

Aminoglykosider är effektiva – men oto- och njurtoxiska

Kunskapsunderlag från RAF om nytta–risk med aminoglykosider



ANDERS TERNHAG, med dr, överläkare, infektionskliniken



CHRISTIAN G GISKE, docent, överläkare, klinisk mikrobiologi; båda Folkhälsomyndigheten och Karolinska universitetssjukhuset, Solna; medlemmar i Referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF)



HÅKAN HANBERGER, professor, överläkare, infektionskliniken, Universitetssjukhuset i Linköping; ordförande, RAF
hakan.hanberger@liu.se

Aminoglykosider är antibiotika med en snabb bakterieavdödande effekt på bla Enterobacteriaceae, som är den familj av tarmbakterier som *Escherichia coli* och *Klebsiella spp* tillhör. På grund av oto- och njurtoxicitet har aminoglykosider dock ett smalt terapeutiskt fönster, vilket begränsat deras användning. I stället har bredspektrumcefalosporiner i många år använts framgångsrikt vid behandling av allvarliga infektioner orsakade av Enterobacteriaceae.

Nu har dock Enterobacteriaceae med ESBL-enzym, EPE (ESBL-producing Enterobacteriaceae), som bryter ned cefalosporiner, blivit ett globalt ökande problem. Eftersom bakterier ofta förvärvar paket av resistensgener, är EPE numera ofta resistenta mot gentamicin och tobramycin och andra icke-betalaktamantibiotika.

Gentamicin och tobramycin, som är de mest använda aminoglykosiderna i Sverige, saknar således ofta aktivitet mot EPE. Den aminoglykosid som har bäst aktivitet mot EPE är amikacin [1], som i Sverige hittills använts vid behandling av framför allt tuberkulos.

Nya rön en startpunkt

Nya rön har visat att kombinationsbehandling med aminoglykosid och betalaktamantibiotika kan ge lägre mortalitet vid septisk chock. Man har på senare tid även uppmärksammat att patienter

med septisk chock ofta har så stor distributionsvolym att vanliga doser av aminoglykosider inte ger optimala terapeutiska koncentrationer.

Om det finns riskfaktorer för EPE, t ex att patienten nyligen vårdats på sjukhus utanför Norden eller haft en tidigare påvisad infektion med eller bärarskap av ESBL, bör gentamicin/tobramycin ersättas av amikacin vid empirisk aminoglykosidbehandling vid septisk chock.

Samtidigt finns ny kunskap om att vissa patienter har en mitokondriell mutation som innebär ökad känslighet för aminoglykosiders ototoxiska effekt.

På grund av dessa förhållanden har Referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF) tillsammans med representanter för Svenska infektionsläkarföreningen (SILF) publicerat ett kunskapsunderlag om nytta–risk med aminoglykosider [2].

Kombination vid septisk chock

Flertalet patienter som behandlas med aminoglykosider i Sverige ges enbart en engångsdos vid misstanke om svår sepsis eller septisk chock, t ex på akutmotagningen. Aminoglykosider kombineras då som regel med betalaktamantibiotika. Det finns flera motiv till denna kombinationsbehandling, t ex att bredare det antibakteriella spektrumet, få en

snabbare avdödning av bakterier och minska frisättning av bakteriernas endotoxin.

Nyare sammanställningar ger stöd för att kombinationsbehandling vid septisk chock minskar mortaliteten [3, 4]. Det kan vara värt att poängtera att det är just för de svårast sjuka med septisk chock som man ser minskad mortalitet med kombinationsbehandling, inte hos mindre sjuka patienter [3].

Kombinationen med betalaktamantibiotika med extra brett spektrum, som piperacillin–tazobaktam och karbapenemer, har dock inte visats minska mortaliteten vid septisk chock [4]. Men förutsättningen för detta är att bakterierna är fullt känsliga, dvs tillägg av aminoglykosid kan ändå behövas (vilket i synnerhet gäller piperacillin–tazobaktam) för att ha effekt

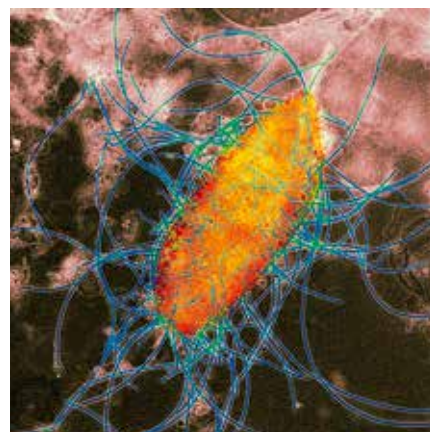


Foto: Centre for Infections/Public Health England/SPL/IBL

Enterobacteriaceae, en familj tarmbakterier som omfattar *E coli* och *Klebsiella spp*, dödas snabbt och effektivt av aminoglykosider, som dock måste användas varsamt.

