



Redaktionsskifte

PRAKTISK

LÆGEMIDDELINFORMATION

16. ÅRG. · NR. 12 · 1999

udsendt december 1999

Udgivet af
Praktiserende Lægers Organisation
og
Sygesikringsforhandlingsudvalg

Redaktionskomite:
Uwe Jansen
Egon Juul-Andersen
Annette Bonne
Frank Ingemann Jensen
Elisabeth Thomsen

Redaktionsgruppe:
Jens Peter Kampmann
(ansvarshavende)
Hanne R. Christensen
Preben Holme Jørgensen
Sten Nørby Rasmussen
Jesper Schramm
Benedicte Vej-Hansen

Redaktionens adresse:
Lægeforeningens DADLNET-afdeling
Esplanaden 8 D
1263 København K
tlf. 35 44 81 55

Løssalg:
Lægeforeningens forlag
Postboks 93
1003 København K
Løssalg kr. 25,00
mod fremsendelse af check

Abonnement:
Den Almindelige Danske
Lægeforening
Registreringsafdelingen
Postboks 93
1003 København K
Abonnement for 1999 kr. 235,00

Sats og lay-out:
Lægeforeningens forlag

Tryk:
Mohns Bogtrykkeri

ISSN 0902-378X

PLI har eksisteret i snart 16 år. Første nummer udkom marts 1984, og redaktionen har i den forløbne periode kun undergået få ændringer. Men nu sker der forandringer. Tre medlemmer af PLI's redaktionsgruppe, heriblandt den ansvarshavende redaktør, fratræder ved dette årsskifte. PLI's struktur og fremtid kan være til debat, men ikke bladets redaktionelle linie, hverken nu eller senere. PLI har altid bestræbt sig for neutral lægemiddelinformation med et klart økonomisk sigte. Der er og har aldrig været grund til at betale mere for en vare – lægemiddel eller ikke – end højst nødvendigt. PLI's tabeller og tekst har gennem årene vist, hvordan både patient og samfund fik det meste ud af de forhåndenværende økonomiske muligheder.

Lægemiddelmarkedet har undergået store forandringer siden PLI's begyndelse i 1984. Der er kommet mange nye lægemidler, heraf flere værdifulde, og politikerne har i et indtil tidligere uhørt omfang påvirket lægemiddelmarkedet. Vi har fået G-ordning og fastkronetilskud, aftaler med lægemiddelindustrien og sidst en form for udgiftsgaranti. Alt dette har virket. Lægemiddelpriserne i Danmark er generelt faldende, og vore relative lægemiddeludgifter ligger blandt Europas mindste. Heroverfor står, at ingen med ret kan sige, at lægemiddelbehandlingen er ringere her i landet end i andre lande med større medicinudgifter. Selv om man kan finde eksempler på både underbehandling (fx astma, osteoporose) og overbehandling (fx kronisk obstruktiv lungesygdom og – ifølge PLI's redaktion – behandling af ukompliceret urinvejsinfektioner med pivmecillinam, jf. næste side), er lægemiddelbehandlingen i Danmark generelt god. Alligevel er der fortsat behov for stor opmærksomhed på dette område. Nye og meget dyre lægemidler er på vej, og det er vigtigt, at lægerne fortsat selv har hånd i

hanke med, hvordan disse bruges. Ved at målrette behandlingen mod de patienter, der har størst gavn af den, undgår vi de marginale effekters tyranni, og der bliver fortsat råd til alt det vigtige.

PLI har igennem årene fået mange positive tilkendegivelser. Det er de flestes mening, at bladet skal fortsætte med konstant og kortfattet information, men det videnskabelige bagland skal fortsat være i orden. PLI har også fået mange negative tilkendegivelser, specielt fra den medicinindustri, hvis præparater ikke alle kan være lige gode og kost-effektive. Sådan er det med rationel farmakoterapi. Nogle præparater må foretrækkes, og andre dermed skubbes nedad i rækken. Det er lovende, at medicinindustrien nu kraftigt bekender sig til denne problemstilling, om end der mangler enkelte detaljer. Et standende problem er udvælgelse af den rette effektparameter og sammenlignelige doser, et problemområde, der nu yderligere aktualiseres efter det sidste sundhedsforlig, der i større omfang end tidligere åbner for mulighederne for et analog-referenceprissystem. Hvis dette forslag skal konkretiseres, kræves et forudgående grundigt lægefagligt arbejde.

