
Dosera antibiotika rätt

ASKO JÄRVINEN

Verkan av olika antibiotika kan indelas i två olika kategorier. Penicilliner, cefalosporiner och andra betalaktamer tillhör en kategori där den antimikrobiella verkan är tidsberoende. De är beroende av att läkemedelskoncentrationen största delen av doseringsintervallet ligger ovanför tröskeln för bakteriernas förökning. Dosering alltför sällan, som två gånger om dagen vid oral terapi med betalaktamer, äventyrar vårdresultatet och utgör ett hot om utbredd resistens.

Däremot är aminoglykosider och fluorokinoloner effektivast vid höga koncentrationer och de representerar koncentrationsberoende verkan. De borde ges i höga doser men mera sällan. Även justering av dosen skiljer sig mellan dessa två grupper. Dosen av betalaktamer borde minskas utan att dosintervallet förändras, medan dosintervallet för koncentrationsberoende antibiotika borde vara föremål för justering. För att man skall kunna undvika resistens, borde antibiotika alltid ges i tillräckligt hög dos och tillräckligt ofta. Låga doser kan endast locka fram resistent bakterier och borde undvikas.

Inledning

Användningen av antibiotika skiljer sig från all annan läkemedelsterapi eftersom det egentliga målet inte är patienten utan bakterien. Patienten fungerar bara som ett slagfält för bakterien, det egna immunförsvaret och antibiotika. I motsats till vad som är fallet vid annan läkemedelsterapi strävar man efter att minimera effekten av antibiotika på människan och samtidigt maximera läkemedlets effekt på bakterien. All användning av antibiotika leder till att människans egen bakterieflora förändras och medför dessutom en risk för att resistent bakteriestammar utvecklas. De resistent bakteriestammarna kan bilda ett hot mot patienten själv eller andra människor – mot patienten i sängen bredvid eller mot okända människor. Vid all användning av antibiotika måste man därför väga de positiva effekterna för den enskilda patienten

mot riskerna för henne och för samhället. Alla dessa synpunkter framhålls med varierande betoning i den allmänna diskussionen om användningen av antibiotika.

Det är tämligen väl dokumenterat att problemen med antibiotikaresistens är större ju mera antibiotika man använder i samhället (1). Indikationerna för antibiotikabehandling måste därför alltid övervägas noga. Sedan beslutet om ordination av antibiotika väl har tagits, kan man med sitt val och doseringen av antibiotika inverka både på dess effekt och på hur resistensutvecklingen påverkas. Man borde sträva efter att välja det effektivaste läkemedlet för den verifierade eller antagna bakterien som orsakat patientens infektion.

Maxwell Finland, som var opinionsledare inom området för infektionssjukdomar, har framhållit att "man vet allt annat om antibiotika än hur mycket som skall ges" (2). Vår kunskap om relationen mellan dos och verkningsmekanismer hos olika antibiotika har fördjupats under de senaste åren. Rätt doserade antibiotika kan både säkerställa det bästa tillfrisknandet för patienterna och minimera riskerna för resistensutveckling. Nya antibakteriella läkemedel kommer numera till användning mycket sällan, och alla nya läkemedel har varit betydligt dyrare. Genom att använda de gamla läkemedlen så effektivt

FÖRFATTAREN

Docent **Asko Järvinen** är avdelningsöverläkare vid HUCS, invärtesmedicin, Kliniken för infektionssjukdomar.

Tabell I.
Tidsberoende antimikrobiell verkan.

Antimikrobiella läkemedelsklasser

Alla betalaktamer inklusive
Pencilliner samt aminopenicilliner,
cefalosporiner, karbapenemer

**Den antimikrobiella verkan beror på hur länge
läkemedelskoncentrationen överstiger tröskel-
värdet mellan doserna**

Betydelse

Doseras ofta, betalaktamer oralt
minst tre gånger om dagen
Långsam infusion effektivare än
snabb infusion eller bolus
Konstant infusion effektivast

Dosjusteringar

Minska/höja dosen – doserings-
intervallet oförändrat

som möjligt säkerställer vi inte bara deras användbarhet även i framtiden utan kan också dra ekonomisk nytta av dem.

