

# Trimetoprim-sulfametoxazol

---

## DEKLARATION

Sulfametoxazol är en sulfonamid och trimetoprim ett pyrimidinderivat. Kombinationen (J01EE01) blockerar bakteriers syntes av folsyra. Trimetoprim /sulfametoxazol doseras i förhållandet 1/5 och är avsett för oralt och parenteralt bruk.

---

## RAFS BEDÖMNING

Trimetoprim-sulfa är ett försthandsmedel vid profylax mot och behandling av infektioner orsakade av *Pneumocystis jirovecii* och även ett förstahandsmedel vid behandlingskrävande infektioner med *Stenotrophomonas maltophilia*. Till följd av hög resistensnivå hos *E. coli* är medlet endast ett alternativt andrahandsmedel vid övre urinvägsinfektion, nedre komplicerad urinvägsinfektion och bakteriell prostatit. Trimetoprim-sulfa är ett alternativt andrahandsmedel vid akut exacerbation av kronisk bronkit.

---

## FARMAKODYNAMIK

Sulfametoxazol är en sulfonamid som kompetitivt hämmar bakteriernas syntes av folsyra. Trimetoprim hämmar specifikt mikroorganismernas dihydrofolsyrareduktas. Kombinationen blockerar två på varandra följande steg i folsyrametabolismen. Kombinationen trimetoprim/sulfametoxazol, testad in vitro i förhållandet 1/20 vilket är det ungefärliga förhållande mellan komponenterna som uppnås i serum, är verksam mot grampositiva och gramnegativa bakterier och har då i huvudsak baktericid effekt.

### Aktivitet trimetoprim-sulfa

- **God aktivitet:** stafylokocker, streptokocker (inklusive pneumokocker), *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Salmonella* och *Shigella*, *Haemophilus influenzae* (trimetoprims effekt), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Listeria monocytogenes* och *Pneumocystis carinii*.
- **Lägre aktivitet (nativ population i I-grupp):** enterokocker.
- **Otillräcklig aktivitet:** *Pseudomonas*, anaeroba bakterier.

MIC-distributioner för trimetoprim-sulfa kan hittas på EUCASTs webbsidor: (<http://217.70.33.99/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=init>)

---

## BRYTPUNKTER

- **Icke-artrelaterade brytpunkter:** Data saknas.

- **Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt):** Enterobacteriaceae, stafylokocker, enterokocker, beta- och alfa-hemolytiska streptokocker, pneumokocker, H. influenzae (trimetoprimaktivitet), M. catarrhalis.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i separat tabell

(<http://www.srga.org/MICTAB/Brytpunktstabeller%20RAF-M%20v1.1.xls>).

---

## RESISTENSUTVECKLING

- **Resistensmekanismer:** Förvärvad, plasmidburen resistens mot både sulfa och trimetoprim förekommer främst hos E.coli och andra arter tillhörande Enterobacteriaceae. Resistens mot sulfa beror på produktionen av ett alternativt dihydropteroatsyntetas som är okänsligt för sulfonamider, medan resistens mot trimetoprim oftast beror på produktion av ett alternativt trimetoprimresistent dihydrofolatreduktas. Isolat resistent mot enbart sulfa eller mot både trimetoprim och sulfa förekommer, medan isolat med trimetoprimresistens och sulfakänslighet är mycket ovanliga. Hos andra arter kan trimetoprimresistens bero på kromosomala resistensmekanismer (t ex efflux).
  - **Korsresistens:** Mycket vanligt förekommande mellan trimetoprim och trimetoprim-sulfa.
  - **Resistens sällsynt (<1%):** -
  - **Resistens förekommer (1 – 10 %):** stafylokocker, streptokocker, pneumokocker.
  - **Resistens är vanlig (>10 %):** Enterobacteriaceae, H. influenzae.
  - **Internationella trender:** Resistens mot trimetoprim-sulfa är mycket vanlig förekommande utanför de nordiska länderna. Resistensgenerna finns ofta på samma plasmider som bär på gener kodande för cefalosporinresistens (ESBL-gener).
- 

## FARMAKOKINETIK

- **Biotillgänglighet:** >90 % efter oral tillförsel
- **Serumkoncentration:** Vid upprepad dosering är koncentrationen av trimetoprim 3-5 mg/L och av sulfametoxazol 80-100 mg/L 1-2 timmar efter dos.
- **Skenbar distributionsvolym:** trimetoprim 1 - 2 L/kg, sulfonamider 0,2 - 0,4 L/kg.
- **Serumproteinbindning:** ca 40 % för trimetoprim och ca 70 % för sulfametoxazol.
- **Halveringstid:** ca 10 timmar för båda komponenterna.
- **Metabolism och elimination:** Båda substanserna utsöndras via njurarna genom glomerulär filtration, trimetoprim även genom tubulär sekretion. Båda substanserna metaboliseras dessutom i levern.

- **Aktiva metaboliter:** Sulfametoxazol utsöndras till 20 % som oförändrad aktiv substans, medan 65 % föreligger i acetylerad form och 15 % i glukuroniderad form. Trimetoprim utsöndras till 50 % i aktiv form. Maximal urinkoncentration av trimetoprim/sulfametoxazol är under dessa förhållanden 100/300 mg/L.
  - **Viktiga interaktioner:** Antikonceptionella medel, ciklosporin, fenytoin, prokainamid, zidovudin, warfarin och apekumarol.
- 

*Referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF)*

*Uppdaterad 2010-12-16*