



2020-03-12

Folkhälsomyndigheten

## Förslag på studier ska stimulera forskning för bästa möjliga användning av antibiotika

Folkhälsomyndigheten har i samverkan med PLATINEA (Plattform för innovation av existerande antibiotika) inventerat vilka kunskapsluckor och behov av vetenskapliga studier som finns inom området antibiotikaanvändning. Syftet är att utifrån hälso- och sjukvårdens behov identifiera angelägna kunskapsluckor, specifika frågeställningar och förslag på studier gällande bästa möjliga användning av befintliga antibiotika. Förslagen ska stimulera forskning som leder till ökad kunskap som i sin tur resulterar i praktisk klinisk nytta. Folkhälsomyndigheten har tagit fram den slutliga listan över kunskapsluckor och behov av vetenskapliga studier enligt en strukturerad och transparent process.

### Webbaserad enkät

Omkring 650 läkare och andra experter i Sverige samt i Norge och Danmark erbjöds att svara på en öppen webbaserad enkät. Drygt 170 förslag kom in. Tillsammans med en extern referensgrupp sammanställde vi förslagen och prioriterade dem enligt specifika kriterier. Referensgruppen bestod av 15 experter utsedda av specialistföreningar och andra relevanta organisationer.

Det som vägdes tyngst vid prioriteringen av förslagen var klinisk nytta, betydelse för folkhälsan och potential att kunna bromsa framtida resistensutveckling. Vi klassade 16 förslag som ”mycket angelägna studier” och 15 förslag som ”angelägna studier”. Förslagen finns listade i bilagan. Nedan följer en kort beskrivning av respektive område där vi har identifierat kunskapsluckor.

### Optimerad dosering

Vissa patientgrupper, till exempel kritiskt sjuka, brännskadepatienter, patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion, äldre och överviktiga har avvikande omsättning av läkemedel i kroppen. Därför behöver de ofta individuell dosering. Kunskap om hur antibiotika bör doseras till patienter inom dessa grupper för att undvika terapivikt, biverkningar och onödig risk för resistensutveckling är idag svag.

### Urinvägsinfektioner

Allt fler urinvägsinfektioner orsakas av bakterier som är resistenta mot flera olika antibiotika (multiresistenta). Patienter behöver därför i allt större utsträckning intravenös behandling på sjukhus. Det saknas idag kunskap om alternativa behandlingar som kan tas hemma och som även fungerar mot multiresistenta bakterier. Om vi hade den kunskapen, skulle detta innebära stora besparingar för samhället och underlätta betydligt för patienten. Även behandling av

urinvägsinfektioner i primärvård behöver studeras vad gäller val av preparat och behandlingstidens längd för att minska risken för onödig resistensutveckling.

### Övre luftvägsinfektioner

Övre luftvägsinfektioner som halsfluss och öroninflammation är de vanligaste orsakerna till förskrivning av antibiotika i primärvård. För en stor patientgrupp med halssymtom och negativt test för grupp A streptokocker har vi ingen kunskap om nyttan av behandling med penicillin. Dessa patienter får idag ofta antibiotikabehandling ”för säkerhets skull”. För patienter med okomplicerad eller osäker öroninflammation som inte fått antibiotikabehandling direkt behöver risken för komplikationer följas upp.

### Slutenvård

Onödig eller felaktig användning av antibiotika leder till större risk för resistensutveckling. Därmed minskar också möjligheten att behandla infektioner. Bättre metoder och arbetssätt behöver utvecklas och införas på svenska sjukhus för att läkare ska kunna välja lämpligare antibiotikum, dosering och längd på behandlingstiden. Nya metoder och arbetssätt bör också utvärderas så att de som effektivast ökar rationell antibiotikaanvändning införs. Även mer kunskap om risken för allvarliga biverkningar av vanliga sjukhusantibiotika behövs för att minska antalet patienter som drabbas.

### Mikrobiota

Den rika bakteriefloran (mikrobiotan) i tarmen kan fungera som reservoar av resistenta bakterier både under antibiotikabehandling och lång tid efter att den avslutats. Detta bidrar till spridning av resistens och kan orsaka svårbehandlade infektioner. Kunskap om hur vanliga antibiotika bidrar till detta och metoder för hur en rubbad mikrobiota kan återställas behöver tas fram. Förhoppningen är att detta leder till både färre biverkningar och minskad resistensutveckling.

### Diagnostik

Snabba och patientnära diagnostiska metoder är viktigt för att ta reda på orsaken till infektioner och för att snabbt få besked om antibiotikaresistensmönster. Detta ökar möjligheten till att bästa möjliga behandling kan sättas in snabbt och att antibiotika bara ges till dem som behöver, vilket skulle öka patientsäkerheten och bromsa resistensutvecklingen.