Hur fungerar antibiotika?

Effekten av antibiotika har beskrivits som baktericid eller bakteriostatisk. Baktericida antibiotika har en direkt dödande effekt på bakterien medan de bakteriostatiska medlen hjälper immunsvaret genom att förhindra bakteriens tillväxt. Dessa begrepp härstammar från bakterieodlingar och deras kliniska konsekvenser är inte kända. Vid valet av antibiotikum brukar man i regel inte beakta huruvida den har bakteriostatisk eller baktericid effekt. Endast när patientens eget immunförsvar är försatt ur spel, till exempel p.g.a. neutropeni orsakad av cytostatika, eller när infektionen finns i blodomloppet, som vid endokardit, kan det vara bäst att välja ett antibiotikum med baktericid verkan. Kombinationer av baktericida och bakteriostatiska läkemedel har också undvikits trots att det i praktiken knappast någonsin har någon större betydelse.

Antimikrobiell verkan är ett samspel mellan antibiotikakoncentrationen och bakteriens

känslighet för antibiotika (3). MIC-värdet (minsta inhiberande koncentrationen) mäter bakteriens känslighet för läkemedlet, och den stiger när känsligheten försämras. Mindre känsliga bakterier kräver alltså högre koncentrationer av antibiotika. MIC-värdet mäts med jämn antibiotikakoncentration på odlingsplatta. I praktiken varierar antibiotikakoncentrationen mycket i blodet under doseringsintervallet och ännu mer mellan de olika vävnaderna. Vi har lärt oss att samspelet mellan antibiotikakoncentrationen och MIC-värdet kan löpa på två olika sätt. Mycket viktigare än indelningen i baktericida och bakteriostatiska antibiotika är indelningen i antibiotika med tidsberoende verkan och med koncentrationsberoende verkan. Den sistnämnda indelningen är till stor hjälp när man överväger hur ofta ett antibiotikum borde doseras och i hur stora doser.

**Tidsberoende antimikrobiell verkan
– tillräckligt frekvent dosering**

Den viktigaste kategorin av antibiotika både i öppenvården och på sjukhusen är betalaktamer. Till dem hör alla penicilliner inklusive amoxicillin, alla cefalosporiner samt de sjukhusantibiotika som har det bredaste antibakteriella spektret, karbapenemer. Verkan av alla betalaktamantibiotika är beroende av att läkemedelskoncentrationen under största delen av doseringsintervallet ligger ovanför tröskeln för bakteriernas förökning (4). Betalaktamantibiotika har i allmänhet ingen verkan på bakterien sedan läkemedelskoncentrationen har sjunkit under den effektiva nivån. De saknar den s.k. postantibiotikaeffekten som vissa andra substanser har (se nedan). När betalaktamkoncentrationen har sjunkit under tröskeln, återhämtar sig bakterien snabbt och kan fortsätta sin förökning och även utveckla resistens. Verkan av dessa antibiotika kan jämföras med myggnät – verkan uteblir om nätet avlägsnas för en stund. Likaså måste man försäkra sig om att det tillräckligt länge finns adekvat antibiotikakoncentration på det område där infektionen förekommer.

I praktiken bör koncentrationen av ett betalaktamantibiotikum i blodet överstiga MIC-värdet (minimal inhiberande koncentration) minst 40 procent av tiden mellan doserna för att betalaktamantibiotika överhuvudtaget skall ha effekt (5). För maximal verkan bör koncentrationen överstiga MIC-värdet under 60 procent av tiden mellan doserna. Denna

verkningsmekanism betyder i praktiken att alla betalaktamantibiotika måste doseras tillräckligt ofta (Tabell I). I och med att nästan alla dessa preparat även utsöndras snabbt ur kroppen, d.v.s. har en kort halveringstid för eliminationen, kan en högre dos inte ersätta administration alltför sällan (Tabell II). Större doser av betalaktamer ökar inte den antimikrobiella effekten eftersom den maximala bakteriedödande effekten och eradikeringen uppnås redan med en koncentration som överstiger MIC fyrfaldigt (6). Det är oroväckande att vi i Finland i allt högre grad har övergått till att skriva ut penicilliner och cefalosporiner i två större dagliga doser i stället för tre eller flera dagliga doser. För att kunna ge amoxicillin två gånger om dagen har man i USA utvecklat en tablett som frigör läkemedlet långsammare och på det sättet upprätthåller högre amoxicillinkoncentrationer längre.