även på den ökande förekomsten av multiresistenta gramnegativa bakterier.

Karbapenemer som imipenem och meropenem har ett för betalaktamantibiotika maximalt brett gramnegativt spektrum, dvs bredare än piperacillin–tazobaktam, varför aminoglykosid tillägget är minst motiverat för karbapenemer. Dessa ska ändå användas restriktivt på grund av att nya betalaktamaser som även bryter ner karbapenemer sprider sig över världen.

Efter analys av kunskapsläget bedömer vi att aminoglykosidbehandling alltid ska övervägas vid septisk chock samt vid svår sepsis med risk att utveckla chock och då i kombination med betalaktamantibiotika med brett spektrum.

Pyelonefrit och andra infektionsfokus

Vid pyelonefrit kan inledande parenteral behandling vara nödvändig på grund

SAMMANFATTAT

Aminoglykosider har en snabb bakterieavdödande effekt, men oto- och njurtoxicitet begränsar deras användning.

Vid septisk chock bedöms nyttan med aminoglykosidbehandling överväga risken, men på grund av ökad distributionsvolym bör högre doser ges.

Vid känd och/eller genetisk disposition för hörselnedsättning och gravt nedsatt njurfunktion ska aminoglykosider undvikas.

av illamående, kräkningar, allmänpåverkan eller hög ålder, vilket innebär större risk för bakteremi. I dessa situationer är betalaktamantibiotika fortfarande förstahandsalternativ på grund av sin låga toxicitet.

Aminoglykosid kan dock övervägas som initial monoterapi (eller i kombination med betalaktamantibiotika vid septisk chock). Dessutom rekommenderas monoterapi med aminoglykosid vid pyelonefrit till patienter med svår allergi mot övriga urinvägsantibiotika.

Amikacin har för närvarande lägst förekomst av kopplad resistens till andra antibiotikagrupper, varför amikacin är ett bättre alternativ än gentamicin eller tobramycin vid riskfaktorer för antibiotikaresistens.

Vid bukinfektioner är aminoglykosider i kombination med anaeroba medel (klindamycin/metronidazol) sämre än andra aktuella alternativ och rekommenderas därför inte [5].

Sjukhusförvärd/ventilatorassocierad pneumoni orsakad av *Pseudomonas aeruginosa* är ett specialfall där kombination med betalaktamantibiotika och aminoglykosider kan vara aktuell [6, 7].

Fördel vid endokarditbehandling

Det är vid behandling av endokardit orsakad av främst enterokocker [8, 9] och alfahemolytiska streptokocker som tillägg av aminoglykosid medför behandlingsfördelar.

Doseringen måste anpassas

Jämfört med flera doser per dygn kan dosering 1 gång per dygn resultera i förbättrad antibakteriell effekt. För aminoglykosider bestäms den antibakteriella effekten av förhållandet mellan den fria toppkoncentrationen i serum och minsta hämmande koncentrationen (MIC) för bakterien (fritt C_{max}/MIC) [10, 11].

Aminoglykosider är vattenlösliga preparat med låg proteinbindning och med en distributionsvolym som motsvarar extracellulärvolymen. Vid septisk chock är distributionsvolymen i regel större än normalt. Farmakokinetiska och farmakodynamiska data talar för att den initiala dosen vid septisk chock bör vara 7 mg/kg kroppsvikt av gentamicin/tobramycin respektive 25–30 mg/kg av amikacin.

Bra randomiserade studier som undersökt risk för njur- och ototoxicitet med dessa höga doser, dvs risk-nytta, saknas dock. Det är därför viktigt att dessa höga doser anpassas till justerad kroppsvikt och förbehålls patienter med kliniskt verifierad septisk chock. Doseringen ska också monitoreras med täta koncentrationsbestämningar, ef-

tersom den interindividuella variationen är stor.

En dos kan vara otillräcklig

Oftast ges i Sverige endast en dos aminoglykosid vid septisk chock, vilket sannolikt är otillräckligt om man ska ha full effekt av aminoglykosidbehandlingen. I utvalda fall kan det därför vara motiverat att ge ytterligare doser, vilka då ska anpassas till distributionsvolym och njurfunktion.

Andra dosen vid septisk chock (undantaget patienter med fortsatt okontrollerad chock och/eller där koncentrationsbestämning verifierat lågt dalvärde) liksom första dosen vid tillstånd utan ökad distributionsvolym ska vara lägre, lämpligen 5 mg/kg av gentamicin/tobramycin respektive 15 (–20) mg/kg av amikacin.

