

Birgitta Lytsy, ST-läkare i klinisk bakteriologi, Akademiska laboratoriet birgitta.lytsy@akademiska.se

Otto Cars, professor, överläkare, infektionskliniken otto.cars@smi.ki.se

Erik Torell, överläkare, sektionen för vårdhygien, Akademiska laboratoriet erik.torell@akademiska.se; samtliga vid Akademiska sjukhuset, Uppsala

Kinoloner – bot som blivit hot

Accelererande resistensutveckling kräver skärpta indikationer

II Fallbeskrivning: »En medelålders man med abscesser i pankreas, två drän genom bukväggen och sedan tre veckor behandling med ciprofloxacin i tablettform vårdas på ett universitetssjukhus. Odling visar växt från dränen av *Escherichia coli*, resistent mot samtliga tillgängliga perorala antibiotika inklusive kinoloner.«

Ovanstående fall får illustrera att behandlingsproblemet grund av antibiotikaresistens har blivit vanligare även i Sverige under senare år. Såväl ökande resistens som vikande intresse från läkemedelsindustrin att utveckla nya antibiotika bidrar till att behandlingsalternativen vid vanliga infektioner blir allt färre [1]. En värdefull grupp antibiotika som nu hotas är kinolonerna. De utgör förstahandsval vid sepsis med gramnegativa bakterier, vid behandling av urinvägsinfektioner hos män och vid infektioner orsakade av *Shigella* och *Salmonella*. Kinolonerna är ett av få orala behandlingsalternativ för uppföljning efter intravenös behandling av pyelonefrit och gramnegativ sepsis och det enda orala alternativet vid infektioner med *Pseudomonas aeruginosa*.

Data från det europeiska organet för övervakning av antibiotikaförbrukning, ESAC (Fakta 1), visar att användningen av kinoloner är hög i många europeiska länder. Samma trend gäller även globalt, och ciprofloxacin är idag ett av världens mest använda antibiotikapreparat [2].

Den utbredda användningen av kinoloner har lett till snabbt ökande utveckling av resistens mot preparaten [3-8]. Under senare år har det tillkommit nya kinolonantibiotika med förbättrad effekt mot grampositiva bakterier och nya indikationer, vilket innebär ytterligare ökning av användning och därmed risk för resistensutveckling.

Mot bakgrund av dessa farhågor och med hjälp av fakta från litteraturen har vi granskat kinolonerna och dess användning i Sverige och i Europa. Vi ställer oss följande frågor: Hur används kinoloner idag? Finns det skäl att ändra forskrivningsmönstret för kinoloner mot bakgrund av risken för resistensutveckling?

Historik

Åldre kinoloner. Den första kinolonen, nalidixinsyra, upptäcktes 1962 när en biprodukt i framställningen av antimalariedlet klorokin visade sig ha antibakteriell effekt [9, 10]. Behandling med nalidixinsyra var tyvärr förknippad med snabb resistensutveckling och dessutom med en rad ogynnsamma biverkningar. Nalidixinsyra och dess efterföljare cinoxacin är numera avregistrerade. Genombrottet för kinoloner dröjde ytterligare 20 år då man genom att koppla en fluoridjon till den ursprungliga kinolonmolekylen lyckades

Sammanfattat



Fluorokinoloner tillhör våra viktigaste antibiotika för behandling av allvarliga infektioner.

Denna klass av antibiotika hotas nu av snabb resistensutveckling till följd av stor användning, ibland på felaktiga indikationer. Överanvändning förekommer både på humansidan och inom djurhållning. I Sverige förbrukas tre gånger så mycket kinoloner som i Danmark och två gånger så mycket som i Norge.

Fluorokinoloner har visat sig vara en signifikant riskfaktor för selektion av multiresistenta bakterier som meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA) och vankomycinresistenta enterokocker (VRE).

För att bromsa utvecklingen av resistens mot denna viktiga preparatgrupp föreslås striktare indikationer för kinolonanvändning.

åstadkomma bättre antibakteriell effekt, bättre farmakodynamiska egenskaper och färre biverkningar än med föregångarna [11]. I Sverige finns idag fem fluoriderade kinoloner tillgängliga (Fakta 2).

Den första av dessa, norfloxacin, godkändes i Sverige 1986 på indikationen urinvägsinfektion. Två år senare registrerades ciprofloxacin för behandling av hud- och mjukdelinfektioner, prostatit och urinvägsinfektion orsakad av gramnegativa ciprofloxacin känsliga bakterier. Numera finns även allvarlig bakteriell enterit med bland indikationerna. Allt eftersom generika till originalsubstansen introducerats på den svenska marknaden har det tillkommit indikationer som följt med preparaten efter godkännande inom EU, <http://www.fass.se>.