Vid dosjusteringar av betalaktamer borde i första hand läkemedelsdosen minskas och doseringsintervallet förbli oförändrat. Ett undantag från detta är svår njursvikt eftersom elimineringen av betalaktamer då sker mycket långsammare än vanligt. Om betalaktamer ges som infusion borde infusionstiden inte påskyndas genom att en långsam infusion kan förbättra läkemedlets effekt. Även kontinuerlig infusion av betalaktamer har föreslagits (4). Långsam infusion kan i praktiken ha betydelse när de används mot mindre känsliga bakterier eller bakterier med stark tendens till resistens under behandlingen. Detta kunde tillämpas oftare i synnerhet på intensivvårdsavdelningar där infusioner ges kontrollerat med hjälp av en infusionspump och där resistensproblemen oftast är mest uppenbara. Även de mest effektiva sjukhusantibiotika, som karbapenemer, tycks gynnas av långsam infusion (7). Vid HNS har vi medvetet gått in för att utbilda alla nya sjukskötare att justera infusionshastigheten rätt för olika antibiotika.

Koncentrationsberoende antimikrobiell verkan – en tillräckligt hög dos

Vissa antibiotika har en ökad antibakteriell verkan ju högre läkemedelskoncentrationen blir (2). Med höga maximala antibiotikakoncentrationer över MIC-värdet kan man även säkrare eradikera bakterien. Till denna grupp av antibiotika hör aminoglykosider, fluorokinoloner och metronidazol. Den antimikrobiella effekten ökar ända upp till koncentrationer

som ligger 10–12 gånger högre än MIC. Efter en hög dos av dessa läkemedel kan man tryggt ha en paus i doseringen, eftersom dessa substanser förhindrar bakterieökning även efter det att läkemedelskoncentrationen har sjunkit under den nivå som inhiberar bakterietillväxten. Denna effekt kallas postantibiotisk effekt, och dess längd beror både på läkemedlet och på arten av antibiotika (8). Verkan av dessa antibiotika kan jämföras med en flugsmälla som inte har någon nämnvärd effekt om man slår för svagt. Endast ett tillräckligt kraftigt slag eller tillräckligt hög antibiotikakoncentration kan ha effekt.

I praktiken borde höga doser av dessa substanser tillföras, medan doseringen kan ske mera sällan. Av aminoglykosider har vi redan länge gett en högre dos om dagen (4–5 mg/kg) i stället för tre mindre doser (1 mg/kg) (9). Med högre doser aminoglykosider och mindre frekvent dosering har man kunnat få en ökad antimikrobiell effekt och samtidigt minska biverkningar, som toxicitet mot njurar och inneröra (10). Fluorokinoloner, med undantag av ciprofloxacin, ges oftast som en daglig dos. Metronidazol måste ges i mindre doser eftersom dess akuta toxicitet förhindrar stora engångsdoser. Detta är lätt att komma ihåg när man vet att metronidazol ursprungligen var avsett som cytostatikum.

Behöver man justera doseringen av dessa läkemedel, är det bäst att förlänga doseringsintervallet och låta engångsdosen förbli oförändrad. Dosjusteringen är alltså motsatt mot tillförseln av betalaktamer (Tabell III). Genom att minska dosen av en aminoglykosid äventyrar man den antibakteriella effekten. Därför borde dosjusteringen ske genom ett förlängt dosintervall till 36 eller 48 timmar.

