



Arbeidsgruppen for
antibiotikaspørsmål og metoder
for resistensbestemmelse (AFA)

AFA's forslag til rapportering av peroral amoksisillin og amoksisillin-klavulansyre for *Enterobacterales*

Ansvarlig: Karianne Wiger Gammelsrud (UXRIWI@ous-hf.no)

Dato: 14.10.24

Bakgrunn

Etter en grundig litteraturgjennomgang i EUCAST ble det fra 2023 innført nye brytningspunkter for peroral behandling med amoksisillin og amoksisillin-klavulansyre (amoksi-klav) av infeksjoner forårsaket av *Enterobacterales*. "I motsetning til tidligere år kan man nå rapportere følsomhet for komplisert eller øvre urinveisinfeksjon (UVI), forutsatt økt eksponering, altså i I-kategorien (såkalt «villtype-I»). Dette har vært utfordrende og medført endringer i hvordan AFA nå anbefaler at følsomheten for disse midlene bør rapporteres. AFAs anbefalinger må tilpasses de ulike LIS, men vi håper det likevel kan være til nytte.

Nyttige dokumenter

- **EUCAST brytningspunktstabell**
[eucast: Clinical breakpoints and dosing of antibiotics](#)
- **NordicAST brytningspunktstabell**
[Brytpunktstabeller \(nordicast.org\)](#)
- **EUCAST guidance document vedrørende aminopenicilliner**
[Aminopenicillins EUCAST guidance note 20230113_error_corrected.pdf](#)



Nytt i brytningspunkttabellen f.o.m. 2023 (EUCAST v 13.0, NordicAST v 13.0)

Det skilles mellom:

1) Ukomplisert UVI

- a. S og R brytningspunkt for både amoksisillin og amoksi-klav

2) Infeksjoner utgående fra urinveiene (inkl. øvre UVI og peroral etterbehandling)

- a. I («villtype-I») og R brytningspunkt
- b. Amoksi-klav har i tillegg ulikt R-brytningspunkt enn for ukomplisert UVI, samt en ATU (markert i gult tabellen nedenfor):

Penicillins	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)			Kommentarer
	S ≤	R >	AT U		S ≥	R <	ATU	
Amoxicillin-clavulanic acid p.o. (infections originating from the urinary tract) <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (except <i>K. aerogenes</i>), <i>Raoultella</i> spp. and <i>P. mirabilis</i>	0.00 1	8		20-10	50	19	19-20	Villtypen kategoriseres som "I – Følsom, økt eksponering", se tabell "Dosering". Se bort fra tynn innvekst i form av en indre sone som kan forekomme med visse batcher av Mueller-Hinton agar. MIC-bestemmelse utføres med fast konsentrasjon av klavulansyre (2 mg/L).
Amoxicillin-clavulanic acid p.o. (uncomplicated UTI only) <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (except <i>K. aerogenes</i>), <i>Raoultella</i> spp. and <i>P. mirabilis</i>	32	32		20-10	16	16		Se bort fra tynn innvekst i form av en indre sone som kan forekomme med visse batcher av Mueller-Hinton agar. MIC-bestemmelse utføres med fast konsentrasjon av klavulansyre (2 mg/L).

3) Andre infeksjoner (dvs. utenom urinveiene)

- a. [] («Brackets») - dvs. at man kan gi ut R, men ikke S eller I (se EUCAST guidance document: [Breakpoints in brackets.pdf \(eucast.org\)](https://www.eucast.org/antimicrobials/methods/breakpoints_in_brackets.pdf))

Utfordringer

For å fremme riktig bruk av perorale aminopenicilliner ved UVI, er det essensielt at kliniker må ha kjennskap til at anbefalt dosering varierer med den kliniske tilstanden. Det er p.t. store utfordringer knyttet til formidling av korrekt dosering for de ulike kliniske tilstandene, og rapportering vil ofte kompliseres med lange kommentarer dersom det skal tas hensyn til alle forbehold. Problemet er særlig aktuelt for prøver fra allmennpraksis, der norsk laboratoriekodeverks (NLK) standardiserte antibiotikavn forhindrer den åpenbare løsningen med å legge klinisk forutsetning til bruk av antibiotika (f.eks. «Amoksisillin for ukomplisert UVI»).