Sekstens års redigering af PLI har været besværlig, krævende og udbytterig. Arbejdet har medført en stor og lærerig lægefaglig kontakflade med grundig indsigt i omkostningseffektiv farmakoterapi. Selv vore modstandere har vi lært en masse fra. Undertiden havde de endda ret. PLI vil altid bestræbe sig på god information om lægemidler med fornuftig hensyntagen til både effekt, bivirkninger og pris.

Den nuværende redaktion siger tak til alle samarbejdspartnere.

Redaktionen af PLI

Behandling af ukompliceret urinvejsinfektion

Ukompliceret urinvejsinfektion (UVI, blærebetændelse) findes kun hos voksne kvinder uden anatomiske anomalier eller fremmedlegemer. Alle andre patienter betragtes om havende kompliceret UVI, hvilket kræver grundigere diagnostik og udredning og længere antibiotikabehandling. Ætiologien er i langt de fleste tilfælde *Escherichia coli* (80%) fra patientens egen tarmflora, men især om sommeren kan *Staphylococcus saprophyticus* (5-15%) fra vagina og hud sommetider også være årsag til infektionen hos unge kvinder. Behandling af blærebetændelse har i Danmark traditionelt været sulfamethizol, mens sulfonamider generelt er forladt i andre lande. Internationalt anses sulfamethoxazol + trimetoprim, kinoloner og i lande, hvor det er markedsført, mecillinam for de antibiotika, som giver de bedste terapeutiske resultater med en bakteriologisk effektivitet på > 90%. Varigheden af behandlingen har været skiftende spændende fra 6 dages behandling til enkelt-dosis behandling. Der er nu almindelig enighed om, at 3-dages behandling med et af de nævnte antibiotika giver bedst terapeutisk resultat og færrest bivirkninger.

Det langsomt virkende bakteriostatiske sulfametizol er ikke kun en dansk specialitet, selvom det blev patenteret i 1948 af Lundbeck, men et velkendt gammelt stof også uden for Danmark, fx er det omtalt i en engelsk bog om antibiotikabehandling fra 1963, hvor referencerne til dets anvendelse til UVI går endnu længere tilbage, og hvor det kaldtes Urolocosil, Sulfurine, Ultrasul og Thiosulfil og markedsførtes af både engelske og amerikanske medicinalfirmaer. I Knud O. Møllers Farmakologi fra 1965 (Nyt Nordisk Forlag Arnold Busk), som jeg læste efter under medicinstudiet, er det ligeledes omtalt til UVI under navnet Lucosil, men det er altså forladt i de fleste andre lande. Pga. dets hurtige

udskillelse kan det ikke anbefales til systemiske infektioner. Under behandling af UVI med både hurtigt og langsomt udskillelige sulfonamider i 10-21 dage er der i et svensk arbejde fundet resistensudvikling i *E. coli* både i tarmfloraen og i periuretrale podninger hos kvinder.

Jeg har tidligere anbefalet sulfametizol i 6 dage til ukompliceret UVI, dog med tøven, da dets effektivitet hos patienter med tidligere UVI inden for de sidste to år har vist sig signifikant dårligere end pivmecillinam i en dansk multipraksis undersøgelse. Min tøven skyldes også, at Mabeck & Vejlsgaard kun fandt steril urin hos 71% af patienterne to uger efter afsluttet behandling i en uge med 1 g×2 dgl. af sulfametizol, hvis bakterierne var følsomme, og hos 58%, hvis bakterierne var resistente. Her var trimetoprim og sulfadiazin + trimetoprim signifikant bedre. De konkluderede, at risikoen for behandlingssvigt hos gennemsnitlig 30% af patienterne medfører, at der bør foretages kontroldyrkning efter behandlingen, idet man blandt patienter, der ikke responderer på den primære behandling, formentlig finder de egentlige risikopatienter med kroniske eller komplicerede urinvejslidelser. Yderligere en grund til tøven var, at Olsen et al. fra klinisk mikrobiologisk afdeling og gynækologisk-obstetrisk afdeling på Københavns Amts Sygehus i Herlev gennemførte en kontrolleret undersøgelse af gravide med signifikant bakteriuri og fandt, at både sulfametizol 2 g som éngangsdosis og givet som 1g×2 i 6 dage kun var effektive hos ca. 50% af patienterne i begge grupper, og her var tale om bakterier, som var følsomme for sulfonamider. Over halvdelen (44) af deres patienter med bakteriuri måtte udgå pga. sulfaresistente bakterier (18), allergi (4), pyelonefritis (5), kroniske lidelser i det urogenitale system (5) eller andre årsager (12), så kun 41

