



Bør doseringspraksis for behandling med aminoglykosider endres?

REDAKSJONELT

BRUUN J N

BRUBAKK O

Ny doseringspraksis forutsetter adekvat opplæring, kontroll og veiledning

Kombinasjonen aminoglykosider og benzylpenicillin har i mange år vært en av hjørnesteinene i behandlingen av alvorlige bakterielle infeksjoner i Norge. Aminoglykosider er nefro- og ototoksiske, doseres ofte for lavt, og selv med nøyaktig oppfølging og strenge rutiner har det vært påvist betydelige konsentrasjonsvariasjoner (1).

Aminoglykosider dosert én gang daglig er et enklere regime og gir høyere initial konsentrasjon enn dosering flere ganger om dagen, noe som er av vesentlig betydning for behandlingsresultatet (2). Flere metaanalyser konkluderer med at dosering en gang daglig er kostnadsbesparende, mindre nefrotoksisk og likeverdig eller mer effektiv enn flergangsdosering (3, 4).

Berild og medarbeidere går i dette nummer av Tidsskriftet inn for at vi også i Norge i større utstrekning bør gå over til å dosere aminoglykosidene en gang i døgnet (5). Mange av studiene det henvises til, har imidlertid svakheter, og det er grunnlag for å trekke frem enkelte motforestillinger (6, 7).

Utgangspunktet for å dosere én gang i døgnet er at dette gir en høyere toppkonsentrasjon og bedre effekt, at effekten av aminoglykosider er konsentrasjonsavhengig og at postantibiotikaeffekten supprimerer bakteriene til neste dose blir gitt (8).

Postantibiotikaeffekten varierer sterkt for ulike bakterier og kan avta over tid. Det er store individuelle og til dels sykdomsrelaterte variasjoner i farmakokinetikken (6), og antibiotikakonsentrasjonen kan derfor ligge under den bakteriehemmende konsentrasjonen i lang tid.

Betalaktamantibiotika har ingen postantibiotikaeffekt overfor en rekke mikrober. I de tilfeller der man er avhengig av synergisme mellom betalaktam og aminoglykosid, er det tvilsomt om denne effekten er til stede hvis antibiotikakonsentrasjonen ligger under minste hemmende konsentrasjon i store deler av doseintervallet.

Ved dosering en gang daglig vil midtintervallkonsentrasjonen være under 0,5 mg/l for opptil 23% av pasientene, og postantibiotikaeffekten blir da for kort for å sikre vedvarende effekt (9). Kombinasjonsbehandling med bredspektrede betalaktamantibiotika kan gjøre sammenlikning av effekt meningsløs, og forskjellen i nefrotoksitet ansees for å være av

liten klinisk betydning (10). Ingen av studiene bruker kombinasjonen aminoglykosid og benzylpenicillin, som er den vanlige i Norge. Det er dessuten usikkert om konklusjonene fra de aktuelle studiene gjelder alle typer infeksjoner, og dokumentasjonen hos pasienter med brannskader, cystisk fibrose, nøytropeni eller organtransplantat og hos gravide og nyfødte er også lite tilfredsstillende (6, 9). Dette er nettopp pasienter hvor endret farmakokinetikk er hyppig eller hvor en synergistisk effekt med betalaktamantibiotika kan være av vesentlig betydning.

Effekten av aminoglykosider er avhengig av høy oppladningsdose. Det fremgår ikke av studiene om dette har vært tilstrebet i flerdosegruppene. Hvis ikke, må et slikt regime ansees som suboptimalt. Det finnes heller ikke pålitelige undersøkelser som belyser om de lave konsentrasjoner som fås ved slutten av doseintervallet ved engangsdosering, øker risikoen for resistensutvikling.

Det har vært anbefalt bare å kontrollere at bunnkonsentrasjonen kommer under 0,5 mg/l (10) og justere enten dosen (10) eller doseintervallet etter dette (8). Faren for subterapeutiske konsentrasjoner over lang tid gjør imidlertid at de fleste går inn for å kontrollere at konsentrasjonen ligger på terapeutisk nivå (7), for eksempel etter 4-8 timer. Etter åtte timer bør konsentrasjonen antakelig ligge på 1,5-5 mg/l. Det er uklart hva man bør gjøre dersom pasienten har nedsatt nyrefunksjon. Man kan enten redusere dosen og fortsatt gi medikamentet én gang i døgnet (4, 10), noe som vil gi lavere toppkonsentrasjon, eller øke doseintervallet (4, 8), noe som vil kunne gi langvarige subterapeutiske konsentrasjoner. Berild og medarbeidere (5) går inn for å redusere dosen, og dette er nok et regime som er enklere å gjennomføre. Anbefalingen om uendret initialdose vil da kunne gi toksiske konsentrasjoner (4), med mindre doseintervallet første døgn forlenges før man fortsetter med redusert døgndose. Hos slike pasienter kan man med fordel gjøre konsentrasjonsbestemmelse allerede etter første dose for å få adekvat veiledning i hvordan man bør fortsette.

Ved infeksjoner utgått fra urinveiene, intraabdominale infeksjoner og ved alvorlige ukompliserte infeksjoner hos pasienter uten nøytropeni må det ansees som forsvarlig å gå over til dosering en gang daglig (5). I andre situasjoner er det usikkert om det er berettiget å forenkle behandlingsregimet. Ved overgang til dosering en gang daglig bør man kontrollere at terapeutisk nivå oppnås og at bunnkonsentrasjonen kommer under 0,5-1 mg/l. Klinikere og laboratoriepersonell må læres opp i hvordan behandlingen skal gjennomføres og kontrolleres. Vi har allerede sett en rekke eksempler på at det fra laboratoriet har vært gitt villedende veiledning i dosering. Hvis man ikke er sikker på at en ny doseringspraksis blir gjennomført riktig, vil det være bedre inntil videre å fortsette med et godt innarbeidet system for dosering og kontroll.

Johan N. Bruun

Oddbjørn Brubakk

Johan N. Bruun (f. 1936) og Oddbjørn Brubakk (f. 1940) er spesialister i indremedisin og infeksjonsmedisin, og begge har lang klinisk og forskningsmessig erfaring innen infeksjonsmedisin.

LITTERATUR:

1. Bruun JN, Eng J, Arnesen AR. Tobramycin therapy of serious infections. *Scand J Infect Dis* 1981; 13: 56-64.
2. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peakconcentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987; 155: 93-9.
3. Barclay ML, Kirkpatrick CMJ, Begg EJ. Once daily aminoglycoside therapy. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 89-98.
4. Bailey TC, Little R, Littenberg B, Reichley RM, Dunagan WC. A meta-analysis of extended-interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 786-95.

5. Berild D, Sjursen H, Digranes A. Dosering av aminoglykosider en gang i døgnet - en terapeutisk forenkling og økonomisk fremskritt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 3152-6.
6. Marra F, Partovi N, Jewesson P. Aminoglycoside administration as a single daily dose. *Drugs* 1996; 52: 344-70.
7. Bertino JS, Rotschafer JC. Single daily dosing of aminoglycosides - a concept whose time has not yet come. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 820-3.
8. Lacy MK, Nicolau DP, Nightingale CH, Quintilani R. The pharmacodynamics of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1998;27: 23-7.
9. Freeman CD, Nicolau DP, Belliveau PP, Nightingale CH. Once-daily dosing of aminoglycosides: review and recommendations for clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 677-86.
10. Gilbert DN. Meta-analysis are no longer required for determining the efficacy of single daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 816-7.

Publisert: 17. oktober 2018. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI:

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no