Ciprofloxacin är den kinolon som har bäst in vitro-effekt mot gramnegativa bakterier, inklusive *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella* och *Neisseria* spp [12, 13]. Stafylokokker visade sig tidigt utveckla resistens mot ciprofloxacin, och numera är majoriteten av *Staphylococcus aureus* resistent mot medlet [6, 7, 14]. Effekten mot pneumokocker (*Streptococcus pneumoniae*) är begränsad, vilket innebär att cipro-

II Fakta 1

Förkortningar och webbadresser

STRAMA – Strategigruppen för rationell antibiotikaanvändning och minskad antibiotikaresistens
<http://strama.se>

RAF – Referensgruppen för antibiotikafrågor
<http://www.srga.org>

EARSS – European antibiotic resistance surveillance system
<http://www.earss.rivm.nl>

ESAC – European surveillance of antimicrobial consumption
http://www.ua.ac.be/main.aspx?c=*ESAC2&n=21600

floxacin inte lämpar sig för behandling av luftvägsinfektioner annat än vid sjukhusförvärvade, gramnegativa nedre luftvägsinfektioner och Legionella-pneumoni. Ofloxacin lanserades 1990 och fick som godkända indikationer urinvägsinfektion, klamydiainfektion, gonorré, pneumoni med aeroba gramnegativa bakterier och akut exacerbation av kronisk bronkit.

Nyare kinoloner. Under det senaste decenniet har läkemedelsindustrin utvecklat kinoloner med förbättrad effekt mot grampositiva och anaeroba bakterier, avsedda för behandling av bl a luftvägsinfektioner. Levofloxacin registrerades i Sverige 1998 för behandling av akut exacerbation av kronisk bronkit, samhällsförvärd pneumoni, urinvägsinfektioner samt hud- och mjukdelsinfektioner. Året efter godkändes moxifloxacin i Sverige för samma indikationer i luftvägarna och sinuit men inte för urinvägs-, hud- och mjukdelsinfektioner. Bägge preparaten har förbättrad in vitro-effekt mot atypiska luftvägs patogener som Legionella spp, Mycoplasma pneumoniae och Chlamydia pneumoniae jämfört med sina föregångare [12]. Moxifloxacin har förbättrad in vitro-effekt mot pneumokocker jämfört med tidigare kinoloner, inklusive levofloxacin [12, 13, 15]. Viktigt att notera är att effekten mot Pseudomonas aeruginosa är avsevärt sämre med de nyare kinolonerna än med ciprofloxacin.

Egenskaper

Verkningsmekanism. Kinoloner verkar genom att blockera två bakteriella topoisomeraser, DNA-gyras och DNA-topoisomeras IV, vilka är essentiella för replikation och transkription. Genom att bilda DNA-topoisomeras-kinolonkomplex hämmas vitala cellfunktioner med resultat att bakterien dör [6, 10, 16, 17]. Kinolonantibiotika har en koncentrationsberoende avdödning, och effekten ökar med stigande dos [18, 19]. Den antibakteriella effekten har kunnat korreleras till ytan under serumkoncentrationskurvan (AUC, area under the curve) i relation till bakteriens minsta hämmande koncentration. Kinoloner utsöndras delvis via njurarna, och för alla kinoloner är det därför nödvändigt att anpassa doseringen vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion, t ex äldre patienter, <http://www.srga.org>.

Biverkningar. Samtliga registrerade kinoloner har en gemensam kemisk grundstruktur, men genom modifiering av kärnmolekylen har under åren ett stort antal kinolonanaloger tagits fram med allt bredare antibakteriellt spektrum och förbättrad farmakodynamisk profil [12, 20, 21]. De i Sverige vanligaste biverkningarna enligt spontanrapportering till Läkemedelsverkets biverkningsregister SWEDIS (Swedish

II Fakta 2

Registrerade preparat i Sverige

I Sverige registrerade fluorokinoloner år 2004, generiska namn och handelsnamn:

Generiskt namn	Handelsnamn
Norfloxacin	Lexinor (AstraZeneca) Norfloxacin (Biochemie)
Ofloxacin	Tarivid (Aventis Pharma)
Ciprofloxacin	Ciprofloxacin (ACO) Ciprofloxacin (Arrow) Ciprofloxacin (Biochemie) Ciprofloxacin (GEA) Ciprofloxacin (NM Pharma) Ciprofloxacin Ranbaxy (Meda) Ciprofloxacin Stada (STADAPharm AB) Ciproxin (Bayer)
Noxifloxacin	Avelox (Bayer)
Levofloxacin	Tavanic (Aventis Pharma)

drug information system) är dermatologiska (exantem, urticaria), gastrointestinala (diarré) och neurologiska biverkningar (parestesi, yrsel och huvudvärk). Dessutom kan nämnas muskuloskeletala biverkningar (tendinit, senruptur), psykiska (hallucinationer, konfusion, sömnrubning) lever- och gallbiverkningar (förhöjda leverenzym) samt allmänna symtom och fynd (feber och trötthet).

Skillnader i biverkningsprofil mellan olika kinoloner förklaras delvis av molekylära variationer [12, 22, 23]. Fotosensitivitet är t ex mer uttalad om en fluoridjon eller en kloridjon kopplas till en viss position på kinolonmolekylen. Andra biverkningar, som påverkan på gastrointestinalkanalen eller på leder, är gemensamma för hela klassen och påverkas inte av molekylära variationer.