kunne indgå i protokollen. I European Guidelines for the Clinical Evaluation of Anti-infective Drug Products, som er en modificeret udgave af lignende amerikanske guidelines fra The Infectious Diseases Society of America, anføres, at 3-dages behandling er mere effektiv end enkelt-dosis regimer, har færre bivirkninger og er billigere end længerevarende regimer og kan anvendes, hvis der sandsynligvis kun er tale om overfladiske slimhindeinfektioner i blæren. 5-14 dage regimer, i nogle tilfælde helt op til 6 ugers regimer, anbefales ved dybere, komplicerede eller kroniske infektioner, dvs. til mænd, patienter med symptomer mere end 7 dage, personer med strukturelle eller anatomiske defekter i urinvejene og patienter med pyelonefrit.

Grunden til, at jeg nu fraråder behandling med sulfametizol, hvis man ikke kender resistensforholdene, er *E. coli*'s høje resistens over for bl.a. sulfametizol (og ampicillin og trimetoprim) som refereret i (Høiby N. Hvordan behandler man bedst ukompliceret cystitis? Ugeskr Læg 1999; 141: 5698-5699). Resistensforholdene hos *E. coli* ved akut ukompliceret UVI i almen praksis er publiceret fra Statens Serum Institut i marts 1999 (Kern M, Espersen F, Frimodt-Møller N. Susceptibility among urinary tract pathogens in general practice in Denmark. Clinical Microbiology and Infection 1999; 5 (Suppl. 3, abstract P351): 177) som abstract af en poster vist ved den 9. Europæiske Kongres for Klinisk Mikrobiologi og Infektionsmedicin ved siden af en poster fra klinisk mikrobiologisk afdeling i Aalborg om empirisk behandling af bakteriemisk UVI (Kristensen B, Andreassen S, Leibivici L, Riekehr C, Kjær A, Schønheyder H. Empirical treatment of bacteremic urinary tract infection: evaluation of a decision support system (DSS). Clinical Microbiology and Infection 1999; 5 (Suppl. 3, abstract

P348): 177). I (Kern M, Espersen F, Fridmodt-Møller N. Susceptibility among urinary tract pathogens in general practice in Denmark. *Clinical Microbiology and Infection* 1999; 5 (Suppl. 3, abstract P351): 177) rapporteres resultaterne fra en undersøgelse over resistensforholdene ved UVI i 44 praksis i Roskilde Amt, hvor 42,2% af *E. coli* var resistente over for sulfametizol og 28,6% over for ampicillin, 18,4% over for trimetoprim, 2,7% over for nitrofurantoin og 2% over for mecillinam. Det konkluderes, at der er en høj grad af resistens blandt urinvejspatogener i almen praksis, men at *E. coli* kan behandles med nitrofurantoin og mecillinam. Det er i øvrigt ikke korrekt at opfatte mecillinam som et bredspektret antibiotikum, faktisk har sulfonamider et bredere spektrum. Jeg er tilbageholdende med at anbefale nitrofurantoin, da det ikke har nogen systemisk effekt, og vi ved, at UVI er det hyppigste fokus for bakteræmi. I Nordjylland er UVI således fokus for 25% og 53% ved *E. coli* bakteræmi, hvilket fremgår af publikationer fra klinisk mikrobiologisk afdeling i Aalborg (Madsen K, Schönheyder H, Kristensen B, Sørensen H. Secular trends in incidence and mortality of bacteraemia in a Danish county 1981-1994. *APMIS* 1999; 107: 346-352 samt Pedersen, Schönheyder H, Steffensen F, Sørensen H. Risk of resistance related to antibiotic use before admission in patients with community-acquired bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 119-126), og lignende tal er fundet i København. I danske bakteræmi isolater af *E. coli* (Madsen K, Schönheyder H, Kristensen B, Sørensen H. Secular trends in incidence and mortality of bacteraemia in a Danish county 1981-1994. *APMIS* 1999; 107: 346-352 samt Pedersen G, Schönheyder H, Steffensen F, Sørensen H. Risk of resistance related to antibiotic use before admission in patients

