

Bruken av et nytt antibakterielt middel i Norge

Sammendrag

Bakgrunn. Det kan være viktig å overvåke antibiotikabruken for å forebygge resistensutvikling.

Materiale og metode. Da linezolid ble introdusert i Norge, ble alle norske sykehus invitert til på frivillig basis å rapportere bruken av midlet de to første årene. Landet ble inndelt i fire regioner, med en kontaktperson i hver. Deltakerne ble bedt om å fylle ut et skjema for hver linezolidbehandlete pasient. Det ble spurt etter alder, kjønn, diagnose, mikrobiologiske funn og tidligere og pågående medikasjon, og det ble bedt om en vurdering av effekt og bivirkninger.

Resultater. 52 skjemaer ble returnert. De 52 pasientene hadde fått om lag 20 % av den solgte mengde linezolid i perioden. Hos 46 av pasientene påviste man mikrobe. Hyppigst forekom *Staphylococcus aureus*, som ble funnet hos 13 pasienter, og *Staphylococcus epidermidis*, som også ble funnet hos 13. Behandlingstiden varierte fra to til 168 døgn, median varighet var 35 døgn. Indikasjonen for å starte behandling med linezolid avvek fra de godkjente indikasjonene, som er pneumonier ervervet i eller utenfor sykehus og kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner.

Fortolkning. Frivillig overvåking av bruken av et antibakterielt middel er vanskelig å gjennomføre. Bruken harmonerte ikke med godkjente indikasjoner. Linezolid ble hovedsakelig benyttet av pasienter med multiallergi eller multi-resistente mikrober.

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Oddbjørn Brubakk

oddb@uus.no
Infeksjonsmedisinsk avdeling
Medisinsk divisjon
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

Arvid Bjørneklett

Seksjon for klinisk immunologi
og infeksjonssykdommer
Medisinsk avdeling
Rikshospitalet-Radiumhospitalet

Haakon Sjørnsen

Infeksjonsmedisinsk seksjon
Medisinsk avdeling
Haukeland Universitetssjukehus

Björg Viggen

Infeksjonsmedisinsk seksjon
Medisinsk avdeling
St. Olavs Hospital

De siste tiår har det vært mye oppmerksomhet omkring mikrobers utvikling av resistens mot en rekke antimikrobielle midler (1). Overvåking av bruken av slike midler er ansett som en viktig metode for å hindre utvikling av resistens og er i Norge og i andre land en del av de nasjonale programmene for å hindre resistensutvikling (2, 3). Ifølge tiltaksplanen for å motvirke antibiotikaresistens for perioden 2000–04 (4) vil overvåking alene kunne optimalisere forbruket og føre til en fornuftig antibiotikaanvendelse.

Linezolid, som tilhører en ny gruppe antibakterielle midler (oxazolidinoner), ble introdusert i Norge i 2001. Midlet er bakteriostatisk mot en lang rekke grampositive mikrober, som stafylokokker, også meticillinresistente stafylokokker (MRSA), pneumokokker, enterokokker og vankomycinresistente enterokokker (VRE), dessuten mot flere anaerobe mikrober.

Da linezolid ble lansert i Norge, ble man i et møte enig om å gjøre et forsøk på å overvåke bruken av midlet ved hjelp av frivillig registrering. Forsøket på å monitorere bruken av et nytt antibakterielt middel er derfor i samsvar med tiltaksplanen.

Materiale og metode

Vi sendte registreringsskjema til kontaktpersoner ved samtlige somatiske sykehus i Norge. I brevet ble det angitt at rapporteringen skulle skje til regional kontakt svarende til en for hver av helseregionene Øst, Sør og Vest, mens det for Helse Midt-Norge og Helseregion Nord var én felles kontakt.

I registreringsskjemaet ble det bedt om anonyme opplysninger som rutinemessig

blir registrert i forbindelse med behandling av en infeksjonssykdom:

- Kjønn og alder
- Diagnose
- Ev. påvist patogen mikrobe
- Annen eller samtidig antibakteriell behandling
- Behandling med linezolid
- Klinisk bedømmelse av behandlingseffekt
- Registrerte bivirkninger

Innsamlede skjemaer ble behandlet i fellesmøter mellom de regionale kontaktene. Registreringen skjedde fra august 2001 til november 2003.

Resultater

I alt ble det sendt inn registreringsskjemaer for 52 pasienter. Majoriteten av dem hadde infeksjoner i forbindelse med ortopediske proteser, osteomyelitt eller endokarditt (tab 1). Tre av de rapporterte pasientene ble behandlet for tuberkulose.

