



# Valg av antibiotika – viktig endring i prøvesvar fra mikrobiologen

---

## DEBATT

### PAUL CHRISTOFFER LINDEMANN

E-post: paul.christoffer.lindemann@helse-bergen.no

Paul Christoffer Lindemann er spesialist i medisinsk mikrobiologi og seksjonsoverlege ved Mikrobiologisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus. Han er nestleder i Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål og metoder for resistensbestemmelse (AFA) og arbeidsgruppens representant til European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### KARIANNE WIGER GAMMELSRUD

Karianne Wiger Gammelsrud er spesialist i medisinsk mikrobiologi og overlege ved Avdeling for mikrobiologi, Oslo universitetssykehus. Hun er vitenskapelig sekretær i Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål og metoder for resistensbestemmelse (AFA) og en av gruppens representanter til Nordic Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (NordicAST). Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### IREN HØYLAND LÖHR

Iren Høyland Löhr er spesialist i medisinsk mikrobiologi og avdelingsoverlege ved Avdeling for medisinsk mikrobiologi, Stavanger universitetssjukehus. Hun er medlem i Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål og metoder for resistensbestemmelse (AFA) og leder for Nordic Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (NordicAST). Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### PER ESPEN AKSELSEN

Per Espen Akselsen er spesialist i infeksjonssykdommer og overlege ved Forsknings- og utviklingsavdelingen, Haukeland universitetssjukehus. Han er faglig leder for Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten (KAS) og medlem i Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål og metoder for resistensbestemmelse (AFA). Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### MORTEN LINDBÆK

Morten Lindbæk er professor i allmennmedisin ved Institutt for Helse og samfunn, Universitetet i Oslo, leder for Antibiotikasenteret for primærmedisin (ASP) og fastlege. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### ARNFINN SUNDSFJORD

Arnfinn Sundsfjord er spesialist i medisinsk mikrobiologi, professor ved Universitetet i Tromsø og overlege/medisinsk faglig ansvarlig ved Nasjonal kompetansetjeneste for påvisning av antibiotikaresistens (K-res). Han er leder for Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål og metoder for resistensbestemmelse og en av arbeidsgruppens representanter til Nordic Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (NordicAST). Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Definisjonene for klassifisering av bakteriers følsomhet for antibiotika er nå endret. Dette får kliniske konsekvenser ved valg og dosering av terapeutikum etter svar fra mikrobiologisk laboratorium.

Med virkning fra 1. januar 2019 har den europeiske komitéen for resistensbestemmelse av bakterier (EUCAST) endret klassifiseringen av bakteriers følsomhet for antibiotika (1, 2). Kategoriene – SIR-systemet – tar nå mer hensyn til og understreker betydningen av hvordan antibiotika doseres og administreres.

De nye kategoriene er:

*Følsom ved standarddose (S):* En mikroorganisme er kategorisert som følsom ved standarddose når det er en høy sannsynlighet for terapeutisk suksess ved å bruke et standard doseregime for det aktuelle antibiotikumet.

*Følsom ved økt eksponering (I):* En mikroorganisme er kategorisert som følsom ved økt eksponering når det er en høy sannsynlighet for terapeutisk suksess fordi eksponering av det antimikrobielle middelet er økt ved å tilpasse dosering eller ved økt konsentrasjon på infeksjonsstedet.

*Resistent (R):* En mikroorganisme er kategorisert som resistent når det er en høy sannsynlighet for terapivikt, selv ved økt eksponering.

Betydningen av S og R er tilnærmet uendret. Det er den nye definisjonen av I-kategorien (tidligere kalt intermediær følsom) som vil få kliniske konsekvenser. Når en mikrobe er klassifisert som følsom ved økt eksponering for et antimikrobielt middel (I), kan man altså fortsatt benytte det aktuelle middelet forutsatt at man oppnår tilstrekkelig eksponering.

Eksponering er et begrep som sier noe om tilgjengeligheten av et antibiotikum på infeksjonsstedet basert på dose, doseringsintervall, administrasjonsmåte, distribusjon, metabolisme og ekskresjon. Man kan oppnå tilfredsstillende eksponering på flere måter. Ofte vil økt dosering, enten i form av økte enkeltdoser eller hyppigere dosering, være tilstrekkelig (tabell 1). Man vil også i noen tilfeller kunne øke eksponeringen ved å endre fra peroral til intravenøs administrering. Ved enkelte infeksjoner vil man også oppnå økt eksponering på grunn av middelets egenskaper. Dette gjelder for eksempel ved urinveisinfeksjoner, der utskilling gjennom nyrene fører til høy konsentrasjon i urin, som muliggjør behandling av mindre følsomme mikrober.