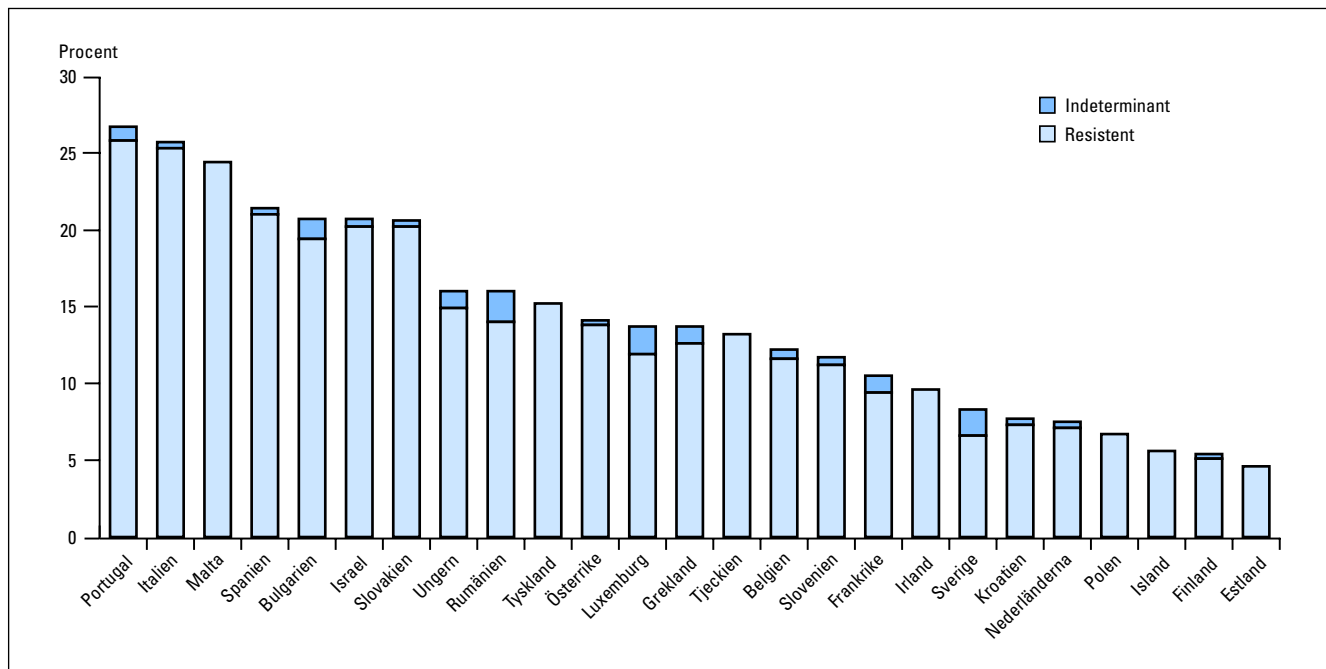
Biverkningar är vanligare hos äldre personer; de vanligaste som rapporterades hos personer äldre än 80 år var (februari 2005) biverkningar från gastrointestinalkanalen och huden, därefter psykiska biverkningar.

Kinoloner skall inte ges till gravida och ammande på grund av negativa effekter på växande brosk. Av detta skäl är kinoloner inte heller godkända för användning hos barn, annat än på indikationen akut pulmonell exacerbation av cystisk fibros orsakad av Pseudomonas aeruginosa.

Resistensmekanismer

Resistens mot kinoloner uppkommer huvudsakligen genom spontana mutationer i bakteriekromosomen och leder till tre principiellt skilda resistensmekanismer [3, 6, 17, 24]. Den viktigaste och bäst studerade av dessa uppstår genom mutationer i de gener som kodar för DNA-gyras och DNA-topoisomeras IV, kinolonernas målstrukturer i cellen. Den andra mekanismen innebär att bakterien förändrar cellväggens permeabilitet så att den intracellulära koncentrationen av antibiotika minskar. Den tredje mekanismen åstadkommer samma sak genom att särskilda proteiner, s k effluxpumpar, lokaliserade till cellmembranet uppregleras och pumpar ut kinoloner ur bakteriecellen vid en energikrävande process.

De mutationer som ger upphov till minskad affinitet för målenzymerna DNA-gyras och DNA-topoisomeras IV sker i en s k quinolone-resistent determinering region (QRDR), medan mutationer för de två övriga resistensmekanismerna



Figur 1. Andelen kinolonresistenta *Escherichia coli* i blododlingar i 25 europeiska länder rapporterade till EARSS (European antibiotic resistance surveillance system).

sker i andra delar av genomet. Mutationerna sker stegvis, och antalet mutationer har betydelse för graden av resistens. För att klinisk resistens skall uppstå krävs mer än en mutation. Multipla mutationer i olika delar av genomet kan således leda till såväl minskad affinitet för topoisomeraser och minskad permeabilitet som uppreglering av effluxpumpar, vilket successivt ökar graden av resistens [25].