Begrunnelsen for å velge linezolid var hos majoriteten multiallergi mot andre antibakterielle midler, resistensforhold, terapivikt etter annen behandling eller et ønske om å gå over til peroral behandling (tab 2).

Hos de 46 pasientene hvor mikroben ble påvist, fant man *Staphylococcus aureus* hos 13 og *S epidermidis* hos 13, streptokokker hos fire og enterokokker hos fem. Hos de øvrige 11 pasientene var det forskjellige mikrober.

Mistenkte bivirkninger oppsto hos i alt 18 pasienter – 13 fikk enten fall i trombocytter, leukocytffall eller anemi. Uten at det sikkert var relatert til behandlingen med linezolid, fikk en pasient antibiotikaassosiert diaré, en fikk mukokutant syndrom, en kvalme og diaré og en pasient fikk munnsår og vaginal soppinfeksjon. En pasient med kronisk osteomyelitt ble behandlet i fire måneder med linezolid og utviklet symptomer på perifer nevropati. Tre pasienter døde, uten at

Hovedbudskap

- Frivillig overvåking av antibiotikabruk er vanskelig å gjennomføre
- Indikasjonene for bruken av midlet ble i liten grad fulgt
- Linezolid ble hovedsakelig brukt av pasienter med multiallergi eller multi-resistente bakterier

Tabell 1 Diagnoser hos 52 pasienter behandlet med linezolid

Diagnose	Antall
Infeksjon i ortopediske proteser	14
Osteomyelitt	12
Endokarditt	11 ¹
Sepsis	4
Tuberkulose	3
Intrakranial abscess	3
Kronisk mellomørebetennelse	1
Erysipelas	1
Bærer av MRSA	1
Ikke oppgitt	2

¹ Fem pasienter hadde ventilprotese

Tabell 2 Begrunnelsen for å velge linezolid i stedet for andre antibakterielle midler ved behandling av infeksjon hos 52 pasienter

Indikasjon	Antall
Multiallergi mot antibakterielle midler	16
Resistensforhold	9
Terapisvikt med annen behandling	7
Ønske om peroral behandling	10
Resistens/allergi	1
Resistens/nyresvikt med annen behandling	1
Allergi/nyresvikt	1
Sanering preoperativt	1
Hjerneabscess	1
Mistenkt resistent mikrobe	1
Bivirkning av annen behandling	1
Ikke angitt indikasjon	3

det ble bedømt at dødsfallene hadde sammenheng med linezolidbehandlingen.

Oppgitt behandlingstid var 2–168 dager, med en median på 35 dager. Behandlingen ble vurdert som vellykket hos 27 pasienter og som bra hos 14. Den var mislykket hos fire pasienter, og en pasient fikk residiv. For seks pasienter var klinisk respons ikke angitt.

Firmaet som distribuerer linezolid har opplyst at det i Norge ble solgt vel 7 000 definerte døgndoser (DDD) av midlet i den perioden registreringen omfatter. Pasientene som ble monitorert sto for ca. 1 500 døgndoser, dvs. ca. 20 % av forbruket. Firmaet opplyser dessuten at linezolidsalget per 1 000 innbyggere var 50 % høyere i Norge enn i Sverige, mens det var over dobbelt så høyt i Finland og Danmark som i Norge.

Diskusjon

Den godkjente indikasjon for bruk av linezolid i Norge er nosokomial pneumoni, pneumoni oppstått utenfor sykehus og hud- og bløtdelsinfeksjoner når man vet eller misten-

ker at de er forårsaket av grampositive bakterier følsomme for linezolid. Behandlings-tiden bør ikke overskride 28 dogn (5). Dette forsøket på å overvåke bruken de første årene etter at midlet ble godkjent for bruk, viser at den – hos de pasientene som inngikk i registreringen – avviker betydelig fra de godkjente indikasjonene. Årsaken til dette er noe uklar. Når et nytt antibiotikum er utviklet, vil gjerne produsenten søke å maksimere salget med tanke på tjene inn utviklingskostnadene (6). Det er imidlertid ingen holdpunkter for å anta at linezolid i Norge ble markedsført for bruk utenfor godkjente indikasjoner.

Salget av linezolid var høyere i Norge enn i Sverige, men lavere enn i Finland og Danmark. Årsaken til dette er uklar og kan neppe forklares ut fra MRSA-situasjonen i de ulike land.

Inntrykket fra denne overvåkingen er at linezolid først og fremst blir brukt som sistevalg når det foreligger allergi mot en rekke andre antibakterielle midler og når annen behandling har vært mislykket.

