
Gentamicin bør fortsatt inngå i empirisk sepsisregime hos voksne

KRONIKK

MARIA MELLEMSTRAND GRØNMO

maria.mellemstrand.gronmo@finnmarkssykehuset.no

Maria Mellemstrand Grønmo er spesialist i generell indremedisin og spesialist i infeksjonssykdommer. Hun er overlege ved Medisinsk avdeling, Finnmarkssykehuset, klinikk Hammerfest og hun er hospitant i Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål (AFA). Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

JANNE MØLLER-STRAY

Janne Møller-Stray er spesialist i samfunnsmedisin og i medisinsk mikrobiologi, er legespesialist ved Seksjon for medisinsk mikrobiologi, Drammen sykehus, og har vært hospitant i Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål (AFA). Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

PER ESPEN AKSELSEN

Per Espen Akselsen er spesialist i indremedisin, i infeksjonssykdommer og i geriatri. Han er overlege og faglig leder for Nasjonalt senter for antibiotikabruk i sykehus, redaktør for Nasjonal faglig retningslinje: Antibiotika i sykehus og medlem av Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål (AFA). Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

PAUL CHRISTOFFER LINDEMANN

Paul Christoffer Lindemann er spesialist i medisinsk mikrobiologi, seksjonsoverlege ved Bakteriologisk seksjon på Haukeland universitetssjukehus, nestleder i Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål (AFA) og arbeidsgruppens representant i Den europeiske komitéen for resistensbestemmelse av bakterier (EUCAST). Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

AASMUND FOSTERVOLD

Aasmund Fostervold er spesialist i medisinsk mikrobiologi, overlege ved Avdeling for medisinsk mikrobiologi, Stavanger universitetssjukehus og medlem av Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål (AFA). Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

CAROLINE VESTBY KNUDSEN

Caroline Vestby Knudsen er lege i spesialisering i medisinsk mikrobiologi ved avdeling for bakteriologi, Folkehelseinstituttet, og hospitant i Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål (AFA).

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

PER KRISTIAN KNUDSEN

Per Kristian Knudsen er ph.d., spesialist i barnesykdommer, overlege ved infeksjonsposten på Barnesenteret, Oslo universitetssykehus, Ullevål og medlem av Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål (AFA).

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MORTEN LINDBÆK

Morten Lindbæk er professor emeritus i allmenntmedisin ved Universitetet i Oslo og spesialist i allmenntmedisin. Han har vært leder for Antibiotikasenteret for primærmedisin (ASP) og er medlem av Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål (AFA).

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KRISTIAN TONBY

Kristian Tonby er overlege ved Infeksjonsavdelingen, Oslo universitetssykehus, Ullevål og førsteamanuensis ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo. Han er styreleder i Norsk forening for infeksjonsmedisin og medlem i Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål (AFA).

