

Förändring i svarsrutiner för resistensbestämningar

Den Europeiska kommittén för resistensbestämningar, EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), har sedan 2019 successivt gjort förändringar i betydelsen av kategorierna S, I och R på resistensbeskeden.

Klinisk mikrobiologi, KUL, införde den 22 september 2020, de nya riktlinjerna fullt ut, vilket innebär flera förändringar för innehållet i våra svar. De viktigaste ändringarna beskrivs i detta brev.

Alla brytpunkter (gränsvärden) som används av mikrobiologiska laboratorier för att skilja mellan S, I och R är relaterade till dos och administrationssätt. Syftet med den nya definitionen är att tydliggöra i vilka fall det går bra med normaldos och i vilka fall antibiotika-dosen (exponeringen) behöver ökas. Samtidigt ökas antalet möjliga behandlingsalternativ hos bakterier med nedsatt känslighet för ett eller flera antibiotika.

Brytpunkterna för S, I och R har inrättats så att I-kategorin är en lika användbar kategori som S-kategorin, men kräver en högre dos/exponering. Förändringen innebär att "I"-kategorin numera enbart betyder "Känslig vid ökad exponering" (Increased exposure).

För vissa antibiotika för vissa arter där hög exponering (högdos) **alltid** krävs för framgångsrik behandling kategoriseras bakterier **utan** förvärvade resistensmekanismer som "I" - de kan aldrig svaras "S" (se tabell nedan). Tidigare svarades dessa "S", men i vissa fall med en kommentar om att högdos bör användas.

Betydelse av S, I, R:

S – Känslig vid normal dosering: En mikroorganism kategoriseras som "känslig vid normal exponering*" när sannolikheten för framgångsrik behandling är hög vid normal dosering av medlet.

I – Känslig vid ökad exponering: En mikroorganism kategoriseras som "känslig vid ökad exponering*" när sannolikheten för framgångsrik behandling är hög om koncentrationen av medlet ökas i infektionshärden.

R - Resistent: En mikroorganism kategoriseras som "resistent" när sannolikheten för framgångsrik behandling är låg även vid höga koncentrationer av medlet i infektionshärden.

Tabell. Art-antibiotika-kombinationer där bakterier utan resistensmekanismer (s.k. vildtyp) svaras "I". Notera att dessa antibiotika är fullgoda behandlingsalternativ för relevanta infektioner, under förutsättning att doseringen anpassas.

Bakterieart/grupp	Antibiotika
<i>Haemophilus influenzae</i>	Amoxicillin, amoxicillin-klavulansyra
<i>Pseudomonas aeruginosa/Pseudomonas species</i>	Piperacillin-tazobaktam, ceftazidim, imipenem, aztreonam, ciprofloxacin, levofloxacin
<i>Enterobacterales</i>	Cefuroxim (endast indikation UVI)
<i>Proteus spp, Morganella morganii, Providencia spp</i>	Imipenem
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Trimetoprim-sulfa
<i>Acinetobacter spp.</i>	Ciprofloxacin
Enterokocker	Imipenem
Stafylokocker	Cefotaxim, ceftriaxon, ciprofloxacin, levofloxacin
Streptokocker, pneumokocker	Levofloxacin

Haemophilus influenzae

Förändringen innebär att för en vanlig stam av *H. influenzae* utan resistensmekanismer kommer amoxicillin svaras "I", känslig vid ökad exponering. Svaret "I" innebär att amoxicillin i dosen 750 mg x 3 för vuxna är ett förstahandsval vid de vanligaste infektionstyperna. Ampicillin påverkas däremot inte, utan kommer fortsätta att svaras S, känslig i normal dosering, för dessa isolat.

För enbart betalaktamas-producerande *H. influenzae* kommer amoxicillin-klavulansyra svaras "I", Känslig vid ökad exponering. Svaret "I" innebär att amoxicillin-klavulansyra i dosen 875/125 mg x 3 för vuxna är ett förstahandsval vid de vanligaste infektionstyperna.