I en oversiktsartikkel om bruken av linezolid hos 796 pasienter var indikasjonen bakteriemi hos 45,7 %, mens intraabdomiale infeksjoner sto for 15,1 %, hud- og bløtdelsinfeksjoner for 13,3 % og beininfeksjoner for 10,7 % (7).

Registreringen viste at behandlingen var vellykket hos over halvparten av pasientene og at resultatet hos ca. 80 % ble vurdert som vellykket/bedring. Med tanke på at linezolid i mange tilfeller ble brukt fordi annen behandling ikke kunne brukes eller hadde sviktet, kan behandlingseffekten betegnes som tilfredsstillende.

Linezolid har også vært brukt som del av behandlingsregimer ved multiresistent tuberkulose (8). Det er grunn til å anta at en stor del av det forbruket i perioden som ikke ble rapportert (80 %), gjaldt behandling av multiresistent tuberkulose, da det dreier seg om langvarig terapi for flere pasienter.

Det er kjent at linezolid kan gi hematologiske bivirkninger (9), noe som også ble vist ved denne registreringen. Etter seponering ble de hematologiske variablene normale. En pasient som fikk langvarig behandling, utviklet perifer nevropati. Denne bivirkningen er også kjent fra tidligere når behandlingen har vart lenge. Forandringene er bare delvis reversible (7, 8).

Ved denne registreringen var median behandlingstid 35 dogn, anbefalt er 28 dogn (5). Lang behandlingstid kan ha vært medvirkende til den relativt høye frekvensen av bivirkninger, noe som tilsier at hematologiske variabler og tegn på nevropati må overvåkes nøye. Behandlingstiden kan forklares ut fra at linezolid ble brukt ved osteomyelitt, proteseinfeksjoner, endokarditt og tuberkulose, tilstander som krever langvarig behandling. Bivirkningsfrekvensen må også ses i lys av alvorlighetsgraden av de infeksjoner som ble behandlet.

Bare omtrent en femdel av den solgte mengden linezolid i det tidsrom som omfattes av undersøkelsen ble monitorert. Målsettingen om å overvåke bruken av antibakterielle midler for å hindre utvikling av resistens vil derfor måtte gjennomføres på en annen måte enn ved frivillig registrering.

Konklusjonen på dette forsøket på å overvåke bruken av et nytt antibakterielt middel er at frivillig overvåking er vanskelig å gjennomføre. Linezolid er i Norge brukt på andre indikasjoner enn dem som er godkjent av myndighetene. Effekten er tilfredsstillende når man tar hensyn til infeksjonenes alvorlighetsgrad, selv om bivirkninger forekom forholdsvis hyppig.

Oppgitte interessekonflikter: Oddbjørn Brubakk har mottatt reisestøtte fra Pfizer og honorar fra Bayer og Wyeth. Arvid Bjørneklepp, Haakon Sjur-sen og Bjørg Viggen har fått reisestøtte fra Pfizer.

Pfizer AS har bidratt økonomisk til to monitoreringsmøter på Gardermoen.

Litteratur

1. Cohen ML. Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial era. *Science* 1992; 257: 1050–5.
2. Kruse H, Simonsen GS. NORM/NORM-VET 2000. Consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in Norway. Tromsø: NORM, Avdeling for mikrobiologi og smittevern, Universitetssykehuset Nord-Norge, 2001.
3. Cars O, Ekdaal K. SWEDRES 2004. A report on Swedish antibiotic utilisation and resistance in human medicine. Solna: STRAMA, Swedish Institute for Infectious Disease Control, 2004.
4. Tiltaksplan for å motvirke antibiotikaresistens (2000–2004). Oslo: Sosial- og helsedepartementet, 2000.
5. Zyvoxid. I: Tørisen HM, red. Felleskatalogen over farmasøytiske spesialpreparater markedsført i Norge. Oslo: Felleskatalogen AS, 2006: 1832–4.
6. Nathan C, Goldberg FM. The profit problem in antibiotic R&B. *Nature Rev* 2005; 4: 887–91.
7. Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 159–68.
8. von der Lippe B, Sandven P, Brubakk O. Efficacy and safety of linezolid in multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) – a report of ten cases. *J Infect* 2006; 52: 92–6.
9. Clemett D, Markham A. Linezolid. *Drug* 2000; 59: 815–27.

Manuskriptet ble mottatt 26.10. 2006 og godkjent 5.3. 2007. Medisinsk redaktør Preben Avitsland.