## Tabell 1

Tre ulike antibiotika og doseringsregimene som ligger til grunn for følsomhetskategoriseringen (S-I-R). Økt dose og/eller endret administrasjon gir økt eksponering som sannsynliggjør effektiv behandling.

| Antibiotikum                        | S – Følsom ved standarddose        | I – Følsom ved økt eksponering | R – Resistent     |
|-------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| <b>Amoksisillin</b>                 |                                    |                                |                   |
| Minste hemmende konsentrasjon (MIC) | ≤ 0,5 mg/l                         | 1 mg/l                         | > 1 mg/l          |
| Dosering for voksne                 | 500 mg x 3 (per os)                | 750–1 000 mg x 3 (per os)      | Bør ikke benyttes |
| <b>Erytromycin (Enterokapsler)</b>  |                                    |                                |                   |
| Minste hemmende konsentrasjon (MIC) | ≤ 1 mg/l                           | 2 mg/l                         | > 2 mg/l          |
| Dosering for voksne                 | 500 mg x 2–4 (per os) <sup>1</sup> | 1 g x 4 (per os) <sup>1</sup>  | Bør ikke benyttes |
| <b>Meropenem</b>                    |                                    |                                |                   |
| Minste hemmende konsentrasjon (MIC) | ≤ 2 mg/l                           | 4–8 mg/l                       | > 8 mg/l          |

| Antibiotikum        | S – Følsom ved standarddose            | I – Følsom ved økt eksponering      | R – Resistent     |
|---------------------|--|-------------------------------------|-------------------|
| Dosering for voksne | 1 g x 3 (intravenøst, 30 min infusjon) | 2 g x 3 (intravenøst, 3 t infusjon) | Bør ikke benyttes |

Egne doseringsregimer for mikstur på grunn av ulik biotilgjengelighet

## SIR-systemet og dosering

SIR-systemet for følsomhetskategorisering av bakterier har vært i bruk i Norge i rundt 20 år uten at definisjonene har vært endret. Det er spesielt definisjonen og bruken av *intermediær følsom* som har vært forbundet med stor usikkerhet. I mange tilfeller har nok denne usikkerheten ført til at man har valgt å bruke andre antibiotika. I-kategorien har kanskje vært tolket som at middelet ikke skal brukes. Dette er uheldig i en tid med økende forekomst av resistens og bidrar til unødvendig bruk av bredspektrede antibiotika, som er mer resistensdrivende.

Det er den nye definisjonen av I-kategorien som vil få kliniske konsekvenser

De mikrobiologiske laboratoriene benytter seg av kliniske grenseverdier for å kategorisere mikrober i henhold til SIR-systemet. Grenseverdiene er altså nøkkelen som gjør at resistensbestemmelse kan benyttes til å forutsi sannsynlighet for terapeutisk suksess hos en pasient med en infeksjon. Alle kliniske brytningspunkter forutsetter en standardisert minste dosering. I Norge samsvarer standarddosene som ligger til grunn for S-kategorien i stor grad med doseringsanbefalingene som finnes i de nasjonale retningslinjene for bruk av antibiotika (3, 4). Det er imidlertid noen avvik, og doseringsregimene i I-kategorien er ofte utelatt. På bakgrunn av dette anbefaler Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål og metoder for resistensbestemmelse (AFA) at de mikrobiologiske laboratoriene oppgir en doseringsanbefaling for I-kategorien med sine resistenssvar.

Sommeren 2019 påbegynte Helsedirektoratet arbeidet med revisjon av Nasjonal faglig retningslinje for antibiotikabruk i sykehus. Arbeidet vil strekke seg over ca. to år. Det legges opp til at reviderte terapikapitler publiseres fortløpende med oppdaterte anbefalinger for dosering i samsvar med de som ligger til grunn for SIR-systemet.

## Rasjonell antibiotikabruk

Rasjonell antibiotikabruk forutsetter at den som forskriver antibiotika forstår betydningen av følsomhetskategoriene som rapporteres fra de mikrobiologiske laboratoriene. Når et relevant antibiotikum rapporteres som I, må forskrivende lege vurdere om økt eksponering er mulig. Ved behov kan en mer erfaren kollega, klinisk mikrobiolog eller infeksjonsmedisiner kontaktes for rådgivning.

Implementering av de nye definisjonene vil nok variere noe mellom de mikrobiologiske laboratoriene. Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål og metoder for resistensbestemmelse har anbefalt alle norske laboratorier å kommunisere denne endringen ut til sine brukere og formidle betydningen av de nye definisjonene. Vi tror det vil være et viktig bidrag til arbeidet med riktig antibiotikabruk i Norge.

---

### LITTERATUR:

1. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). New definitions of S, I and R. [www.eucast.org/news/andr](http://www.eucast.org/news/andr) Lest 6.5.2019.
2. Giske C, Hanberger H, Kahlmeter G. SIR-systemet för att beskriva bakteriers resistens ändras - »I« betyder nu »känslig vid ökad antibiotikaexponering«. *Lakartidningen* 2019; 116: FHCX. [PubMed]
3. Antibiotikabruk i allmennpraksis. <http://www.antibiotikaiallmennpraksis.no> Lest 6.5.2019.
4. Helsedirektoratet. Antibiotika i sykehus – Nasjonal faglig retningslinje.

Publisert: 9. september 2019. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.19.0339

Mottatt 6.5.2019, første revisjon innsendt 19.6.2019, godkjent 30.7.2019.

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