Pseudomonas aeruginosa

När resistensbestämning av *Pseudomonas aeruginosa* är indicerat kommer rutinmässigt resistensbestämning för piperacillin-tazobaktam, ceftazidim och ciprofloxacin att svaras. För samtliga dessa antibiotika krävs högdos liksom tidigare. Icke-resistenta isolat kommer svaras "I", känsliga vid ökad exponering. Svar på resistensbestämning för andra antibiotika kan fås på begäran.

Särskilda överväganden för barn

Dosering:

Referensgruppen för antibiotikafrågor, RAF, har anpassat EUCASTs doseringstabell för behandling av vuxna i Sverige. Det finns tyvärr ingen särskild doseringstabell för barn, men generellt bör man när resistensbeskedet anger "I" välja en dos i den övre delen av rekommenderat dosintervall för barn.

Aminoglykosider

EUCAST har även gjort en grundlig översyn av underlaget för SIR-gränser för aminoglykosider. De nya analyserna av publicerade studier och tillgängliga data visar att högdosbehandling med aminoglykosider enbart har tillräcklig effekt i **monoterapi** för framgångsrik behandling av infektioner som både har urinvägsfokus och är orsakade av gramnegativa tarmbakterier tillhörande ordningen *Enterobacterales* eller tillhörande *Acinetobacter species*. För monoterapi av urinvägsinfektioner orsakade av *Pseudomonas species* fungerar enbart amikacin och tobramycin i ovanstående doser, men inte gentamicin.

För alla andra typer av infektioner **krävs alltid kombinationsbehandling** tillsammans med ett annat aktivt preparat för att få tillräcklig effekt för framgångsrik behandling av systemiska infektioner.

Nya svarsrutiner för aminoglykosider:

- Aminoglykosider kommer rutinmässigt enbart svaras med "S" eller "R" i situationer där monoterapi kan förväntas fungera om stammen är känslig. Detta gäller *Enterobacterales* och *Acinetobacter species* i urinodlingar samt blododlingar med säkerställt urinvägsfokus.

För infektioner med urinvägsfokus orsakade av *Pseudomonas species* kan resistensbesked "S"/"R" för amikacin och tobramycin fås på begäran, genom att relevant antibiotika anges på remissen eller vid efterbeställning på telefon.

- I samtliga övriga infektionstyper och bakteriearter (t.ex. stafylokocker) svaras aminoglykosider enbart på begäran, då med en svarskommentar huruvida aminoglykosider förväntas ha effekt i kombinationsterapi eller inte. Svarskommentar används också när resistensbestämning önskas för lokalbehandling.

Fördjupad information och doseringstabeller för normaldos och högdos

RAF, Referensgruppen för antibiotikafrågor: <https://www.sls.se/raf/kunskapsunderlag/doseringtabell/>
Fördjupad information om ändringarna och doseringstabell för vuxna, anpassad för sjukvård i Sverige.

NordicAST, Nordic Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing,
<http://www.nordicast.org/brytpunktstabeller> välj "Brytpunktstabell", flik "Dosering".

Giske C, Hanberger H, Kahlmeter G. SIR-systemet för att beskriva bakteriers resistens ändras. Lakartidningen. 2019 Jan 31;116. pii: FHCX. PubMed PMID: 30720858. <http://lakartidningen.se/Klinik-och-vetenskap/Kommentar/2019/01/SIR-systemetfor-att-beskriva-bakteriers-resistens-andras/>

Ytterligare information om resistensbestämningsmetoder använda på KUL

<https://www.karolinska.se/for-vardgivare/karolinska-universitetslaboratoriet/klinisk-mikrobiologi/antibiotikaresistens/> välj "Metoder för bestämning av antibiotikakänslighet"

Erbjudande om utbildningstillfälle

En representant från Klinisk mikrobiologi kommer mer än gärna till er verksamhet på ett läkarmöte eller liknande och håller en utbildning om antibiotikaresistens och de aktuella förändringarna. Om intresse för detta finns, eller vid andra frågor, var god kontakta Inga Fröding, inga.froding@sll.se

Inga Fröding,
Överläkare, ansvarig för resistensbestämningar
Klinisk mikrobiologi
Karolinska Universitetslaboratoriet
inga.froding@sll.se
08-585 847 16