Njursvikt kräver extra vaksamhet

Aminoglykosider utsöndras oförändrade via urinen. Vid nedsatt njurfunktion förlängs utsöndringen, och vid svår njursvikt är serumnivåerna höga under lång tid. Som resultat kommer man att få höga koncentrationer i njurparenkymet.

Ett sätt att undvika detta är att förlänga doseringsintervallen, men då riskerar man bakteriell återväxt. Ett annat sätt är naturligtvis att sänka dosen, men då riskerar man låga toppkoncentrationer och dålig effekt.

På grund av dessa förhållanden ska man noggrant bedöma nytta-risk med aminoglykosidbehandling för patienter med nedsatt njurfunktion.

För gravt överviktiga personer kommer man att överskatta distributionsvolymen av aminoglykosider om man doserar per kg kroppsvikt. I stället föreslår vi dosering i mg/kg för justerad kroppsvikt, »adjusted body weight«. Även hos gravt underviktiga personer är det individuella dosbehovet svårvärderat, vilket motiverar tätare uppföljning med koncentrationsbestämningar.

Risk för hörselnedsättning/dövhet

Aminoglykosider åstadkommer skador på såväl vestibularis- som hörselfunktionen. Till skillnad från njurtoxicitet är hörselskador i hög grad irreversibla. Risken för hörselnedsättning/dövhet ökar vid upprepade doser, långa behandlingstider och upprepade kurer [12].

Aminoglykosider ska undvikas till patienter med känd hörselnedsättning och/eller genetisk disposition för det. Den vanligaste genetiska riskfaktorn för aminoglykosidorsakad hörselskada är en mitokondriell mutation, A1555G, som gör att det mitokondriella rRNA:t

liknar bakteriernas 16S rRNA, som läkemedlet normalt binder till. Prevalensen av mutationen i en europeisk befolkning beräknas vara ca 1/385–500 individer [13, 14].

Behandling med aminoglykosider ska om möjligt undvikas också till patienter som behandlas med andra nefro- eller ototoxiska läkemedel.

Vid långtidsbehandling med aminoglykosider, text vid endokardit och tuberkulos, är det rimligt att kontrollera hörseln med audiometri; i framtiden kan även genetisk screening bli aktuell.

Varierad elimination hos kritiskt sjuk

Hos hemodynamiskt instabila patienter är det särskilt angeläget att monitorera koncentrationen av aminoglykosid. Dessa patienter kan ha stora variationer i njurfunktion och därmed i elimination av aminoglykosider.

För att kunna optimera dos och doseringsintervall hos en kritiskt sjuk IVA-patient behöver man mäta dalvärde (<1 timme före ny dos) och en toppkoncentration (30 minuter efter avslutad 30 minuters infusion), vilket även ställer krav på korta svarstider från laboratoriet.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Jones RN, Pfaller MA. Antimicrobial activity against strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. with resistance phenotypes consistent with an extended-spectrum beta-lactamase in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2003;9:708-12.
2. Hanberger H, Edlund C, Furebring M, et al. Rational use of aminoglycosides – review and recommendations by the Swedish Reference Group for Antibiotics (SRGA). *Scand J Infect Dis*. 2013;45:161-75.
3. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, et al. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med*. 2010;38:1651-64.
4. Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med*. 2010;38:1773-85.
5. Bailey JA, Virgo KS, DiPiro JT, et al. Aminoglycosides for intra-abdominal infection: equal to the challenge? *Surg Infect (Larchmt)*. 2002;3:315-35.
6. El Solh AA, Alhajhusain A. Update on the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64:229-38.
7. Sun HY, Fujitani S, Quintiliani R, et al. Pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*: part II: antimicrobial resistance, pharmacodynamic concepts, and antibiotic therapy. *Chest*. 2011;139:1172-85.
8. Graham JC, Gould FK. Role of aminoglycosides in the treatment of bacterial endocarditis. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49:437-44.
9. Sandoe JA, Wysome J, West AP, et al. Measurement of ampicillin, vancomycin, linezolid and gentamicin activity against enterococcal biofilms. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:767-70.
10. Craig WA. Optimizing aminoglycoside use. *Crit Care Clin*. 2011;27:107-21.
11. Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, et al. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:1549-55.
12. Perletti G, Vral A, Patrosso MC, et al. Prevention and modulation of aminoglycoside ototoxicity [review]. *Mol Med Rep*. 2008;1:3-13.
13. Bitner-Glindzic M, Pembrey M, Duncan A, et al. Prevalence of mitochondrial 1555A>G mutation in European children. *N Engl J Med*. 2009;360:640-2.
14. Rahman S, Ecob R, Costello H, et al. Hearing in 44–45 year olds with m.1555A>G, a genetic mutation predisposing to aminoglycoside-induced deafness: a population based cohort study. *BMJ Open*. 2012;2:e000411.