

Aminoglykosider til kritisk syge patienter

Klinikchef Lars Heslet, overlæge Michael Tvede & overlæge Jens Schierbeck
E-mail: LarsRH03631heslet@rh.dk

H:S Rigshospitalet, ITA 4131 og Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, og
Odense Universitetshospital, Anæstesiologisk-Intensiv Afdeling V

Det har længe været god latin at behandle alvorlige infektioner som sepsis med bredspektret empirisk antibiotika kombineret med aminoglykosider. Rationalet har været at opnå synergi og forebygge resistensudvikling. Kombinationen har også været dagens bud på kontrol af *Pseudomonas aeruginosa*-infektion. Op til 50-60% af patienter med septisk shock får i henhold til dette kombination af β -lactam og aminoglykosid (AG)-behandling [1]. I British Medical Journal er for nylig publiceret en metaanalyse, hvis formål det er at sammenligne β -lactam antibiotika som monoterapi med kombinationsterapi som β -lactam suppleret med aminoglykosid til svære infektioner. Ud over mortalitet, fokuseredes der på AG-induceret nefrotoksicitet. Undersøgelsen inkluderede ikke oplysninger om oto- og vestibulær toksicitet af AG. Alle de inkluderede undersøgelser var klinisk kontrollerede undersøgelser, og patienterne opfyldte kriterierne for sepsis uden neutropeni. I alt indgik der 7.586 patienter i 86 randomiserede undersøgelser i metaanalysen. Heraf var ca. alene 2.000 patienter i carbapenembehandling. Metaanalysens væsesentligste resultat var, at mortaliteten af monoterapi og kombinationsterapien med AG var den samme. Der var således ingen fordel ved at kombinere β -lactam-antibiotika og AG, med henblik på sepsis, gramnegative infektioner, udvikling af resistens eller bedre kontrol af *Pseudomonas aeruginosa*-infektioner. Det eneste klinisk betydende fund var nefrotoksicitet, der forekom signifikant hyppigere i kombinationsterapien med AG. Forfatternes konklusion er, at aminoglykosidbehandling af sepsis patienter bør ophøre, netop fordi AG ikke påvirker mortaliteten, men tværtimod øger risikoen for betydelige bivirkninger i form af nefrotoksicitet.

Kommentar

Det er nu etableret evidensbaseret praksis for, at svære infektioner som sepsis skal behandles tidligt med fuldt dækkende antibiotika. Sekundær revision af det antibakterielle spektrum reducerer ikke mortaliteten. Derfor er det vigtigt i den empiriske behandling, at den startes tidligt og er bredspektret. Spørgsmålet er så her: Hvilke antibiotika skal der vælges?

I en repræsentativ dansk spørgeskemaundersøgelse af brugsmønstret af aminoglykosider på intensivafdelinger blev

AG anvendt på 91% af afdelingerne på indikationen sepsis [2]. Undersøgelsen omhandlede ikke AG-bivirkninger, og de blev heller ikke diskuteret. Rationalet for fortsat at lade AG indgå i antibiotikabehandlingen hos kritisk syge patienter var, at de betragtes som effektive, prisbillige, bakteriocide, med koncentrationsafhængig postantibiotisk effekt, med en synergistisk effekt i kombination med β -lactam-antibiotika. Artiklen fremhæver også, at AG forebygger resistensudvikling. I stedet for at forholde sig kritisk til AG's veldokumenterede nefrotoksicitet, konkluderes det, at dosismodifikation og udarbejdelse af retningslinjer for dosering er væsentlige. Den velkendte »en gang daglig dosering«, som har været den ukritiske anbefaling ved AG-behandling ved sepsis [3] forebygger nu ikke nødvendigvis renal dysfunktion [4]. Det er i og for sig ejendommeligt, at der i det nævnte omfang fortsat ukritisk anvendes AG til kritisk syge patienter, på trods af at AG ikke penetrerer til abscesser, ikke virker i acidotisk eller hypoksisk miljø og at AG nefrotoksicitet potenseres af gramnegative infektioner og brug af loopdiuretika. Alt sammen faktorer, der uundgåeligt er involveret i behandling af de fleste kritisk syge patienter. Lægemedelinduceret nefrotoksicitet og renal dysfunktion øger i sig selv mortaliteten. Derfor kan det i virkeligheden undre, at der ikke er øget mortalitet i AG-kombinationsgruppen [1].

Konklusion

Den meget hyppige anvendelse af AG som supplement til β -lactam-terapi af sepsis i Danmark bør ophøre. AG har ingen plads i moderne behandling af kritisk syge patienter. Dette synspunkt understøttes ikke bare af den nævnte analyse, men også af en række andre undersøgelser og *statements* i fokusartikler om antibiotikabehandling af sepsis og septisk shock.

Empirisk antiseptiseterapi påbegyndes tidligt, allerede inden der foreligger dyrkningssvar. Hvis man ønsker at sikre sig tilstrækkelig bredspektret og fuldt dækkende antibiotikaterapi, er kombinationsbehandling med aminoglykosider hos den kritisk syge patient et obsolet og et dårligt valg, uanset hvordan det måtte doseres.

Litteratur

1. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K et al. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004;328:668. Epub 2004 Mar 02.
2. Thorvaldsen M, Cristrup LL, Bonde J. Anvendelse af aminoglykosider på danske intensivafdelinger. *Ugeskr Læger* 2004;166:2246-50.
3. Hansen M, Cristrup LL, Jarlov JO et al. Gentamicin dosing in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:734-40.
4. Munckhof WJ, Grayson ML, Turnidge JD. A meta-analysis of studies on the safety and efficacy of aminoglycosides given either once daily or as divided doses. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:645-63.