

Ampicillin/Amoxicillin/Amoxicillin-klavulansyra

DEKLARATION

Ampicillin (J01CA01) är ett semisyntetiskt penicillin, alfa-aminobensylpenicillin, med utvidgat antibakteriellt spektrum för oralt och parenteralt bruk. **Amoxicillin** (J01CA04) är derivat av ampicillin med ökad intestinal absorption. Amoxicillin har ett antibakteriellt spektrum och aktivitet mot känsliga bakterier som motsvarar det för ampicillin. **Amoxicillin-klavulansyra** (J01CR02) innehåller förutom amoxicillin betalaktamashämmaren klavulansyra som skyddar amoxicillin mot ett antal betalaktamaser.

RAFS BEDÖMNING

Ampicillin/Amoxicillin har god aktivitet mot flertalet aeroba grampositiva bakterier inklusive enterokocker. Stafylokocker och Enterococcus faecium är nästan alltid resistenta. Preparaten har även aktivitet mot en del gramnegativa bakterier såsom Haemophilus influenzae. Escherichia coli är resistenta till > 25 %. Amoxicillin är ett av förstahandsvalen vid akut exacerbation av KOL samt vid hud- och mjukdelsinfektioner efter djurbett. Ampicillin är ett förstahandsmedel vid endokardit orsakad av Enterococcus faecalis samt vid meningit orsakad av Listeria monocytogenes. Amoxicillin är det enda orala preparatet med aktivitet mot pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin.

Amoxicillin/klavulansyra rekommenderas vid behandlingskrävande luftvägsinfektioner orsakade av betalaktamasproducerande Haemophilus influenzae och Moraxella catarrhalis. Preparatet har även aktivitet mot Escherichia coli (förutsatt urinvägsfokus) och meticillinkänsliga Staphylococcus aureus.

FARMAKODYNAMIK

Betalaktamantibiotika har i huvudsak baktericid effekt. Ampicillin verkar genom hämning av bakteriers cellväggssyntes. Den antibakteriella effekten är bäst korrelerad till den tid som antibiotikakoncentrationen överstiger MIC ($T > MIC$).

Aktivitet ampicillin/amoxicillin

- **God aktivitet:** Streptokocker, enterokocker, Haemophilus influenzae, Listeria monocytogenes, meningokocker, Helicobacter pylori, Escherichia coli, Proteus mirabilis och gramnegativa och grampositiva anaeroba bakterier.
- Ampicillin och amoxicillin-klavulansyra kan ingå i primär resistensbestämning men besvaras endast om bakterien (Escherichia coli eller Proteus mirabilis) är resistent mot vanliga UVI-medel eller klinikern särskilt frågat efter resultat. När de besvaras skall isolat utan resistensmekanism (eller med upphävd resistensmekanism till följd av klavulansyra) besvaras **S** (och inte som tidigare **I**). Någon I-grupp finns inte längre.
- **Otillräcklig aktivitet:** Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp., gramnegativa tarmbakterier förutom Escherichia coli och Proteus mirabilis, Stenotrophomonas maltophilia.

Aktivitet amoxicillin-klavulansyra

- Klavulansyra hämmar penicillinaser, varav den vanligaste typen är TEM. Enzymen är vanligtvis plasmidmedierade och den dominerande orsaken till resistens hos Escherichia coli, Haemophilus influenzae och gonokocker. Betalaktamaser hos Moraxella catarrhalis och stafylokocker hämmas också av klavulansyra, liksom även kromosomalt medierade enzym hos Klebsiella spp. och Bacteroides fragilis.
- Däremot påverkas **inte** övriga kromosomalt medierade penicillinaser (t ex från Enterobacter, Serratia och Pseudomonas) av klavulansyra.
- Meticillinresistenta stafylokocker är resistent mot ampicillin/amoxicillin med och utan klavulansyra.