Eftersom topoisomeraserna är kinolonernas huvudmål i bakteriecellen beror graden av resistens i stor utsträckning på inom vilket område av QRDR mutationerna sker, dvs vilket av de två topoisomeraserna som muterar. Varje enskilt kinolonpreparat har, beroende på dess molekylära struktur, det ena eller det andra topoisomeraset som primärt mål. Mutationer i det primära målenzymet ger högre grad av resistens än mutationer i det sekundära. Vissa nya kinoloner verkar i lika hög grad mot både DNA-gyras och DNA-topoisomeras IV. Teoretiskt sett skulle behandling med dessa nyare kinoloner kunna innebära fördelar från resistensutvecklingssynpunkt, men den kliniska betydelsen av detta är inte fastställt.

En plasmidburen kinolonresistensgen, *QnrA*, beskrevs första gången 1998 hos *Klebsiella pneumoniae* [26]. Därefter har man identifierat samma plasmid i flera andra arter av Enterobacteriaceae: *bla* hos *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella oxytoca* och *Citrobacter freundii* [27]. Plasmidburen kinolonresistens innebär att resistens kan överföras mellan olika bakterier och således spridas snabbare än med kromosomal resistens.

Resistensutveckling

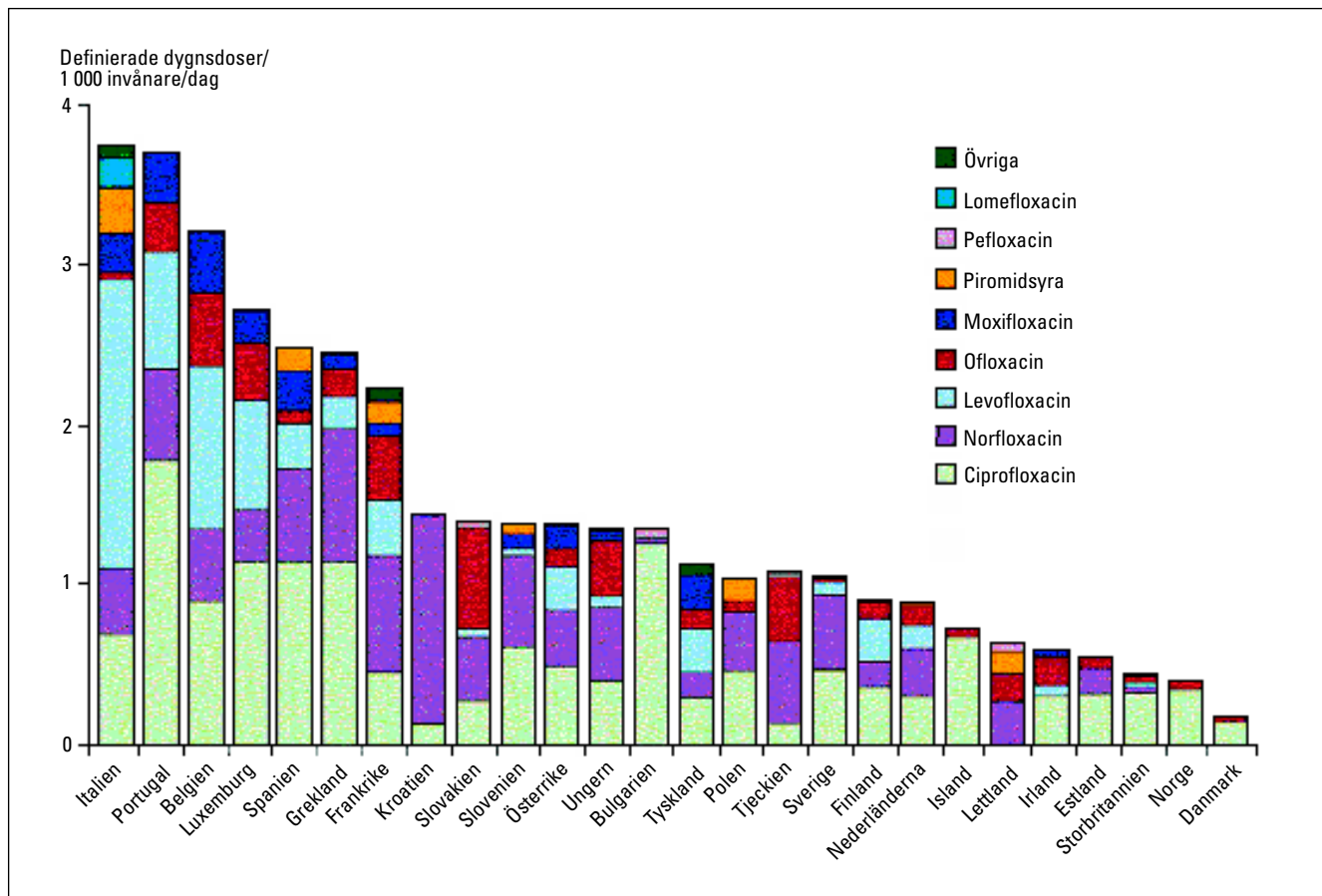
Trender. Resistens mot kinoloner ger nu allt oftare upphov till behandlingsproblem liknande det som beskrivs i den inledande fallbeskrivningen. Resistensutvecklingen har skett snabbast bland gramnegativa bakterier. Data från 25 europeiska länder visar starkt ökande kinolonresistens hos *Escherichia coli* i blododlingar under början av 2000-talet (Figur 1). I Portugal, Italien och Spanien, där kinolonförskrivningen är tre till fyra gånger högre än i Sverige, närmar sig andelen kinolonresistenta *E coli* i blodisolat 25 procent. De stora skillnaderna i resistens respektive förbrukning i olika europeiska

