensidig antibiotikapolitik, det vill säga överanvändning av ett preparat eller en antibiotikagrupp, leder till snabb resistensutveckling både på sjukhus och ute i samhället. De studier som refereras i denna artikel är oftast gjorda på friska försökspersoner, men i de fall där den ekologiska effekten av antibiotikabehandling studerats på olika patientgrupper har en likartad eller kraftigare störning observerats. Immunsupprimerade patienter får dessutom ofta överväxt av opportunistiska bakterier och svamp. Även parenteralt administrerade antibiotika kan ha en påtaglig effekt på normalfloran via gallutskildning och höga koncentrationer i tarmmukosan.

I denna artikel är endast effekter på tarmfloran inkluderade, men ett flertal studier visar att även den orofaryngeala

mikrofloran och hudfloran påverkas av systemisk antibiotikaadministration, dock oftast mindre påtagligt jämfört med den intestinala mikrofloran.

Sverige och de övriga nordiska länderna har hittills inte drabbats lika hårt av antibiotikaresistens som många andra delar av världen, och det är av största vikt att vi använder antibiotika på mest optimalt sätt, det vill säga rätt preparat vid rätt tillfälle. Förutom de rent kliniska kriterierna bör också risken för ekologiska störningar av normalfloran, och därmed även risk för resistensutveckling, ligga till grund för val av terapi. Grundregeln att smalspektrumantibiotika är att föredra framför bredspektrumantibiotika gäller oftast även här.

Referenser

1. Edlund C, Nord CE. Ecological impact of antimicrobial agents on human intestinal microflora. *Alpe Adria Microbiology Journal* 1993; 3: 137-64.
2. Edlund C, Stark C, Nord CE. The relationship between an increase in β -lactamase activity after oral administration of three new cephalosporins and protection against intestinal ecological disturbances. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34: 127-38.
3. Edlund C. Non-specific inactivation of antimicrobial agents. In: Nord CE, Heidt P, Rusch V, van der Waaij D, eds. Consequences of antimicrobial therapy for the composition of the microflora of the digestive tract. Old Herborn University Seminar Monograph 1993; 3: 55-61.
4. Karlström O, Fryklund B, Tullus K, Burman LG. Samhällsförvärd C difficile-associationer i diarre - en realitet, Färre recept och mera tvål. *Läkartidningen* 1997; 94: 2187-90.
6. Sköld O. DNA-föreningade läkemedel kan ge resistens mot antibiotika. *Läkartidningen* 1998; 95: 1214-5.
7. Williams D, Bergan T, Moosdeen F. Arrival of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics Chemotherapy* 1997; 1: 1.
8. Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *New Engl J Med* 1997; 337: 441-6.
10. Hanberger H, Nilsson L. Ökad antibiotikaresistens hos tarmbakterier. *Läkartidningen* 1996; 93: 148-54.
11. Murray B, Hodel-Christian S. Bacterial resistance: theoretical and practical considerations, mutations to antibiotic resistance, characterization of R plasmids, and detection of plasmid-specified genes. In: Lorian V, ed. *Antibiotics in laboratory medicine*, 3rd ed. Maryland, USA: Williams & Wilkins 1991: 556-98.
14. Adamsson I, Edlund C, Sjöstedt S, Nord CE. Comparative effects of cefadroxil and phenoxymethylpenicillin on the normal oropharyngeal and intestinal microflora. *Infection* 1997; 25: 154-8.
27. Nord CE, Brismar B, Kasholm-Tengve B, Tunevall G. Effect of piperacillin/tazobactam treatment on human bowel microflora. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 suppl A: 61-5.
33. Cavallaro V, Catania V, Bonaccorso R, Mazzone S, Speciale A, Di Marco R et al. Effect of a broad-spectrum cephalosporin on the oral and intestinal microflora in pa-

tients undergoing colorectal surgery. *J Chemother* 1992; 4: 82-7.

37. Mulligan ME, Citron D, Gabay E, Kirby BD, George WL, Finegold SM. Alterations in human fecal flora including ingrowth of *Clostridium difficile* related to cefoxitin therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 26: 343-6.
38. Finegold SM, Ingram-Drake L, Gee R, Reinhardt J, Edelstein MA, MacDonald K et al. Bowel flora changes in humans receiving cefixime (CL 248, 635) or cefaclor. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 443-6.
50. Bergan T, Nord CE, Thorsteinsson SB. Effect of meropenem on the intestinal microflora. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 524-7.
52. Brismar B, Edlund C, Nord CE. Comparative effects of clarithromycin and erythromycin on the normal intestinal microflora. *Scand J Infect Dis* 1991; 23: 635-42.
56. Edlund C, Barkholt L, Olsson-Liljequist B, Nord CE. Effect of vancomycin on intestinal flora of patients who previously received antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 729-32.
57. Van der Auwera P, Pensart N, Korten V, Murray BE, Leclercq R. Influence of oral glycopeptides on the fecal flora of human volunteers: selection of highly glycopeptide-resistant enterococci. *J Infect Dis* 1996; 173: 1129-36.
70. Wiström J, Gentry LO, Palmgren AC, Price M, Nord CE, Ljungh A et al. Ecological effects of short-term ciprofloxacin treatment of travellers' diarrhoea. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30: 693-706.
77. Edlund C, Sjöstedt S, Nord CE. Comparative effects of levofloxacin and ofloxacin on the normal oral and intestinal microflora. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 383-6.

Summary

Ecological effects of antibiotic treatment on the normal gut flora; the choice of preparation may be a factor of importance for the development of antibiotic resistance

Charlotta Edlund, Maria Hedberg.

Läkartidningen 1998; 95: 3932-9

The administration of antimicrobials often causes ecological disturbances in the normal microflora, such as decreased colonisation resistance which may result in overgrowth of potentially pathogenic micro-organisms such as yeasts and *Clostridium difficile*. Another possible consequence is the establishment of resistant strains which may spread within the host, or from person to person, causing infection. Resistant bacteria can also transfer resistance genes to their own or other species. The article consists in a review of studies performed by various investigators during the past 20 years, and illustrating the impact of different antimicrobial agents on the human gastrointestinal microflora.

Correspondence: Associate Professor Charlotta Edlund, Dept of Immunology, Microbiology, Pathology and Infectious Diseases, Huddinge sjukhus, SE-141 86 Huddinge, Sweden.