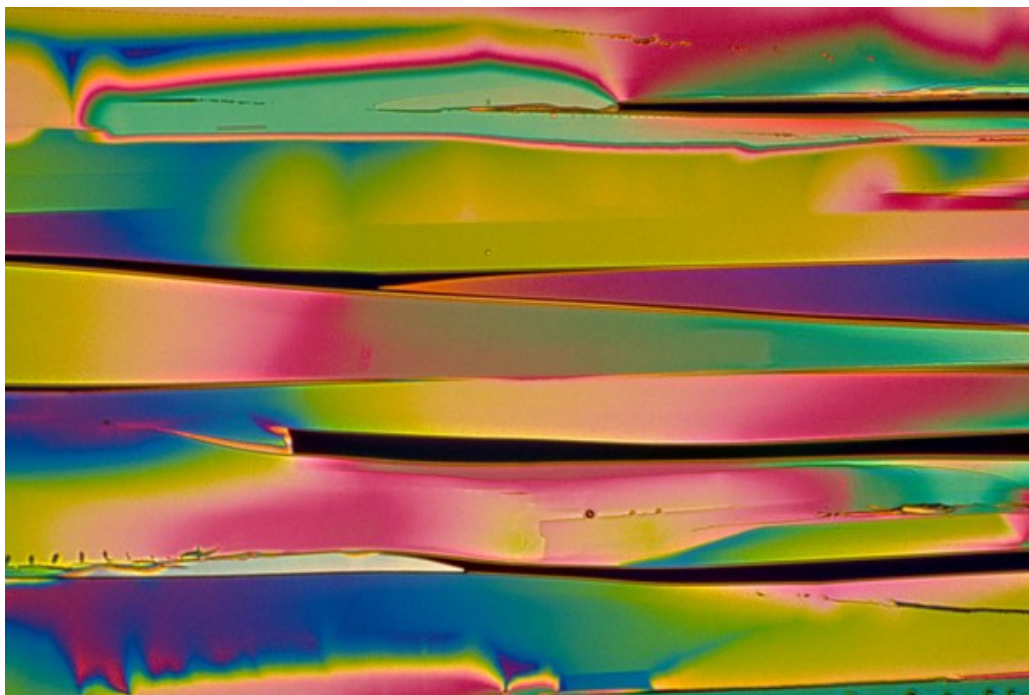
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ARNFINN SUNDSFJORD

Arnfinn Sundsfjord er spesialist i medisinsk mikrobiologi, professor i medisinsk mikrobiologi ved UiT – Norges arktiske universitet og seksjonsoverlege ved Nasjonal kompetansetjeneste for påvisning av antibiotikaresistens (K-res). Han er leder av Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål (AFA).

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Kombinasjonen av et smalspektret betalaktamantibiotikum og aminoglykosid bør fortsatt være førstevalg i norske retningslinjer som empirisk antibiotikabehandling av de fleste alvorlige infeksjoner.



Aminoglykosidkrystall. Illustrasjonsfoto: Dennis Kunkel Microscopy / Science Photo Library

I Norge har vi gjennom flere tiår benyttet aminoglykosider i kombinasjon med smalspektrede betalaktamer som empirisk standardbehandling ved alvorlige infeksjoner, inkludert sepsis, utgående fra de fleste infeksjonsfokus (1) (tabell 1). Majoriteten av norske pasienter får 1–3 dagers behandling før overgang til andre antibiotika. Denne kombinasjonen gir bred antimikrobiell dekning og har gunstigere økologisk profil, sammenlignet med relevante alternativer. Kombinasjonsregimer legger også godt til rette for deeskalering, som er et sentralt prinsipp i antibiotikastyring.

Tabell 1

Sepsis og standardbehandling med antibiotika ved ulike fokus. Fra Nasjonal faglig retningslinje for antibiotika i sykehus.

Sepsis og septisk sjokk					
Ved septisk sjokk eller høy mistanke om sepsis startes antibiotika så raskt som mulig og innen 1 time. Hos pasienter uten sjokk og med lavere sepsismistanke kan man gjøre utfyllende diagnostikk og observasjon før man starter antibiotika innen 3 timer.					
Ukjent fokus:	Nedre luftveier:	Urinveier:	Abdomen:	Hud og bløtdeler:	Septisk sjokk:
Benzylpenicillin intravenøst 2,4 g × 6 + gentamicin intravenøst 6–7 mg/kg × 1	<i>Samfunnservivet</i> Benzylpenicillin intravenøst 3 g × 4 + gentamicin intravenøst 6 mg/kg × 1 <i>Sykehuservet</i> Piperacillin/tazobaktam intravenøst 4/0,5 g × 4	Ampicillin intravenøst 2 g × 4 + gentamicin intravenøst 6–7 mg/kg × 1	Ampicillin intravenøst 2 g × 4 + gentamicin intravenøst 6–7 mg/kg × 1 metronidazol intravenøst 1,5 g × 1 laddningsdose, etterfulgt av metronidazol intravenøst 1 g × 1	Kloksacillin intravenøst 2 g × 6 + gentamicin intravenøst 6 mg/kg × 1	Piperacillin/tazobaktam intravenøst 4/0,5 g × 1 laddningsdose, etterfulgt av piperacillin/tazobaktam intravenøst 4/0,5 g × 4 Laddningsdosen gis over 30 minutter. Videre doser gis over 3 timer, og startes umiddelbart etter laddningsdosen.

