

# SIR-systemet för att beskriva bakteriers resistens ändras

»I« BETYDER NU »KÄNSLIG VID ÖKAD ANTIBIOTIKAEXPONERING«

I Sverige och utomlands har vi länge beskrivit bakterier som känsliga (S), intermediärt känsliga (I) och resistent (R) mot olika antibiotika. SIR-systemet [1, 2] är väl inarbetat, men medan betydelsen av S och R har varit klar och tydlig har betydelsen av I hela tiden varit mångtydig. Begreppet »intermediär« har innehållit både osäkerhet avseende medlets aktivitet och bestämmings korrekthet, och en oftast otydlig uppmaning att tillförsäkra patienten tillräckligt med antibiotika i infektionshärden (optimera dos och administrationsätt eller fysiologisk koncentration i till exempel urin). Av många har I-gruppen huvudsakligen uppfattats som en teknisk buffert för laboratoriets osäkerhet och ett sätt att undvika att dålig reproducerbarhet i resistensbestämning orsakar slumpvis variation mellan S och R [3].

Under mer än tre år har den europeiska referensgruppen för resistensbestämning av bakterier (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) arbetat för att hitta en mer pre-

**Christian G Giske,**



professor, överläkare, Karolinska institutet, Karolinska universitetssjukhuset; ordförande, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) • christian.giske@sl.se

**Håkan Hanberger,**



professor, överläkare, Universitetssjukhuset Linköping; ordförande, Referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF)

**Gunnar Kahlmeter,**



professor, överläkare, Central-lasarettet Växjö; tidigare ordförande, EUCAST, ledare för EUCAST Development Laboratory

cis definition och användning av I-gruppen. Syftet har varit att få läkare att inte bara betrakta I som en variant av R, utan att i stället stimulera till att i vissa fall även behandla när bakterien rapporteras som I i resistensbeskedet, men att då samtidigt beakta att exponeringen av bakterien för medlet ifråga måste säkerställas. EUCAST har efter tre publika konsultationer [3, 4] kommit fram till en ny definition som från den 1 januari 2019 implementeras internationellt, i Sverige genom Referensgruppen för antibiotikafrågor, RAF (Läkarsällskapet externa referensgrupp i antibiotikafrågor).

## Ny definition av I

I den nya definitionen är S och R oförändrade och I har fått behålla sin bokstav, men definitionen av I-kategorin är nu »susceptible, increased exposure«. På svenska är översättningen »känslig vid ökad exponering«. Begreppet exponering är än så länge inte så välkänt utanför farmakologis-

ka kretsar, men innebär att dosering eller administrationsätt ändras så att tillgången på antibiotika i infektionshärden ökar. Detta kan göras till exempel genom att dosen höjs, att dosintervallet minskas eller genom förlängd eller kontinuerlig infusion i stället för snabb intravenös administration. Alternativt så görs bedömningen att medlet ifråga naturligt koncentreras i den aktuella infektionshärden (gäller särskilt vid nedre urinvägsinfektion). Under senare år har studier av farmakokinetik och farmakodynamik visat att ett effektivt sätt att öka exponeringen av betalaktamantibiotika i infektionshärden är att övergå från bolusinjektion eller kort infusionstid till lång infusionstid – detta ger en större del av doseringsintervallet med koncentration över bakteriens minsta hämmande koncentration (MIC). De senare åren har allt fler farmakologiska laboratorier börjat erbjuda koncentra-

tionsbestämning av antibiotika som ytterligare stöd för adekvat dosering.

När de nya definitionerna införs betonas att alla brytpunkter (gränsvärden) som används av mikrobiologiska laboratorier för att skilja mellan S, I och R är relaterade till dos och administrationsätt. I EUCAST:s brytpunktstabell beskrivs i den sista fliken de doser och administrationsätt som anses relevanta i förhållande till de brytpunkter som nu används över stora delar av världen. Man måste, för att rätt utnyttja ett resistensmönster, känna till hur man ökar förekomsten av antibiotika i infektionshärden. Man kan behöva konsultera sina kollegor inom klinisk mikrobiologi eller infektionsmedicin för att ytterligare reda ut vad det nya systemet erbjuder och innebär. Detta kan låta onödigt krångligt, men strategin att vid minsta osäkerhet lämna gamla, fortfarande användba-

»Det räcker inte att endast välja rätt preparat, utan det krävs även rätt dos, doseringsintervall och i förekommande fall även förlängd infusionstid.«

ra preparat till förmån för nya »säkrare« bredspektrumpreparat är problematisk och ett av skälen till att resistensutvecklingen på många håll skenat iväg. Det räcker inte att endast välja rätt preparat, utan det krävs även rätt dos, doseringsintervall och i förekommande fall även förlängd infusionstid. Exempel med det perorala preparatet amoxicillin och det intravenösa preparatet meropenem visas i Tabell 1.