with community-acquired bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 119-126) er resistensen over for sulfametizol (24-30%) og ampicillin (26-46%) på samme høje niveau, som beskrevet for UVI og fra normale fæces (refereret i Høiby N. Hvordan behandler man bedst ukompliceret cystitis? *Ugeskr Læg* 1999; 141: 5698-5699), mens resistens over for mecillinam ligger på 0-6% og over for cefuroxim på 1-8%. Resistensen var i øvrigt på samme niveau hos kommunalt og nosokomielt opståede infektioner, mens de ved gentagen infektion lå signifikant højere over for ampicillin. I en publikation fra klinisk mikrobiologisk afdeling i Aalborg (Madsen K, Schönheyder H, Kristensen B, Sørensen H. Secular trends in incidence and mortality of bacteraemia in a Danish county 1981-1994. *APMIS* 1999; 107: 346-352) finder man, at incidensen af bakteræmi er fordoblet fra 1981 til 1994, og at 30-dags mortaliteten er mere end fordoblet per 100.000 person-år, mens case-fatality rate lå relativt konstant på 22,6-24,6%, altså en overordentlig alvorlig situation. Der var således i 1994 blandt de ca. 500.000 indbyggere ca. 225 *E. coli* bakteræmier i Nordjylland, hvilket overført på hele landet giver ca. 2.250 tilfælde, hvoraf ca. 509-554 dør. På 3 år døde 102 (4,6%) af deres patienter, før blodtrykningerne blev positive, hvilket svarer til 340 på landsbasis per år, og forfatterens analyse viste, at *E. coli* var den hyppigste ætiologi (32%), og at den initiale behandling (især penicillin og ampicillin, i lidt over halvdele af tilfældene kombineret med aminoglykosid) kun var dækkende i 59% af tilfældene. I et andet arbejde finder de, at over 1/3 af indlagte patienter med kommunalt erhvervet bakteræmi havde været i antibiotikabehandling inden for de sidste 6 måneder før indlæggelsen, og det gjaldt især, når ætiologien var *E. coli* (43%) (Pe-

dersen G, Schönheyder H, Steffensen F, Sørensen H. Risk of resistance related to antibiotic use before admission in patients with community-acquired bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 119-126), og det var associeret til forekomst af resistens. Forfatterne har så udviklet et kompliceret beslutningsnetværk, som ender med at give dækning i 88,5% af bakteræmitilfældene i forhold til de observerede 61% og hyppigst foreslår systemisk mecillinam behandling. Også på den baggrund finder jeg det derfor indiceret at bruge pivmecillinam til UVI i almen praksis, hvis resistensen af bakterierne ikke foreligger, så er der måske også chance for at forebygge nogle af urosepsis tilfældene. Svenske kolleger har for nyligt givet lignende anbefalinger og anfører, at mecillinam også har meget lav forekomst af bivirkninger og ikke har været slem til at fremkalde resistensproblemer.