Infusionen av dessa läkemedel borde snarare vara snabbare än mer utdragen. Mycket hastig infusion förhindras dock av den akuta toxiciteten av dessa substanser, och därför rekommenderas oftast en infusion över 30–60 minuter. Övervakad och utdragen infusion bör undvikas eftersom det kan minska den antimikrobiella effekten.

Tidsberoende antimikrobiell verkan med möjlighet till mindre frekvent dosering

Vissa antibiotika har närmast en tidsberoende effekt, men de har också en tämligen lång postantibiotisk effekt (4). Detta betyder att de kan doseras med längre intervaller än antibiotika som har en strikt tidsberoende

Tid (timmar)	Läkemedelsmängden i kroppen	Läkemedelskoncentrationen i blodet	
		500 mg	1 g
1	100 %	10	20
2	50 %	5	10
3	25 %	2,5	5
4	12,5 %	1,25	2,5
5	6,125 %	0,6125	1,25
6	3,06 %	0,3	0,6125
7	1,5 %	0,15	0,3
8	0,75 %	0,075	0,15
9	0,32 %	0,032	0,075
10	0,15 %	0,016	0,032
11	0,07 %	0,008	0,016
12	0,035 %	0,004	0,008

Tabell II.

Ett schematiskt exempel på hur en fördubblad dos av betalaktamantibiotika inte leder till att läkemedelskoncentrationer förblir högre nämnvärt under längre tid. I följande exempel som följer närmast amoxicillinets farmakokinetik nås samma koncentration bara en timme längre med fördubblad dos. I detta exempel har man använt 1 timme som halveringstid för utsöndringen vilket motsvarar elimination av de flesta betalaktamantibiotika.

verkan. Om läkemedlet ges alltför sällan minskar dock den antimikrobiella effekten. Till denna grupp hör vankomycin, klindamycin och många nyare antibiotika som har en längre halveringstid. Sådana läkemedel är makrolider, tetracykliner, telitromycin och linezolid (4, 11).

Även om det viktigaste med dessa läkemedel med avseende på den kliniska effekten är att säkerställa en tillräckligt hög daglig dos, har de vissa egenskaper som mer liknar läkemedel med tidsberoende verkan. För att säkerställa effekten av exempelvis vankomycin rekommenderas att dess minimikoncentration överstiger 5 mg/l. För att undvika toxicitet bör vankomycinets minimikoncentration ändå inte överstiga 15 mg/l. Klaritromycin kan doseras endast en gång dagligen i stället för de normala två dagliga doserna om läkemedlet tillförs i form av en tablett som frigör läkemedlet långsamt.

Doseringen av antibiotika och antimikrobiell läkemedelsresistens

Syftet med den rätta doseringen är att säkerställa bästa möjliga effekt (12). I synnerhet kan detta ha betydelse när det gäller bakterier vilkas antimikrobiella känslighet

redan är nedsatt för det antibiotikum som har tillförts men ändå inte helt har förlorat sin effekt mot dessa bakterier. Det finns även data som visar att rätt dosering kan hjälpa till att förebygga uppkomsten av antimikrobiell resistens (1, 13, 14). Varje infektion består av en samling bakterier med både mer och mindre känsliga bakteriestammar. Den känsliga bakteriepopulationen dör hastigt efter att antibiotikabehandlingen har inletts. Då får de mindre känsliga bakteriestammarna en tillväxtfördel, och även stammar med bara lite nedsatt antibiotikakänslighet kan snabbt föröka sig (14). Antibiotikumet har då genom selektion tagit fram en mera svårbekämpad bakteriepopulation, resistensen är ett faktum. Detta sker lätt om antibiotikumeffekten (dvs. dosen) är tillräcklig för att kontrollera bara den känsliga delen av bakteriepopulationen; mindre frekvent dosering av betalaktamer har visat sig ge en likadan tillväxtförmån såväl för resistent pneumokocker som för pneumokocker med nedsatt penicillinkänslighet (15, 16). Trenden i Finland i dag med betalaktamtillförsel endast två gånger om dagen visar klart på denna risk. Risken att vi odlar fram och påskyndar spridning av mindre penicillinkänsliga pneumokocker genom att dosera penicillin, amoxicillin och cefalosporiner med