MIC-distributioner för amoxicillin, ampicillin och amoxicillin-klavulansyra kan hittas på EUCASTs webbsidor:

<http://217.70.33.99/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=init>

BRYTPUNKTER

- **Icke-artrelaterade brytpunkter:** $S \leq 2$ och $R > 8$ mg/L
- **Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt):** Escherichia coli, Proteus mirabilis, enterokocker, pneumokocker, streptokocker, Moraxella catarrhalis, Haemophilus influenzae, gonokocker, gramnegativa och grampositiva anaeroba.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i separat tabell
<http://www.srga.org/MICTAB/Brytpunktstabeller%20RAF-M%20v1.1.xls>.

RESISTENSUTVECKLING

- **Resistensmekanismer:** Resistens kan uppstå på grund av bakteriell syntes av ett stort antal betalaktamaser varav flera kan hämmas av klavulansyra (se ovan). Dessutom kan resistens uppstå på grund av produktion av förändrade penicillinbindande proteiner (PBP).
 - **Korsresistens:** Betalaktamaser har varierande grad av substratspecificitet. Förändrade PBP medför alltid (men i varierande grad) korsresistens mellan betalaktamantibiotika. Förekomst av *mecA*-genen hos stafylokocker, vars produkt är ett alternativt PBP2 kallat PBP2a, medför resistens mot samtliga betalaktamantibiotika.
 - **Resistens ännu ej beskriven:** Streptokocker grupp A, C och G, *Helicobacter pylori*.
 - **Resistens sällsynt (<1%):** *Enterococcus faecalis*, meningokocker, *Listeria* och flertalet anaeroba bakterier (undantag *Bacteroides*-arter).
 - **Resistens förekommer (1 - 10 %):** Pneumokocker (höggradig resistens med MIC av bensylpenicillin > 2 mg/L är ännu < 1 %).
 - **Resistens är vanlig (>10 %):** Enterobacteriaceae (i Sverige är 25-30 % av *Escherichia coli* ampicillinresistenta, och *Klebsiella* och *Enterobacter* bedöms alltid som resistenta), *Haemophilus influenzae* (betalaktamas 15 - 20 % och PBP-resistens 2 - 3 %), stafylokocker (> 80 %), *Moraxella catarrhalis* (> 90 %), gonokocker (både betalaktamas och PBP-resistens), *Enterococcus faecium* (ampicillinresistens mycket vanlig), vissa *Bacteroides*-arter (särskilt *Bacteroides fragilis*).
 - **Internationella trender:** I de flesta länder är ampicillinresistens > 50 % hos *Escherichia coli*, i USA och flera andra länder påvisas betalaktamas hos 30 - 40 % av *Haemophilus influenzae*. På vissa håll i världen är penicillinresistens hos pneumokocker (låggradig och höggradig) 60 - 70 %.
-

FARMAKOKINETIK

- **Biotillgänglighet:** Ca 90 % för amoxicillin. Ampicillin är endast tillgängligt för parenteralt bruk.
- **Serumkoncentration (mg/L):** Efter intag av 500 mg amoxicillin uppnås inom 1-2 h maximal serumkoncentration av 8 mg/L. Efter intag av 875 mg amoxicillin uppnås en maximal serumkoncentration av 15 mg/L. Intag av 500 mg amoxicillin plus 125 mg klavulansyra ger hos vuxna maximala koncentrationer i serum av 5-10 respektive 2-5 mg/L efter 1-2 h.
- **Skenbar distributionsvolym:** 0,4 L/kg
- **Serumproteinbindning (%):** 15-20 %
- **Halveringstid (timmar):** 1 h
- **Metabolism och elimination:** Vid normal njurfunktion utsöndras inom 6-8 timmar 50-70 % av oralt tillförd ampicillinester. Efter parenteral administration utsöndras cirka 75 % av dosen i urin.
- **Aktiva metaboliter:** -
- **Viktig interaktion:** Amilorid minskar biotillgängligheten av amoxicillin med ca 30 %.

RAF & RAF-M
Uppdaterat 2010-08-20