### Profylax

Antibiotikapfylax är att ge antibiotika i förebyggande syfte. Bättre kunskap om antibiotikapfylax inför kirurgiska ingrepp inom tandvården skulle kunna bidra till att antibiotikaförbrukningen i en stor patientgrupp minskar.

Resistensproblematiken är idag mycket besvärlig i samband med provtagning (biopsi) från prostata vilket orsakar stort lidande för patienter och ökade kostnader för sjukvården. Behovet av alternativa antibiotika inför prostatabiopsier är stort.

### Tandvård

Det finns kunskapsluckor kring behandling av infektioner i munhålan, till exempel när antibiotika gör nytta eller om det går att korta behandlingstiden. Risken för att patienter får antibiotika i onödan skulle sannolikt minska betydligt om det fanns möjligheter att bättre kunna följa upp tandläkares antibiotikaförskrivning, vilket varit en framgångsfaktor inom sjukvården.

### Övriga

Övriga förslag som inte faller under något av ovan beskrivna områden handlar om att utvärdera behandlingsrekommendationer och arbetsätt för ökad patientsäkerhet. Även att optimera behandlingar för bästa möjliga effekt och att minska exponeringen av antibiotika. Ökad kunskap inom dessa områden har klinisk nytta för sjukvården och för enskilda patienter och har potential att bromsa framtida resistensutveckling.

## Bilaga: Identifierade kunskapsluckor och angelägna studier för bästa möjliga användning av antibiotika

Område	Kunskapslucka	Specifik klinisk frågeställning som bör studeras/ förslag på studier	1 = Mycket angelägen 2 = Angelägen
Optimerad dosering	<b>Nyttan av TDM i klinisk praxis</b>	Utvärdering av TDM (therapeutic drug monitoring) och individualiserad dosering av antibiotika på svenska sjukhus. 1) Studera genomförbarhet, effekt med avseende på sannolikheten att uppnå definierade PK/PD (farmakokinetik/farmakodynamik) mål och kliniska utfallsmått. 2) Kliniska studier på allvarligt sjuka patienter.	1
	<b>Farmakokinetik hos speciella patientpopulationer</b>	Studier av antibiotikas farmakokinetik hos speciella patientpopulationer som riskerar terapivikt (underdosering) eller biverkningar (överdosering) med standardterapi, till exempel kritiskt sjuka patienter, brännskadepatienter, patienter med nedsatt njurfunktion/dialys, äldre, överviktiga, patienter med långvarig högdosbehandling (endokardit/meningit). Kliniska studier och in silico studier (utifrån insamlade data) i relevanta patientpopulationer.	1
	<b>PK/PD mål för patienter med avvikande kinetik</b>	Studier som ger ökad kunskap om PK/PD (farmakokinetik/farmakodynamik) samband för antibiotika för att bestämma relevanta PK/PD mål för patienter med avvikande kinetik, med avseende på effekt och risk för resistensutveckling. Prekliniska in vitro och in silico studier.	2
	<b>Antibiotika-kombinationer</b>	Prekliniska och kliniska studier för ökad kunskap om vilka antibiotikakombinationer som är effektiva vid behandling av infektioner som orsakas av multiresistenta gramnegativa bakterier, utveckling och klinisk utvärdering av in vitro metoder för att utvärdera synergi och känslighet för kombinationer.	2
Urinvägsinfektioner	<b>Antibiotikaval</b>	Högdos pivmecillinam som alternativ till ciprofloxacin vid behandling av febril UVI, med eller utan inledande parenteral behandling. Säkerhet och effekt.	1
	<b>Antibiotikaval</b>	Identifiera och studera perorala behandlingsalternativ vid febril UVI orsakad av ESBL producerande Enterobacterales.	1
	<b>Antibiotikaval</b>	Hur säker och effektiv är behandling med pivmecillinam eller nitrofurantoin av män med afebril UVI?	1
	<b>Prediktiv risk för resistens</b>	Risk för resistenta bakterier som orsak till febril UVI i Sverige. Kartlägga och kvantifiera. Resultaten kan användas t ex för att förutse vilka patienter som kräver icke-standard terapi (p.o. eller i.v.).	2
	<b>Behandlingstidens längd</b>	Identifiera grupper av kvinnor och män med febril UVI där behandlingstiden kan kortas.	2

