

# Vi bør bli bedre til å dosere antibiotika

I de senere årene er nye og viktige farmakokinetiske og -dynamiske mekanismer blitt avklart. Dette har stor betydning for valg av optimale doseregimer, men har i liten grad fått gjennomslag i eksisterende nasjonale og lokale antibiotikaveiledninger.

Det er særlig tre farmakokinetiske og -dynamiske forhold som man bør ta hensyn til ved dosering av antibiotika:

**Postantibiotisk effekt.** Studier har vist at antibiotika som gis til pasienter med bakterielle infeksjoner fortsatt kan hemme vekst av mikroben etter at midlet er helt borte fra miljøet. Dette fenomenet kalles postantibiotisk effekt (1–4). Generelt kan man si at betalaktamantibiotika har svært kort postantibiotisk effekt (0–2 timer) overfor luft-

av doseintervallet. Konsekvensen er at disse midlene bør doseres hyppig og at en høy dose ikke er så viktig (1–4).

## Betydning for resistensutvikling

Optimal dosering av antibiotika har ikke bare betydning for klinisk og mikrobiologisk effekt, men også for utviklingen av resistente bakteriestammer. Dersom antibiotikadosen er for lav og/eller midlet doseres for sjelden, vil det resultere

**«Ved bruk av antibiotika med tidsavhengig bakteriedrap, kort halveringstid og kort postantibiotisk effekt bør man øke dosefrekvensen i stedet for å øke dosen.»**

veispatogener, mens aminoglykosider har lang postantibiotisk effekt (5–12 timer) overfor gramnegative staver (1–4). Når man samtidig vet at penicilliner har kort halveringstid (30–60 minutter), innebærer dette at disse midlene må doseres ofte. Da vil man unngå subinhibitoriske serumkonsentrasjoner og bakterietilvekst på slutten av doseringsintervallet (4). Aminoglykosidene, derimot, kan doseres sjeldnere fordi halveringstiden er lengre, og den lange postantibiotiske effekten bidrar til å forhindre en eventuell bakterietilvekst på slutten av doseringsintervallet (1–4).

**Konsentrasjonsavhengig bakteriedrap.** Dette fenomenet innebærer at en høy toppkonsentrasjon vil resultere i et raskere og mer omfattende bakteriedrap. Denne mekanismen er viktigst for aminoglykosider og fluorokinoloner, men gjelder også for daptomycin og ketolider (1–4). Konsekvensen er at midlene derfor bør doseres så høyt som mulig. For eksempel bør hele døgndosen av aminoglykosid administreres på en gang (1–4).

**Tidsavhengig bakteriedrap.** Bakteriedrapet er her avhengig av den andelen (%) av tiden mellom to doser hvor antibiotikakonsentrasjonen overstiger bakterienes minste hemmende konsentrasjon. Dette gjelder for betalaktamer, tetrasykliner og makrolider (1–4), der man kan forvente god klinisk og mikrobiologisk effekt dersom denne tidsandelen er mer enn 50 %

i serumkonsentrasjoner under bakterienes minste hemmende konsentrasjon. Dette vil da kunne føre til seleksjon av resistente bakteriestammer som igjen kan føre til både resistens og terapivikt (2, 4).

## Terapiveiledninger

Dessverre har kunnskapen om disse farmakokinetiske og -dynamiske mekanismene ennå ikke fått fullt gjennomslag i relevante terapiveiledninger (Felleskatalogen, Legemiddelhandboken og andre antibiotikaveiledere) og derfor heller ikke i klinisk praksis. I Legemiddelhandbokens omtale av kefalosporiner anføres ganske riktig et man bør dosere slik at konsentrasjonen av midlet overstiger minste hemmende konsentrasjon i lengst mulig tid. Dette er imidlertid felles for alle betalaktamer, og forholdet har aller størst betydning for midler som både har kort halveringstid og kort postantibiotisk effekt. Hvorfor kommer man ikke med liknende klare anbefalinger for penicillin G og penicillin V?

I Felleskatalogen anbefales det i omtalen av de to penicillin V-preparatene (Apocillin og Weifapenin) å doble kveldsdosen. Men dette vil bare forskyve serumkonsentrasjonskurven med én halveringstid (30 minutter) og ha minimal effekt. Det samme gjelder for midler som kloksacillin, dikloksacillin og i noen grad ampicillin. Ved dosering hver 8. time vil serumkonsentrasjonen

bli svært lav i siste halvdel av doseintervallet. Dobbel dose om kvelden løser derfor slett ikke problemet.

Ved bruk av antibiotika med tidsavhengig bakteriedrap, kort halveringstid og kort postantibiotisk effekt bør man øke dosefrekvensen i stedet for å øke dosen (1–4). I sykehus med klinisk svært dårlige pasienter der det er indikasjon for å gi penicillin G, må det være riktig å gi det seks ganger i døgnet. Det samme gjelder kloksacillin og dikloksacillin. Erytromycinpreparatene har svært variabel absorpsjon og gir lave toppkonsentrasjoner i serum (2, 4). De har tidsavhengig bakteriedrap og relativt kort halveringstid. De bør derfor doseres fire ganger i døgnet (og ikke to som er gjeldende anbefaling).

Økning i dosefrekvens innebærer større fare for redusert etterlevelse. Likevel kan ikke dette gå på akkord med ønsket om optimal effekt. Der behovet for effektiv antibiotikabehandling er til stede, bør pasientene (eller pårørende) informeres og motiveres for i alle fall fire doser i døgnet – og til å ta hele kuren ut.

## E. Arne Høiby

Folkehelseinstituttet  
Oslo

## Rolf A. Walstad

rolf.walstad@ntnu.no  
Lungemedisinsk avdeling  
St. Olavs Hospital  
7006 Trondheim  
og  
Faggruppe for laboratoriemedisin  
Institutt for laboratoriemedisin,  
barne- og kvinnesykdommer  
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

## Litteratur

1. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1–12.
2. Amsden GW. Tables of antimicrobial agent pharmacology. I: Mandrell GL, Bennett JL, Dolin R, red. Principles and practice of infectious diseases. 6. utg. Baltimore, MD: Churchill Livingstone, 2005: 634–700.
3. Amsden GW, Ballow CH, Bertino JS jr. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents. I: Mandrell GL, Bennett JL, Dolin R, red. Principles and practice of infectious diseases. 6. utg. Baltimore, MD: Churchill Livingstone, 2005: 271–81.
4. Schentag JJ, Gilliland KK, Palandino JA. What have we learned from pharmacokinetic and pharmacodynamic theories? *Clin Infect Dis* 2001; 32 (suppl 1): 39–46.

Manuskriptet ble mottatt 28.7. 2008 og godkjent 15.10. 2008. Medisinsk redaktør Anne Kveim Lie.