Svakt datagrunnlag for kliniske utfall

De som er kritiske til slik bruk av aminoglykosider, viser gjerne til en metaanalyse fra 2013 som konkluderte med at kombinasjonsbehandling med betalaktamantibiotika og aminoglykosid ikke ga bedre overlevelse, men økte risikoen for nyreskade sammenlignet med betalaktam i monoterapi (2). Overføringsverdien av denne metaanalysen til norske forhold er imidlertid begrenset. Den inkluderte mange eldre studier der aminoglykosider var dosert mindre effektivt (for lave doser) og samtidig mer toksisk (tre ganger daglig over flere dager) enn dagens praksis.

I 2015 publiserte Kunnskapssenteret for helsetjenesten en systematisk litteraturgjennomgang om bruk av aminoglykosider ved sepsis (3). I rapporten ble det konkludert med at aminoglykosid i kombinasjon med betalaktamantibiotikum kunne øke risikoen for nyre- og behandlingssvikt sammenlignet med betalaktam i monoterapi. Det var imidlertid ingen forskjeller i totaldødelighet eller forekomst av alvorlige bivirkninger. En viktig observasjon i rapporten var lav studiekvalitet i datagrunnlaget.

«Kombinasjonen av smalspektrede betalaktamantibiotika og gentamicin dekker de fleste agens funnet i blodbaneinfeksjoner ved norske sykehus»

Vi har gjort et oppdatert litteratursøk med hjelp fra Vestre Vikens bibliotekjeneste som viser tilsvarende begrensninger i studiekvaliteten, og til dels sprikende resultater. Flertallet er retrospektive observasjonsstudier eller prospektive kohortstudier som viser enten ingen forskjell i mortalitet, eller redusert mortalitet ved kombinasjon av betalaktam og aminoglykosid, sammenlignet med betalaktam i monoterapi (4–6). Det er derfor vanskelig å trekke entydige konklusjoner. Vi fant kun fire randomiserte, kontrollerte kliniske forsøk (RCT) som er beskrevet, hvorav tre omhandler plazomycin, et nyere aminoglykosid som foreløpig ikke er tilgjengelig i Norge (7–9).

Den europeiske komitéen for resistensbestemmelse av bakterier (EUCAST) advarer mot bruk av aminoglykosider i monoterapi ved systemiske infeksjoner med fokus utenfor urinveiene, på grunn av begrenset klinisk dokumentasjon og nyere farmakodynamiske studier. Imidlertid har vi lang og god klinisk erfaring i Norge med bruk av aminoglykosider i empiriske regimer ved alvorlige infeksjoner. Vi mener det derfor er gode grunner for fortsatt bruk i slike tilfeller.

Antimikrobiell dekningsgrad

Tidlig behandling med effektive antibiotika reduserer mortalitet ved sepsis (10–12). Empirisk antibiotikabehandling må tilpasses lokale resistensforhold. Data fra Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM), viser at kombinasjonen av smalspektrede betalaktamantibiotika og gentamicin dekker de fleste agens funnet i blodbaneinfeksjoner ved norske sykehus (13). I en nederlandsk studie av pasienter med bakteriemi forårsaket av gramnegative bakterier, ble det funnet åtte ganger høyere dekningsgrad ved kombinasjonsregime med betalaktamantibiotikum og aminoglykosid, sammenlignet med pasienter som fikk betalaktamantibiotikum i monoterapi (14). Selv om dekningsgraden var signifikant høyere, fant man likevel ikke signifikant forskjell i mortalitet. Dette kan skyldes en betydelig større andel pasienter med septisk sjokk i gruppen som fikk aminoglykosid, og at gruppene derfor ikke var helt sammenlignbare.