länder framgår av Figur 1 och Figur 2. En europeisk studie har i 14 europeiska länder påvisat ett statistiskt samband mellan förekomst av kinolonresistenta bakterier i urinvägsodlingar från öppenvård och hög kinolonförbrukning [8]. I en amerikansk studie kunde man nyligen påvisa ett signifikant samband mellan kinolonanvändning och förekomst av resistens hos *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* och *Stenotrophomonas maltophilia* [5].

Sverige tillhör de länder i Europa som har lägst förekomst av kinolonresistenta *E coli*. Vi ser nu tecken på att denna situation håller på att förändras. Vid Akademiska sjukhuset i Uppsala län ökade andelen kinolonresistenta *E coli* i blododlingar från 4 till 8 procent och i urinodlingar från 7 till 12 procent mellan åren 2002 och 2003. I det nationella resistensövervakningsprogrammet ResNet kan man utläsa en liknande trend för övriga delar av Sverige, <http://www.srga.org/resnet>.

Nyligen rapporterade Smittskyddsinstitutet att det på senare år skett en kraftig ökning av ciprofloxacinresistent gonorré i Sverige [28]. Under 2003 förelåg resistens mot ciprofloxacin i mer än hälften av alla gonokockisolat (tagna på Venhälsan i Stockholm) hos män som har sex med män. Data från det nationella referenslaboratoriet för patogena *Neisseria*-arter vid Universitetssjukhuset i Örebro bekräftar att det samma gäller isolat även från heterosexuella: år 2000 var 28 procent av de gonokockisolat som analyserats vid laboratoriet resistent mot ciprofloxacin, medan motsvarande andel år 2003 hade stigit till 52 procent. Detta betyder att ciprofloxacin nu måste ifrågasättas som förstahandspreparat vid behandling av gonorré i Sverige.

Faktorer av vikt för resistensutveckling. Förutom hög förbrukning är farmakokinetiska och farmakodynamiska faktorer av betydelse för uppkomst av antibiotikaresistens. Adekvat dosering och val av preparat med gynnsam farmakodynamisk profil är viktigt för att förhindra selektion av lågresistenta bakteriestammar. Sedan de nya kinolonerna tagits i bruk kommer nu rapporter om ökande resistensutveckling även bland grampositiva bakterier. Från Hongkong, Kanada, USA och Spanien rapporteras om behandlingssvikt med le-



Figur 2. Förbrukning av fluorokinoloner inom öppen vård i 26 europeiska länder under år 2002. (Publiceras med tillstånd från Elsevier: Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365(9459):579-87.)

vofloxacin vid pneumokockpneumoni, som följd av suboptimal dosering med utveckling av resistens under pågående terapi [7, 29, 30]. Det är visat att de subterapeutiska koncentrationer i slemhinnor och hud som uppkommer under ciprofloxacinbehandling kan leda till lågradig resistens hos *Staphylococcus aureus* i dessa lokaler [6].

Eftersom resistensutveckling mot en kinolon innebär korsresistens även mot övriga kinoloner, kan ett preparat i otillräcklig dos eller med ogynnsam farmakodynamisk profil fungera som »class-killer« för alla andra kinoloner [7, 29, 31].

Risikfaktorer för selektion av multiresistenta bakterier

Staphylococcus aureus, och särskilt meticillinresistenta *Staph aureus* (MRSA), utvecklade tidigt resistens mot ciprofloxacin, [6, 7, 14, 32]. Den i Sverige senast registrerade kinolon, moxifloxacin, har bättre effekt mot *Staph aureus* än de äldre preparaten, men preparatet saknar oftast effekt mot MRSA [17]. Flera kliniska studier visar nu att kinolonbehandling kan utgöra en oberoende riskfaktor för kolonisation med MRSA [33, 34].

Enterokocker med förvärvad resistens mot vankomycin (VRE) och ampicillin (ARE) är andra exempel på multiresistenta bakterier som förvärvat resistens även mot kinoloner och som därför sannolikt selektas vid hög användning av dessa antibiotika. Dylka enterokocker har spritt sig klonalt inom sjukvården i bl a England, Australien och USA [35]. Sverige har än så länge relativt få VRE-fall, men nyligen konstaterades att en särskild klon av kinolonresistenta ARE har kunnat sprida sig på svenska sjukhus under 1990-talet [36].