två dagliga doser är uppenbar. Som tecken på detta har andelen pneumokocker med nedsatt penicillinkänslighet redan ökat proportionellt (17). Ett varnande exempel kommer från Island där resistenta pneumokocker genom klonal spridning på några år tog över mer än 20 procent av alla pneumokocker (18). Om detta hände här, skulle vi äventyra de bästa och förmånligaste antibiotika som finns mot luftvägsinfektioner. Tillförsel av betalaktam alltför sällan kan redan nu leda till behandling som misslyckas. Enligt en studie stod alltför låg eller sällan tillförd dos bakom alla blodförgiftningar orsakade av pneumokocker som motstod antibiotikabehandling (19).

Även den bäst uträknade dos kan vara för liten när en infektion är lokaliserad så att antibiotika inte når fram. Antibiotikakonzentrationen i plasma motsvarar väl koncentrationen i den extracellulära vätskan. Antibiotika penetrerar mycket sämre genom bölder, empyem och vätskehålor, som inneröra, pleuravätska eller ledvätska, och antibiotikakonzentrationen kan vara mycket lägre där. Då gäller det att om möjligt försöka avlägsna varet och ännu noggrannare överväga mer frekvent tillförsel eller de största möjliga doserna av antibiotika. Selektion av resistens via mutationer inträffar oftast vid alltför låga antibiotikadoser, vid infektioner dit antibiotika når dåligt fram och vid långa kurer (1).

Hur långa kurer?

Om den rätta doseringen har varit oklar, är det ännu oklarare hur långa antibiotikakurerna borde vara (20). Läkemedelsföretagen har i sina läkemedelsstudier använt kortare kurer vid luftvägsinfektioner än vi är vana vid med nya fluorokinoloner och telitromycin. En fem dagars kur vid akut försämrad kronisk bronkit eller en sju dagars kur vid pneumoni har varit lika effektiva som traditionella 7–10 dagars kurer. Detta beror knappast enbart på bättre effekt av de nya dyra medicinerna, men det är oklart i vilken mån dessa resultat kan tillämpas för andra antibiotika. Ju längre kurer som ordineras, desto längre utsätts den normala bakteriefloran för antibiotika, och de resistenta bakteriestammarna i floran ökar. Med långa kurer bereds då rum både för den sällsynta nyuppkomna resistensen och för resistenta bakteriestammar som redan finns i samhället. Detta är den vanligaste formen av resistensspridning, och den motverkas effektivast med noggrann sjukhushygien. Man

Tabell III. Koncentrationsberoende antimikrobiell verkan

Antimikrobiella läkemedelsklasser

Aminglykosider
Fluorokinoloner
Metronidazol

Den antimikrobiella effekten beror på maximal läkemedelskoncentration

Betydelse

Tillförs i höga doser
Kan ges mera sällan
Snabb infusion teoretiskt sett
effektivast, p.g.a. toxicitet bör infusionen ges i över 30–60 minuter
Konstant eller mycket lång infusion borde undvikas

Dosjusteringar

Förläng doseringsintervallet
– dosen oförändrad

kan tänka sig att i synnerhet de resistenta gramnegativa bakterierna som ESBL-stammarna kan spridas på det sättet (se Kanerva i detta nummer).

I optimala fall förstörs alla de bakterier som ligger bakom infektionen, förhindrar resistensutveckling bland dem och rubbar samtidigt den normala bakteriefloran så litet som möjligt. Låga läkemedelskoncentrationer har i allmänhet förknippats med resistensutveckling. Detta betyder att all antibiotika borde ges i doser som kan tänkas vara effektiva. Låga doser som har använts vid förebyggande vård, t.ex. mot urinvägsinfektioner eller mot akne, borde undvikas eftersom de i längden enbart resulterar i resistenta bakteriestammar (14). När antibiotika tillförs, bör dosen vara tillräcklig och dosintervallen tillräckligt frekventa. Vid en svår infektion kan det vara bäst att fortsätta den antibakteriella behandlingen längre, medan kurens längd vid lätta infektioner antagligen kunde förkortas. Så länge vi inte har klart definierad längd på kurer mot olika infektioner är den erfarna läkarens känsla bättre än förpackningsstorleken då längden på kuren bestäms.