Økologisk påvirkning

Aminoglykosider er mest effektive mot gramnegative bakterier, og de utøver rask baktericid effekt ved hemming av mikrobens proteinsyntese (15). Aminoglykosider elimineres gjennom glomerulær filtrasjon (> 95 %), har begrenset overgang til tarmlumen og derav begrenset påvirkning på tarmfloraen. De anses derfor som mindre resistensdrivende, sammenlignet med alternativer som kefalosporiner.

Det er en etablert sammenheng mellom bruk av bredspektrede antibiotika og forekomst av antibiotikaresistente mikrober og *Clostridioides difficile*-infeksjoner (16). Det er et uttalt faglig og politisk mål å redusere bruk av bredspektrede antibiotika i helsetjenesten (17). I Norge er alternativene til gentamicin i empirisk behandling av alvorlige infeksjoner i første rekke bredspektrede tredjegerasjons kefalosporiner og betalaktam med betalaktamasehemmer.

«Aminoglykosider er mest effektive mot gramnegative bakterier, og de utøver rask baktericid effekt ved hemming av mikrobens proteinsyntese»

Nasjonale og internasjonale handlingsplaner mot antibiotikaresistens anbefaler tiltak for å redusere bruken av antibiotika totalt, og spesielt midler assosiert med økt forekomst av mikrober som produserer ekstandert spektrum-betalaktamase (ESBL). Dette var også råd i rapporten fra Det europeiske smittevernbyrået (ECDC) etter deres norgesbesøk i 2018 (18). I et mikrobielt økologisk perspektiv bør bruk av kefalosporiner og betalaktam-betalaktamasekombinasjoner begrenses til situasjoner hvor mindre resistensdrivende midler som gentamicin ikke anbefales brukt.

Bivirkninger av aminoglykosider

Akutt nyreskade er en kjent bivirkning av aminoglykosider. Risiko for nyreskade øker ved langvarig bruk og administrering flere ganger daglig (15). Det er imidlertid usikkert om kortvarig bruk og dosering én gang daglig gir økt risiko for nyreskade. To nyere studier fra henholdsvis Skottland og Danmark gir ikke holdepunkt for økt risiko for nyreskade ved kortvarig bruk (1–4 døgn) (4, 19).

I perioden fra 2012 til 2021 økte bruken av aminoglykosider i Norge med 30 % målt i definerte døgndoser (DDD) (Sykehusenes legemiddelstatistikk, SLS). I samme tidsperiode ble det meldt 33 aminoglykosiderrelaterte bivirkninger til Bivirkningsregisteret ved Legemiddelverket (Legemiddelverket, data innhentet 29.03.2022). 20 av tilfellene var alvorlige og relaterte til systemisk behandling av bakterielle infeksjoner hos voksne. Til tross for sannsynlig omfattende underrapportering av bivirkninger, gir ikke dataene grunnlag for bekymring for bruk av gentamicin i tråd med retningslinjens anbefalinger.

Den europeiske komitéen for resistensbestemmelse av bakterier (EUCAST) endret nylig doseringsanbefalingen til høyere doser aminoglykosider (6–7 mg/kg) utfra klinisk brytningspunkt og forventet klinisk effekt. Dette er ivarettatt i de norske retningslinjene. En bredt sammensatt ekspertgruppe har i samarbeid med Nasjonalt senter for antibiotikabruk i sykehus (NSAS) nylig utarbeidet en prosedyre for trygg bruk av aminoglykosider (20). I anbefalingen fremheves blant annet behov for tidlige konsentrasjonsmålinger hos utvalgte pasientgrupper, inkludert pasienter eldre enn 80 år.

Pasienter vil trygt kunne doseres med én dose aminoglykosid som del av et empirisk oppstartsregime ved alvorlige infeksjoner. Man bør likevel ha økt beredskap for bivirkninger, spesielt ved videreføring av systemisk aminoglykosidbehandling utover tre døgn.