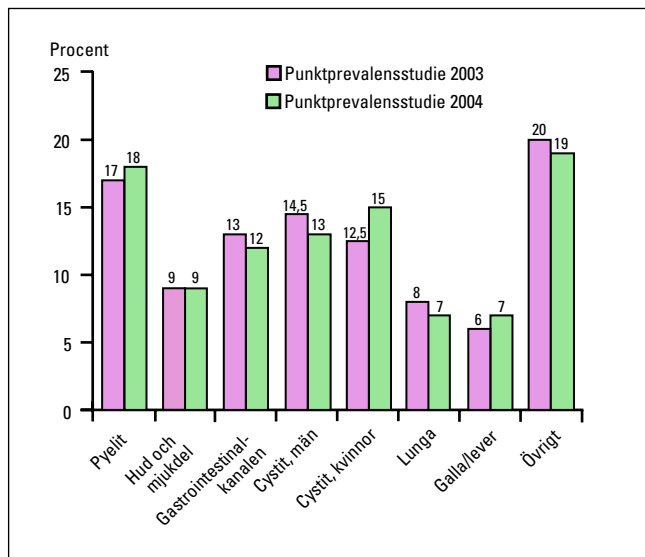
Överanvändning av kinoloner kan därför teoretiskt mycket väl selektera för multiresistenta bakterier som MRSA och VRE.

Användning hos människor och djur

Humanmedicin – öppenvård. Sverige tillhör »medelförbrukarländerna« av kinoloner i Europa, men bland de nordiska länderna ligger vi i topp. I Sverige används per invånare i öppenvård tre gånger så mycket kinoloner som i Norge och tre gånger så mycket som i Danmark. Val av antibiotikaterapi inom humanmedicin skall styras av vetenskap och beprövad erfarenhet. Detta innebär att kunskap om resistensläget och risken för resistensutveckling bör vägas med i bedömningen vid förskrivning av antibiotika. Referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF) har på sin webbplats publicerat kommentarer till de i Fass godkända indikationerna för olika antibiotika, <http://www.srga.org/>. Men följs dessa rekommendationer verkligen i den kliniska vardagen?

För att undersöka detta genomfördes i öppen vård diagnos-receptstudier under 2000 och 2002 [37, 38]. Studierna bekräftar att följsamheten till RAFs rekommendationer i allmänhet är god. Behandling av okomplicerad nedre urinwegs-infektion hos kvinnor utgjorde dock ett undantag, där 21 procent respektive 18 procent av kvinnor förskrevs kinoloner, dvs en vid denna diagnos icke-rekommenderad terapi.

Humanmedicin – slutenvård. Inom den slutna vården har användningen av antibiotika tidigare varit svårare att värdera. För att få en bättre uppfattning om antibiotikaanvändningen



Figur 3. Fördelning i procent mellan olika tillstånd där kinoloner användes inom slutenvård, enligt STRAMAs två nationella punktprevalensstudier om antibiotikaanvändning 2003 och 2004. I gruppen »Övrigt« ingår bl a sepsis, genitala infektioner, infektioner i hjärta och ögon samt osteiter.

på Akademiska sjukhuset i Uppsala utförde sjukhusets STRAMA-grupp (STRAMA = Strategigruppen för rationell antibiotikaanvändning och minskad antibiotikaresistens) tillsammans med infektions- och hygienläkare under våren 2003 en punktprevalensstudie, som visade att kinoloner var den näst vanligaste perorala antibiotikagrupperna på sjukhuset. Under 2003 och 2004 genomförde nationella STRAMA två studier över antibiotikaanvändningen på sjukhus över hela landet med sammanlagt 13 536 respektive 11 348 inkluderade patienter.

I bägge studierna behandlades drygt 30 procent av inläggande patienter med antibiotika, <http://www.strama.se>. Kinolonerna var, efter cefalosporiner och penicillinastabila penicilliner, den tredje vanligaste använda preparatgruppen i bägge dessa studier. Av Figur 3 framgår att kinoloner användes vid infektioner i njure, galla/lever och gastrointestinalkanal, alla rimliga indikationer för preparatgruppen. Mer förvånande är att ungefär en tredjedel av kinolonerna gavs vid icke-febril cystit hos kvinnor, lunginfektion samt vid hud- och mjukdelsinfektioner – tillstånd där man enligt RAF i första hand bör välja andra behandlingsalternativ. Det finns alltså starka skäl att misstänka att RAFs rekommendationer inte har slagit igenom tillräckligt och att det föreligger en inte försumbar överanvändning av kinoloner även i Sverige.

Veterinärmedicin och djurhållning. Att använda antibiotika i tillväxtbefrämjande syfte inom köttproduktion betraktas idag av de flesta som felaktigt. Dock används antibiotika, inklusive kinoloner, i många länder inom djurhållningen, dels för behandling av sjukdom hos enskilda djur, dels som förebyggande »terapi« av hela besättningar grisar, kalvar och kycklingar. I en nyligen publicerad genomgång av kinolon- och makrolidresistens hos *Campylobacter* beskrivs en koppling mellan resistens mot kinoloner och hög förbrukning av dessa medel inom djurproduktionen [39].