Dessverre mangler laboratoriene ofte relevante kliniske opplysninger for å kunne benytte seg av riktige brytningspunkter og gi informasjon om korrekt dosering. For pasientens sikkerhet kan laboratoriene derfor bli tvunget til å sikre tilstrekkelig høy dosering ved å forutsette at alle tilstander er komplisert UVI.

Erfaringsmessig benyttes aminopenicilliner også som «peroral hale» i etterbehandling av infeksjoner både i og utenfor urinveiene. Klinisk dokumentasjon av denne typen behandling er mangelfull, og de kliniske brytningspunktene er heller ikke tilpasset bruk ved infeksjonsfokus utenfor urinveiene. Det



mangler også anbefalinger for hvordan følsomhet av «peroral hale» behandling skal vurderes og rapporteres.

Definisjonene som ligger til grunn for de ulike brytningspunktene og doseringsregimene er heller ikke ukontroversielt. I en norsk kontekst er det ikke et innlysende svar på om en mann kan ha en ukomplisert cystitt. Vår terapitradisjon åpner for eksempel for bruk av trimetoprim hos menn. I tillegg benyttes ikke samme definisjoner for UVI hos barn. Derfor har AFA utformet en egen tilnærming for rapportering av prøvesvar ved UVI hos barn <12 år.

Kort oppsummert:

- Pt. tillater nasjonalt kodeverk kun rapportering av antibiotika som po eller iv, men ikke knyttet til infeksjonsfokus.
- Kliniske opplysninger mangler ofte.
- Det er få studier som har undersøkt effekt av peroral hale etter iv antibiotikabehandling.
- Kortfattede, presise og forståelige ledsagende kommentarer kan være vanskelig å få til.
- Barn <12 år behandles som egen gruppe.
- Det er to hovedvalg når vi får følsomhet (S):
 - 1) Svare ut middelet som ved ukomplisert UVI (S) med fast ledsagende kommentar om forutsetning av høy dosering dersom komplisert/øvre UVI
 - 2) Svare ut middelet som ved komplisert UVI (I) med fast ledsagende kommentar om normaldosering for ukomplisert/nedre UVI



AFA's forslag til rapportering

Dersom isolatet er resistent for amoksicillin, svares det ut som «R». Dersom amoksicillin = R, vurder utsvaring av amoksi-klav.

For alle rapporteringsalternativer nedenfor gjelder brytningspunktene for følgende arter:

Amoksicillin: kun *E. coli* og *P. mirabilis*

Amoksi-klav: kun *E. coli*, *Klebsiella* spp. (unntatt *K. aerogenes*), *Raoultella* spp. og *P. mirabilis*

FOKUS I URINVEIENE

Fordi mange klinikere fortsatt er usikre på betydningen av «I» og derfor unngår disse som førstevalg, anbefaler AFA å alltid svare ut som ved ukomplisert UVI/nedre UVI med fast kommentar om økt dosering for øvre UVI. Dette for å prøve å forhindre unødvendig bruk av mer bredspektrede midler. For å unngå behov for retesting ved ATU (19-20 mm), foreslår AFA å være pragmatisk ved å håndtere isolater med ATU for amoksi-klav som følsomme kun ved ukomplisert/nedre UVI. Det vil være ulike svarmuligheter for amoksi-klav som er S i henhold til ukomplisert UVI (se nedenfor). Dette gjelder selvsagt kun dersom ampicillin/amoksicillin er R.

Amoksicillin (bp. gjelder kun *E. coli* og *P. mirabilis*)

- Utledes fra Ampicillin ≤ 8 mg/L eller ≥ 14 mm: Svar ut som «S» i antibiogrammet med følgende ledsagende kommentar:
«Systemiske infeksjoner utgått fra urinveier (f.eks. pyelonefritt) krever høy dosering av amoksicillin peroralt (minimum 750 mg x3).»

Amoksi-klav (bp. gjelder kun *E. coli*, *Klebsiella* spp. (unntatt *K. aerogenes*), *Raoultella* spp. og *P. mirabilis*)

- Amoksi-klav ≤ 8 mg/L eller ≥ 21 mm: Svar ut som «S» i antibiogrammet med følgende ledsagende kommentar:
«Systemiske infeksjoner utgått fra urinveier (f.eks. pyelonefritt) krever høyeste dosering av amoksicillin-klavulansyre peroralt (500/125 mg x4).»
- Amoksi-klav = 16-20 mm: Svar ut som «S» i antibiogrammet med følgende ledsagende kommentar:
«Effekt av amoksicillin-klavulansyre peroralt kan kun forventes for ukomplisert/nedre UVI.»