Mortalitet

Det er gjennomført ett multisenter randomisert, kontrollert klinisk forsøk (RCT) de siste ti årene som sammenligner bruk av gentamicin eller tobramycin i kombinasjon med benzylpenicillin mot meropenem hos pasienter ($n=297$) med nøyotropen feber. Studien viste noe økt mortalitet i gruppen med kombinasjonsbehandling (3,4 % versus 0 %). Et mindretall pasienter hadde dokumentert bakteriemi (16 %), og ingen av dødsfallene var relatert til infeksjon med gramnegative stavbakterier (21).

I en metaanalyse fra 2019 så man på effekt av kombinasjonsbehandling med betalaktamantibiotikum og aminoglykosid dosert én gang daglig, versus betalaktamantibiotikum i monoterapi ved alvorlige infeksjoner. Man fant ingen forskjell i dødelighet relatert til bruk av aminoglykosider (22). Vi vurderer denne metaanalysen som særlig relevant for norske forhold, ettersom den kun inkluderte studier med aminoglykosid dosert én gang daglig.

Erfaringer fra skandinaviske land med tilsvarende resistensforhold og tilsvarende bruk av aminoglykosider er viktige. En retrospektiv observasjonsstudie av bakteriemier fra St. Olavs hospital i 2019 viste en signifikant redusert mortalitet ved bruk av empirisk antibiotikabehandling etter nasjonale retningslinjer, sammenlignet med avvikende antibiotikabehandling (23). De fleste indikasjoner tilsa kombinasjonsregime med smalspektret betalaktamantibiotikum og aminoglykosid (21). En svensk studie av samfunnservivet sepsis viste at pasienter som fikk én enkeltdose gentamicin sammen med et betalaktamantibiotikum ved innkomst, hadde signifikant lavere mortalitet enn gruppen som fikk betalaktamantibiotikum i monoterapi (24).

Bør fortsette med gentamicin

Det er gjort lite klinisk forskning av høy metodologisk kvalitet på bruk av aminoglykosider i kombinasjonsbehandling med smalspektret betalaktamantibiotika ved alvorlige infeksjoner. Vi har i vår litteraturgjennomgang ikke funnet dokumentert at et slikt regime har dårligere kliniske utfall sammenlignet med alternativene. Tvert imot tyder vår gjennomgang på at kombinasjonsregimet er trygt på befolkningsnivå (19), gir god dekning mot aktuelle mikrober (13, 24) og er mindre resistensdrivende sammenlignet med relevante alternativ.

LITTERATUR

1. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for antibiotika i sykehus. <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus> Lest 3.1.2024.
2. Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S et al. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014: CD003344. [PubMed][CrossRef]
3. Sæterdal I, Holte HH, Harboe I et al. Effect of Using Aminoglycosides for Treatment of Sepsis. https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2015/rapport_2015_3_aminoglycosider.pdf Lest 3.1.2024.
4. Carlsen S, Boel J, Jarløv JO et al. The effect of short-course gentamicin therapy on kidney function in patients with bacteraemia-a retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018; 37: 2307–12. [PubMed][CrossRef]
5. Cobussen M, de Kort JML, Dennert RM et al. No increased risk of acute kidney injury after a single dose of gentamicin in patients with sepsis. *Infect Dis (Lond)* 2016; 48: 274–80. [PubMed][CrossRef]
6. Lopez R, Rello J, Taccone FS et al. Aminoglycosides in Immunocompromised Critically Ill Patients With Bacterial Pneumonia and Septic Shock: A Post-Hoc Analysis of a Prospective Multicenter Multinational Cohort. *Shock* 2020; 54: 731–7. [PubMed][CrossRef]
7. Connolly LE, Riddle V, Cebrik D et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 2 Study of the Efficacy and Safety of Plazomicin Compared with Levofloxacin in the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection and Acute Pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62: e01989–17. [PubMed][CrossRef]
8. McKinnell JA, Dwyer JP, Talbot GH et al. Plazomicin for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *N Engl J Med* 2019; 380: 791–3. [PubMed][CrossRef]
9. Wagenlehner FME, Cloutier DJ, Komirenko AS et al. Once-Daily Plazomicin for Complicated Urinary Tract Infections. *N Engl J Med* 2019; 380: 729–40. [PubMed]