Detta samband stöds även av studier från länder som Spanien och England, där användningen av kinoloner har varit utbredd inom djurhållningen. Här är förekomsten av kinolonresistens hos humana isolat av *Salmonella* och *Campylobacter* ssp hög och/eller ökande [40-42]. Ett annat exempel är Sau-

II Fakta 3

Förslag till användningsområden för kinoloner i Sverige

- Övre urinvägsinfektioner hos bägge könen
- Komlicerade nedre urinvägsinfektioner hos kvinnor
- Nedre urinvägsinfektioner hos män
- Behandling av shigellos, tyfoid, paratyfoid och septiska salmonellos
- Svår *Legionella*-infektion
- Oral behandling av infektioner orsakade av *Pseudomonas aeruginosa*
- Endosprofylax vid exponering för *Neisseria meningitidis*
- Vissa mykobakteriella infektioner

diarabien, där man fann höga halter norfloxacin i kött och lever från slaktade kycklingar från gårdar där norfloxacin användes i stor skala. En hög andel bakterier från dessa kycklingar var resistenta mot norfloxacin: 49 procent av *E coli* och 71 procent av isolat med *Pseudomonas aeruginosa*. Motsvarande siffror bland humana isolat av *E coli* i samma region var 11 respektive 18 procent [43].

I USA har kinolonerna enrofloxacin använts flitigt inom kycklinguppfödning. Glädjande nog lyckades det amerikanska läkemedelsverket FDA (Food and drug administration) i juli 2005, efter hård kamp, genomdriva totalförbud mot användningen av detta preparat för all behandling av kycklingar, <http://www.fda.gov>. Huvudskälet till att man lyckades var rapporter om ökande kinolonresistens hos humana stammar av *Campylobacter* spp.

Sverige har varit, och är, ett föregångsland i fråga om antibiotika inom djurhållning. I Sverige används kinoloner enbart för individbehandling av sjuka djur, men försäljningen har ökat med 21 procent under de senaste fem åren. I den årliga rapporten från Statens veterinärmedicinska anstalt (<http://www.sva.se/pdf/svarm2004.pdf>) noterades att 80 procent av denna ökning betingas av behandling av sjukdomar hos människan närstående djur som hundar och katter. Ökningen är bekymmersam, eftersom den skett trots att förklaring i form av ändrat sjukdomspanorama eller resistensläge hos dessa djur saknas.

Ovanstående erfarenheter av antibiotikamissbruk inom djurhållning och lantbruk utomlands illustrerar att arbete med att förhindra resistensutveckling hos bakterier inte kan begränsas till human användning av antibiotika.

Allvarligt globalt problem

Det föreligger ett allvarligt globalt problem med över- och felanvändning av kinolonantibiotika bland såväl djur som människor. Även i Sverige används kinoloner vid tillstånd där andra antibiotika med smalare spektrum fungerar och kunde användas i första hand. Vi ser nu en accelererande resistensutveckling hos viktiga sjukdomsalstrande bakterier. I Sverige har kinolonerna redan förlorat sin plats som förstahandsmedel vid behandling av gonorré, och ytterligare indikationer är hotade. Det finns också belägg för att kinoloner selekterar fram multiresistenta stammar som MRSA och VRE.

Nyare kinoloner marknadsförs nu, med anledning av sitt breda spektrum, på indikationen luftvägsinfektioner. De stu-

dier som ligger till underlag för en dylik användning är dock utförda i länder där resistens mot penicillin hos luftvägspatogener är betydligt mer utbredd än i vårt land. Dessutom visar en nyligen publicerad metaanalys att det kliniska utfallet vid lindrig till måttlig, samhällsförvärd pneumoni inte förbättrades genom användning av antibiotika med täckning för atypiska patogener [44].

Det finns således idag mycket sällan skäl att i Sverige använda kinoloner som förstahandsmedel vid luftvägsinfektioner. Traditionella betalaktamantibiotika kan, och bör, fortfarande vara förstahandsval vid samhällsförvärd pneumoni respektive exacerbation av kroniskt obstruktiv lungsjukdom.

Kinoloner är ett av flera alternativ i situationer då inga andra preparat finns att tillgå, exempelvis vid typ 1-allergi mot penicillin. I Infektionsläkarföreningens nyligen sammanställda vårdprogram för samhällsförvärd pneumoni finns kinoloner tillsammans med makrolider med som additiv terapi vid svår pneumoni och vid misstanke om Legionella-infektion, <http://www.infektion.net>.

Nuvarande svenska resistensläge motiverar inte användning av kinoloner vid okomplicerad nedre urinvägsinfektion. Vid hud- och mjukdelinfektioner bör kinoloner undvikas så långt det är möjligt, <http://www.strama.se>. Vid stafylokockinfektioner är kinoloner direkt olämpliga som förstahandsval på grund av risken för snabb resistensutveckling.