## Buffertzoner för metodologisk osäkerhet

I den gamla I-definitionen fanns en komponent ägnad att varna för metodologisk osäkerhet. Alla metoder är behäftade med variation – systematisk (som inom resi-

## HUVUDBUDSKAP

- SIR-systemet har inte ändrats under de senaste decennierna.
- Den europeiska referensgruppen för resistensbestämning av bakterier implementerar från den 1 januari 2019 en ny definition som även kommer att gälla i Sverige.
- Huvudändringen är att I-gruppen (tidigare »intermediär«) framgent kommer att kallas »känslig vid ökad antibiotikaexponering«.
- Om »I« förekommer i resistensbeskedet behöver inte medlet undvikas, men man måste säkerställa att doseringen anpassas för att klara av den lägre känsligheten.

**TABELL 1.** Två exempel på doseringar som SIR-gränserna är baserade på.

Antibiotika	Känslighetskategori	Minsta hämmande koncentration (MIC)	Dosering
● Amoxicillin	Känslig (S)	≤ 0,5 mg/l	0,5 g var 8:e timme (peroralt)
	Känslig vid ökad exponering (I)	1 mg/l	0,75–1 g var 8:e timme (peroralt)
	Resistent (R)	> 1 mg/l	Använd inte preparatet
● Meropenem	Känslig (S)	≤ 2 mg/l	1 g var 8:e timme, bolusinjektion 5–10 min eller infusion < 30 min
	Känslig vid ökad exponering (I)	4–8 mg/l	2 g var 8:e timme som infusion <sup>1</sup> > 0,5 h – 3 h
	Resistent (R)	> 8 mg/l	Använd inte preparatet

<sup>1</sup>Infusionstid längre än 0,5 timmar kallas ofta förlängd infusion.

stensbestämning kan bero på de material vi använder i testen) eller slumpmässig (variationer i till exempel tillväxt, inokulatberedning och avläsning). EUCAST försöker hela tiden att minska sådan förutsägbar variation eller sätta brytpunkter i områden där konsekvenserna av variationen minimeras. För att så långt möjligt förhindra att metodosäkerhet leder till fel eller variabel S-, I- och R-kategorisering har EUCAST infört metodologiska buffertzoner (area of technical uncertainty, ATU)

i laboratoriearbetet. Resultat som är baserade på mätvärden i ATU ska leda till att laboratoriet metodologiskt säkrar känslighetskategoriseringen. Det kan betyda att bestämningen görs om, med samma metod om man misstänker misstag eller med en alternativ metod (som i vissa fall kan vara en molekyllär metod). Detta omnämns normalt sett inte i de mikrobiologiska odlingssvaren där resistensbeskedet redovisas.

Vi hoppas och tror att de nya S-, I- och

R-definitionerna blir användbara både för den enskilde patienten och i det mycket viktiga arbetet för rationell antibiotikaanvändning som bedrivs i Sverige. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2019;116:FHCX

## REFERENSER

1. Alestig K, Dornbusch K, Ericson C, et al. Resistance determination of bacteria: new classification in sensitive groups – S, I and R. *Läkartidningen*. 1978;75(47):4346-8.
2. Olsson-Liljequist B, Kahlmeter G. Antibiotikaresistens. Reellt hot även i Sverige. *Läkartidningen*. 1997;94(3):115-7.
3. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Consultation (3rd) February 23–April 10, 2018. [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Consultation/2018/EUCAST\\_intermediate\\_2018\\_February\\_23\\_General\\_Consultation.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Consultation/2018/EUCAST_intermediate_2018_February_23_General_Consultation.pdf)
4. Kahlmeter G; EUCAST Steering Committee. EUCAST proposes to change the definition and usefulness of the susceptibility category »Intermediate«. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(12):894-5.

## SUMMARY

### A new SIR definition for antimicrobial susceptibility testing

The SIR system for antimicrobial susceptibility testing (AST) has not changed over several decades. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing will from 1 January 2019 implement a new SIR definition, which will also apply in Sweden. The main change is that the I-group (previously »intermediate«) will be renamed as »susceptible, increased exposure«. If »I« is included in the AST report it does not mean that the antimicrobial agent should be avoided, but rather that the dosing regimen needs to compensate for the decreased susceptibility.