[CrossRef]

10. Ferrer R, Artigas A, Suarez D et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 861–6. [PubMed][CrossRef]
11. Kalil AC, Johnson DW, Lisco SJ et al. Early Goal-Directed Therapy for Sepsis: A Novel Solution for Discordant Survival Outcomes in Clinical Trials. *Crit Care Med* 2017; 45: 607–14. [PubMed][CrossRef]
12. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med* 2017; 376: 2235–44. [PubMed][CrossRef]
13. NIPH. NORM/NORM-VET 2021. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. <https://www.fhi.no/en/publ/2022/norm-og-norm-vet-usage-of-antimicrobial-agents-and-occurrence-of-antimicrob/> Lest 3.1.2024.
14. Deelen JWT, Rottier WC, Buiting AGM et al. Short-course aminoglycosides as adjunctive empirical therapy in patients with Gram-negative bloodstream infection, a cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27: 269–75. [PubMed][CrossRef]
15. Craig WA. Optimizing aminoglycoside use. *Crit Care Clin* 2011; 27: 107–21. [PubMed][CrossRef]
16. Barbosa TM, Levy SB. The impact of antibiotic use on resistance development and persistence. *Drug Resist Updat* 2000; 3: 303–11. [PubMed][CrossRef]
17. Helse- og omsorgsdepartementet. Handlingsplan mot antibiotikaresistens i helsetjenesten. <https://www.regjeringen.no/contentassets/915655269bc04a47928f917e4b25f5/handlingsplan-antibiotikaresistens.pdf> Lest 3.1.2024.
18. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC country visit to Norway to discuss antimicrobial issues 12-16 March 2018. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/antimicrobial-resistance-country-visit-norway.pdf> Lest 3.1.2024.
19. Ritchie ND, Irvine SC, Helps A et al. Restrictive antibiotic stewardship associated with reduced hospital mortality in gram-negative infection. *QJM* 2017; 110: 155–61. [PubMed]
20. Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten. Prosedyre: Aminoglykosider til voksne. <https://www.antibiotika.no/aminoglykosider/> Lest 3.1.2024.
21. Torfoss D, Fladhagen T, Holte H et al. Benzylpenicillin plus an aminoglycoside versus meropenem in neutropenic lymphoma and leukaemia patients with a suspected bacterial infection: a randomized, controlled trial. *Clin Microbiol Infect* 2017; 23: 179–87. [PubMed][CrossRef]
22. Heffernan AJ, Sime FB, Sun J et al. β -lactam antibiotic versus combined β -lactam antibiotics and single daily dosing regimens of aminoglycosides for treating serious infections: A meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55: 105839. [PubMed][CrossRef]
23. Grøv K, Håland E, Waagsbø B et al. Empirical antimicrobial therapy for bloodstream infections not compliant with guideline was associated with discordant therapy, which predicted poorer outcome even in a low resistance environment. *Infect Dis (Lond)* 2022; 54: 833–45. [PubMed][CrossRef]
24. Liljedahl Prytz K, Prag M, Fredlund H et al. Antibiotic treatment with one single dose of gentamicin at admittance in addition to a β -lactam antibiotic in the treatment of community-acquired bloodstream infection with sepsis. *PLoS One* 2020; 15: e0236864. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 26. februar 2024. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.23.0659
Mottatt 2.10.2023, første revisjon innsendt 7.12.2023, godkjent 3.1.2024.
© Tidsskrift for Den norske legeforening 2024. Lastet ned fra tidsskriftet.no 27. juli 2024.