<b>Övre luftvägs- infektioner</b>	<b>Strep A negativ faryngotonsillit</b>	Vilka patienter har nytta av penicillin vid faryngotonsillit när strep A är negativt? Vad är prevalensen för <i>Fusobacterium necrophorum</i> vid 4/4 positiva Centorkriterier och negativ strep A?	1
	<b>Komplikationer efter akut mediaotit</b>	Fortsatt uppföljning av komplikationer till AOM (akut mediaotit) för att följa effekten av aktiv expektans som alternativ vid okomplicerad AOM.	1
<b>Slutenvård</b>	<b>Värdet av nya arbetssätt</b>	Utvärdering av nya arbetssätt (t ex antibiotikaronder, tekniska hjälpmedel, involvera fler yrkesgrupper) för att öka andelen rationell antibiotikaanvändning på svenska sjukhus.	1
	<b>Behandlingstidens längd</b>	Ta fram metoder/indikatorer för att ge stöd för kortare behandlingstider/preliminärt stoppdatum för mer rationell antibiotikaanvändning till svårt sjuka patienter.	1
	<b>Hörselbiverkning av aminoglykosid</b>	Hur stor risken är för biverkningar avseende hörsel vid användning av aminoglykosid?	2
<b>Mikrobiota</b>	<b>Antibiotika-påverkan på mikrobiotan</b>	Kliniska studier av antibiotikapåverkan över tid på mikrobiotan (intestinal-, oral-, luftvägs- och vaginalflora), selektion av resistens och eventuell betydelse för utfall och biverkningar, även av äldre preparat. Patienter på sjukhus, i öppen vård och friska frivilliga.	1
	<b>Antibiotika-påverkan på mikrobiotan</b>	Gör vi rätt som hävdar att "step-down" från parenteral till peroral antibiotika alltid är eftersträvarvärt, ur ett ekologiskt perspektiv?	1
	<b>Återställa en rubbad mikrobiota</b>	Kliniska studier av metoder för att återställa en rubbad tarmflora efter antibiotikabehandling, eradikera bärarskap av resistenta gener samt eradikera <i>C. difficile</i> hos patienter med recidiverande <i>Clostridium difficile</i> enterit (t ex tillföra probiotika, bakteriekulturer, faeceskapslar eller faecetransplantation).	1
<b>Diagnostik</b>	<b>Diagnostik i öppenvård</b>	Ta fram bättre evidensbaserade metoder för diagnostik av de vanligaste behandlingskrävande infektionerna i öppenvård.	1
	<b>Patientnära snabbdiagnostik</b>	Utvärdera klinisk nytta av patientnära snabbdiagnostik med hög sensitivitet och specificitet för detektion av infektioner orsakade av bakterier, virus, svampar och parasiter. Även diagnostik som ger snabbt besked om resistensmönster.	1
<b>Profylax</b>	<b>Värdet av antibiotika-profylax i tandvården</b>	Värdet av antibiotikaprofylax i samband med t ex installation av dentala implantat, benuppbbyggnad samt vid käkkirurgiska operationer med hög risk för postoperativa infektioner.	1
	<b>Antibiotikaval</b>	Alternativ till ciprofloxacin och trimetoprim-sulfa som profylax vid transrektal ultraljudsledd prostatabiopsi (TRULP-B) - finns plats för fosfomycin?	2

<b>Tandvård</b>	<b>Behandling av orala infektioner</b>	Optimera antibiotikaanvändning; a) Placebokontrollerade studier; antibiotika plus dränage vs. enbart dränage; samt implementeringsstudier. b) Studier på förkortad behandlingstid vid dentala infektioner.	1
	<b>Överförskrivning</b>	Underlätta för uppföljning så att felförskrivning kan spåras och korrigeras.	2
<b>Barn</b>	<b>Resistens hos H. influenzae</b>	Förekomst av och resistensmekanism hos konsekutiva isolat av Haemophilus influenzae med resistens mot betalaktamantibiotika (betalaktamasproduktion och/eller kromosomal resistens) i mellanöresekret och nasofarynx odlingar hos barn med akut otit och vid rörsättning.	2
<b>Patient-säkerhet</b>	<b>Riskvärderings-instrument</b>	Validera riskvärderingsinstrument (t ex trafikljusmodellen) för allvarliga infektioner hos vuxna för att veta om det fungerar i en svensk kontext.	2
<b>Interventioner</b>	<b>Påvisade effektsamband</b>	Utvärdering av interventioner för rationell antibiotikaförskrivning i öppenvård.	2
<b>Resistens-epidemiologi</b>	<b>Lokalt resistensläge</b>	Det saknas kunskap om resistensepidemiologi i primärvård. Förslag riktad studie med generösare provtagning under viss tidsperiod för odlingar hos patienter som normalt inte odlas.	2
<b>Hud- och mjukdels-infektioner</b>	<b>Behandlingstidens längd</b>	Kan behandlingstiden kortas vid behandling av hud- och mjukdelsinfektioner?	2
<b>Kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL)</b>	<b>Antibiotika vid KOL-exacerbation</b>	Vilka KOL-patienter har verkligen nytta av antibiotika vid exacerbation? Preparatval?	2
<b>Pneumoni</b>	<b>Validering av behandlings-rekommendationer</b>	Hur ofta sviktar PcV/PcG behandling vid måttligt svår samhällsförvärd pneumoni? Vid behandling i öppenvård respektive slutenvård.	2
<b>Protes-infektioner</b>	<b>Antibiotikaval och behandlingstid</b>	Optimerad antibiotikabehandling vid protesinfektioner, preparatval och behandlingstidens längd.	2