Våra förslag till viktiga indikationer för kinoloner framgår av Fakta 3. Strikta indikationer för kinolonanvändning och hög följsamhet till dessa är nödvändiga för att om möjligt behålla kinolonerna som viktiga antibiotika i framtiden.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- Ruiz J. Mechanisms of resistance to quinolones: target alterations, decreased accumulation and DNA gyrase protection. *J Antimicrob Chemother* 2003;51(5):1109-17.
- Zervos MJ, Hershberger E, Nicolau DP, Ritchie DJ, Blackner LK, Coyle EA, et al. Relationship between fluoroquinolone use and changes in susceptibility to fluoroquinolones of selected pathogens in 10 United States teaching hospitals, 1991-2000. *Clin Infect Dis* 2003;37(12):1643-8.
- Hooper DC. Fluoroquinolone resistance among Gram-positive cocci. *Lancet Infect Dis* 2002;2(9):530-8.
- Tillotson G, Zhao X, Drlica K. Fluoroquinolones as pneumococcal therapy: closing the barn door before the horse escapes. *Lancet Infect Dis* 2001;1(3):145-6.
- Kahlmeter G, Menday P, Cars O. Non-hospital antimicrobial usage and resistance in community-acquired Escherichia coli urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother* 2003;52(6):1005-10.
- Higgins PG, Fluit AC, Schmitz FJ. Fluoroquinolones: structure and target sites. *Curr Drug Targets* 2003;4(2):181-90.
- Andersson MI, MacGowan AP. Development of the quinolones. *J Antimicrob Chemother* 2003;51 Suppl 1:1-11.
- Dalhoff A, Schmitz FJ. In vitro antibacterial activity and pharmacodynamics of new quinolones. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22(4):203-21.
- Hooper DC. Mechanisms of action and resistance of older and newer fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2000;31 Suppl 2:S24-8.
- Schmitz FJ, Higgins PG, Mayer S, Fluit AC, Dalhoff A. Activity of quinolones against gram-positive cocci: mechanisms of drug action and bacterial resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21(9):647-59.
- Berglund T, Colucci B, Lund B, Qvarnström I, Sandström E. Ciprofloxacinresistent gonorré ökar kraftigt i Sverige. Välj rätt antibiotikum och följ upp behandlingen! *Läkartidningen* 2004;101(28-29):2332-5.
- Davidson R, Cavalanti R, Brunton JL, Bast DJ, de Azavedo JC, Kibsey P, et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002;346(10):747-50.
- Livermore DM, James D, Reacher M, Graham C, Nichols T, Stephens P, et al. Trends in fluoroquinolone (ciprofloxacin) resistance in enterobacteriaceae from bacteremias, England and Wales, 1990-1999. *Emerg Infect Dis* 2002;8(5):473-8.
- Weber SG, Gold HS, Hooper DC, Karchmer AW, Carmeli Y. Fluoroquinolones and the risk for methicillin-resistant Staphylococcus aureus in hospitalized patients. *Emerg Infect Dis* 2003;9(11):1415-22.
- Torell E, Kuhn I, Olsson-Liljequist B, Haeggman S, Hoffman BM, Lindahl C, et al. Clonality among ampicillin-resistant Enterococcus faecium isolates in Sweden and relationship with ciprofloxacin resistance. *Clin Microbiol Infect* 2003;9(10):1011-9.
- Lundborg CS, Olsson E, Molstad S. Antibiotic prescribing in outpatients: a 1-week diagnosis-prescribing study in 5 counties in Sweden. *Scand J Infect Dis* 2002;34(6):442-8.
- Andre M, Molstad S, Lundborg CS, Odenholt I. Management of urinary tract infec-

tions in primary care: a repeated 1-week diagnosis-prescribing study in five counties in Sweden in 2000 and 2002. *Scand J Infect Dis* 2004;36(2):134-8.

- Marimon JM, Gomariz M, Zigorraga C, Cilla G, Perez-Trallero E. Increasing prevalence of quinolone resistance in human nontyphoid Salmonella enterica isolates obtained in Spain from 1981 to 2003. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(10):3789-93.
- Threlfall EJ, Ward LR, Rowe B. Resistance to ciprofloxacin in non-typhoidal salmonellas from humans in England and Wales - the current situation. *Clin Microbiol Infect* 1999;5(3):130-4.
- Mills GD, Oehley MR, Arrol B. Effectiveness of beta lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia: meta-analysis. *BMJ* 2005;330(7489):456.



I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://larkiv.lakartidningen.se>
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista



=artikeln är referentgranskad

SUMMARY

Fluoroquinolones are important antibiotics for treatment of serious infections. Increased usage has, in many countries, resulted in rapid development of resistance towards this class of antibiotics. Moreover, it has been shown that use of fluoroquinolones is associated with selection of multi-resistant bacteria, such as methicillin-resistant *S. aureus* and vancomycin-resistant enterococci. The risks related to overuse of fluoroquinolones among both humans and animals are reviewed and strict indications for use are suggested.

Birgitta Lytsy, Otto Cars, Erik Torell

Correspondence: Birgitta Lytsy, Akademiska laboratoriet, Akademiska sjukhuset, SE-751 85 Uppsala, Sweden birgitta.lytsy@akademiska.se