Peroral hale

Forslag til kommentar for peroral hale (etterbehandling) etter iv behandling ved f.eks. urosepsis der resistensbestemmelse viser «S» for ukomplisert UVI:

- **«Amoksicillin kan benyttes som peroral etterbehandling. Dette forutsetter bruk av høydose (minimum 750 mg x 3).»**
- For ampicillin-resistente isolater med få perorale alternativer og følsomhet for amoksi-klav (amoksi-klav ≤ 8 mg/L eller ≥ 21 mm), kan følgende kommentar benyttes: **«Amoksicillin-klavulansyre kan benyttes som peroral etterbehandling. Dette forutsetter bruk av høydose (500/125 mg x4).»**

BARN <12 år

Febril UVI hos barn er vanlig, og flere kliniske studier viser at det er trygt å behandle med peroral amoksicillin, amoksicillin-klavulansyre eller cefaleksin gitt følsomhet (S som ved ukomplisert UVI). I samarbeid med Norsk barnelegeforening (NBF) har AFA derfor følgende forslag til rapportering for barn <12 år:

- 1) Amoksicillin og cefaleksin rapporteres alltid ut. I tillegg rapporteres amoksi-klav dersom amoksicillin er R. Dette er i tråd med AFA's anbefalte resistenspanel.
- 2) Følgende kommentar skal ledsage resistensrapporten:
«Peroral behandling med amoksicillin m/u klavulansyre eller cefaleksin er i Norge anbefalt som mulige behandlingsalternativer ved febril UVI / øvre UVI hos barn forutsatt høy dosering i henhold til nasjonale anbefalinger (NBFs pediatriveileder og KOBLE; www.koble.info).»



FOKUS UTENFOR URINVEIENE

Som hovedregel bør man ikke svare ut peroral amoksisillin med eller uten klavulansyre for andre infeksjoner enn de utgått fra urinveier. Dersom kliniker likevel ønsker utsvaring på annen indikasjon, kan resistente isolater uforbeholdent svares ut som «R», dette gjelder også amoksi-klav **16-20 mm**. Følsomme isolater kan ikke besvares «S» eller «I» i antibiogrammet, kun som en kommentar.

AFA foreslår å legge «se kommentar» inn i antibiogrammet med følgende kommentarer for hhv. amoksisillin (≤ 8 mg/L eller ≥ 14 mm) og amoksi-klav (≤ 8 mg/L eller ≥ 21 mm):

- «**Bruk av amoksisillin forutsetter høy dosering (minimum 750 mg x 3) i kombinasjon med annen aktiv behandling (kirurgisk infeksjonskontroll eller et annet virksomt antibiotikum). Mikroben er ikke resistent mot amoksisillin, men den kliniske effekten ved infeksjonsfokus utenfor urinveiene er dårlig dokumentert.**»
- «**Bruk av amoksisillin-klavulansyre forutsetter høy dosering (minimum 500/125 mg x4) i kombinasjon med annen aktiv behandling (kirurgisk infeksjonskontroll eller et annet virksomt antibiotikum). Mikroben er ikke resistent mot amoksisillin, men den kliniske effekten ved infeksjonsfokus utenfor urinveiene er dårlig dokumentert.**»

Peroral hale for hhv. amoksisillin (≤ 8 mg/L eller ≥ 14 mm) og amoksi-klav (≤ 8 mg/L eller ≥ 21 mm):

- «**Peroral etterbehandling med amoksisillin ved infeksjonsfokus utenfor urinveiene er dårlig dokumentert. Bruk må skje etter klinisk skjønn. Høy dosering anbefales (minimum 750 mg x3). Stammen har ikke ervervet resistens mot amoksisillin**»
- «**Peroral etterbehandling med amoksisillin-klavulansyre ved infeksjonsfokus utenfor urinveiene er dårlig dokumentert. Bruk må skje etter klinisk skjønn. Høyeste dosering anbefales (500/125 mg x4). Stammen har ikke ervervet resistens mot amoksisillin-klavulansyre**»