Niels Høiby
Klinisk mikrobiologisk afdeling
Rigshospitalet

Indeks 1995-1999

- A**
ACE-hæmmere og hjerteinsufficiens 2/1997
Acetylsalicylsyre 100 år 2/1998
Alkoholproblemer 10/1996
Allergiske sygdomme, hyposensibilisering
5/1995
Analgetika, opioider 10/1996
Analgetika, svage 2/1996
Angina pectoris, nitroglycerin 1/1995
Angiotensin II antagonister 7/1997
Antibiotika 7/1995 4/1998
Antibiotika, børn 7/1997
Antibiotikapolitik 6/1995
Antibiotikas økologiske skadevirkninger
12/1998
Antihistaminer 3/1995
Antihypertensiva, seponering 3/1998
Antikoagulationsbehandling 10/1995 11/1997
12/1997
Arthritis urica 4/1998
Astma 2/1995 10/1998
Astma, leukotrien-antagonister 3/1997 7/1999
Astma, glukokortikoider til inhalation 8/1996
- B**
Betablokkere 5/1995
Bivirkningsnævnet 12/1996
Blodtryksmonitorering, 24-timers 4/1995
Blodtryksreduktion, hvor langt er nok 5/1998
Boreliose 4/1999
Budesonid, inflammatorisk tarmsygdom
1/1997
- C**
Calciumantagonister 4/1995 11/1996 3/1998
9/1998
Candidiasis, vaginal 3/1995
Cave penicillin 8/1998
Colitis ulcerosa og morbus Crohn 1/1997
Colon irritabile 2/1996
Compliance 9/1997
Crohn, colitis ulcerosa og morbus 1/1997
- D**
Diabetes mellitus, type II 2/1999 3/1999
Diabetes og hypertension 1/1996
Diuretika 12/1995
Dosis og virkning 7/1997
Dyspepsi 8/1999
- E**
Enkeltilskud, medicintilskud 3/1996
- F**
Farmakoterapi, rationel 5/1996
- G**
G-ordning, omvendt 5/1997
Glukokortikoider ved astma og KOL 8/1996
Graviditeten, lægemidler i 7/1998 1/1999
Gravide, vitamin- og mineraltilskud 1/1995
- H**
Hepatitis B 9/1998
Hepatitis C 10/1998
Hjerteinsufficiens 9/1999
Hjerteinsufficiens og ACE-hæmmere 2/1997
HOT-studiet 5/1998
Hyperlipidæmi, 4S studiet 7/1995
Hypertension hos ældre 11/1999
Hypertension og diabetes 1/1996
Hypnotika 6/1996
Hyposensibilisering 5/1995
- I**
Insulin 6/1996
Internet og lægemidler 8/1997 9/1997
- K**
Kolesterolsænkende lægemidler, tilskud og
forbrug 10/1999
Kortikosteroider ved astma og KOL 8/1996
Komplians 9/1997
Kronisk obstruktiv lungesygdom 8/1996
Kræftpatient, smertebehandling 1/1998
- L**
Leukotrien-antagonister 3/1997 7/1999
Lægemiddelforbrug 2/1995 8/1995
Lægemiddelkomite i primærsektoren 6/1999
Lægemiddelkonsulenter 11/1996
Lægemiddellrådgivning 10/1997
Lægemiddelsituationen i Danmark 5/1996
Lægemidler i graviditeten 7/1998 1/1999
- M**
Makrolider, pristabel 7/1995
Medicintilskud, enkelttilskud 3/1996
Medicintilskud, osteoporose 5/1999
Medicintilskud og forbrug, kolesterolsæn-
kende lægemidler 10/1999
Migrænebehandling, andet end triptaner
8/1999
Migræneanfald, behandling af 6/1997
Myksødem 12/1995
- N**
Naturlægemidler 9/1996
Nitrat, hurtigt virkende 7/1998
Nitroglycerinpræparater 1/1995
Non-steroide antiinflammatoriske midler
3/1995 4/1996 5/1996
- O**
O-substitution, omvendt 5/1997
Osteoporose 4/1997 5/1999 6/1999
Osteoporose, individuelt tilskud 5/1999
- P**
Pakningsstørrelser 10/1997
Paracetamol-warfarin interaktion 5/1998
Penicillin, cave 8/1998
Penicilliner 7/1995
Polyfarmaci 6/1998 11/1998
Primærsektoren, lægemiddelkomite i 6/1999
Prisaftalen 3/1998 5/1998 4/1999
- R**
Rationel farmakoterapi 5/1996
Redaktionsskifte i PLI 12/1999
Redaktørskifte 3/1996
Resistensudvikling 12/1998
- S**
4S studiet, behandling af hyperlipidæmi
7/1995
Seponering af antihypertensiva 3/1998
SERM'er og osteoporose 6/1999
Smertebehandling af den terminale kræftpa-
tient 1/1998
Sovemidler 6/1996
Steroid- (budesonid-) behandling af inflam-
matoriske tarmsygdomme 1/1997
Struma 11/1995
Sulfametizol på porten? 10/1999
Sulfametizol, svar af Niels Høiby 12/1999
- T**
Tarmsygdomme, steroid- (budesonid-) be-
handling af inflammatoriske 1/1997
Tetracykliner 7/1995
Thyreotoksikose 9/1995
Type II diabetes 2/1999 3/1999
- U**
Ukompliceret urinvejsinfektion, svar af Niels
Høiby 12/1999
Ulcusmidler 8/1995
Ulcussygdom 7/1996
- V**
Vaginal candidiasis 3/1995
Virkning, dosis og 7/1997
- W**
Warfarin-paracetamol interaktion 5/1998
- Æ**
Ældre, behandling af hypertension hos
11/1999