Vem av oss har inte någon gång glömt att ta sin dos av ett antibiotikum? Då är det

oftast bättre att upphöra med antibiotikabehandlingen än att fortsätta med nya avbrott. Kanske det i antibiotikaförpackningen i stället för uppmaningen att ta kuren till slut borde stå ”Ta läkemedlet som ordinerat. Om du glömmer att ta dina tabletter, ska du inte fortsätta kuren.”

Docent Asko Järvinen
HUCS, Kliniken för infektionssjukdomar
PB 348
00029 HNS
asko.jarvinen@hus.fi

Referenser

- 1 Livermore DM. Minimising antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 2005;5:450–459.
- 2 DeRyke CA, Lee SY, Kuti JL, Nicolau DP. Optimising dosing strategies of antibacterials utilising pharmacodynamic principles. Impact on the development of resistance. *Drugs* 2006;6:1–14.
- 3 Amsden GW, Duran JM. Interpretation of antibacterial susceptibility reports. In vitro versus clinical break-points. *Drugs* 2001;61:163–166.
- 4 Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:479–501.
- 5 Craig WA. Does the dose matter? *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl 3):233–237.
- 6 McKinnon PS, Davis SL. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of bacterial infectious diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:271–288.
- 7 Kuti JL, Dandekar PK, Nightingale CH, Nicolau DP. Use of Monte Carlo simulation to design an optimized pharmacodynamic dosing strategy for meropenem. *J Clin Pharmacol* 2003;43:1116–1123.
- 8 Craig WA. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26:1–12.
- 9 Järvinen A. Aminoglykosidien käyttö. *Duodecim* 1998;114:563–570.
- 10 Turnridge J. Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:503–528.
- 11 Maglio D, Nicolau DP, Nightingale CH. Impact of pharmacodynamics on dosing of macrolides, azalides, and ketolides. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:563–577.
- 12 Spanu T, Santangelo R, Andreotti F, Cascio GL, Vlaridi G, Fadda G. Antibiotic therapy for severe bacterial infections: correlation between the inhibitory quotient and outcome. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23:120–128.
- 13 Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, Hyatt JH, Cheng A, Ballow CH, Schentag JJ. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:521–527.
- 14 Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. *Nature Reviews* 2004;2:289–300.
- 15 Odenholt I, Gustafsson I, Löwdin E, Cars O. Suboptimal antibiotic dosage as a risk factor for selection of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: In vitro kinetic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:518–523.
- 16 Dahl Knudsen J, Odenholt I, Erlensdottir H, Gottfredsson M, Cars O, Fridmodt-Möller N, Espersen F, Kristinsson KG, Gudmundsson S. Selection of resistant *Streptococcus pneumoniae* during penicillin treatment in vitro and in three animal models. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2499–2506.
- 17 Rantala M, Hakonen A, Jalava A, Huovinen P, Paakkari P, Lyytikäinen O, Klemets P, Ruutu P. Pneumokokkien makrolidiresistenssi lisääntyy nopeasti. *Suomen Lääkäril* 2004;59:2265–2267.
- 18 Vihelmsson SE, Tomasz A, Kristinsson KG. Molecular evolution in a multidrug-resistant lineage of *Streptococcus pneumoniae*: emergence of strains belonging to the serotype 6B Icelandic clone that lost antibiotic resistance traits. *J Clin Microbiol* 2000;38:1375–1381.
- 19 Van Kerkhove D, Peetermans WE, Verbist L, Verhaegen J. Breakthrough pneumococcal bacteremia in patients treated with clarithromycin or oral lactams. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:691–696.
- 20 Lambert HP. Don't keep taking the tablets? *Lancet* 1999;354:943–945.