

**AFA's brytningspunkter for bakteriers antibiotikafølsomhet - versjon 1.12****Gjelder fra januar 2009**

ISBN 978-82-92345-11-5

**Innholdsfortegnelse**

Forside	1
Introduksjon	2
Tabell 1. Enterobacteriaceae	6
Tabell 2. Acinetobacter spp.	9
Tabell 3. Pseudomonas spp.	11
Tabell 4. Stenotrophomonas maltophilia	12
Tabell 5. Campylobacter spp.	13
Tabell 6. Haemophilus influenzae	14
Tabell 7. Moraxella catarrhalis	16
Tabell 8. Pasteurella multocida	18
Tabell 9. Neisseria gonorrhoeae	19
Tabell 10. Neisseria meningitidis	20
Tabell 11. Staphylococcus spp.	22
Tabell 12. Streptococcus pneumoniae	25
Tabell 13. Streptococcus spp.	27
Tabell 14. Enterococcus spp.	29
Tabell 15. Listeria monocytogenes	31
Tabell 16a. Anaerobe Gram-negative mikrober	32
Tabell 16b. Anaerobe Gram-positive mikrober	34
Tabell 17. Helicobacter pylori	36
Tabell 18. Farmakologiske brytningspunkter	37

**Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål (AFA)**

Leder, Arnfinn Sundsfjord, Tlf: 77626000 ([arnfinn.sundsfjord@fagmed.uit.no](mailto:arnfinn.sundsfjord@fagmed.uit.no)); sekretær/nestleder, Yngvar Tveten, Tlf: 35004244 ([yngvar.tveten@sthf.no](mailto:yngvar.tveten@sthf.no)); kasserer, Trond Jacobsen, Tlf: 73867470 ([trond.jacobsen@stolav.no](mailto:trond.jacobsen@stolav.no)); Martin Steinbakk, Tlf: 67928500/67928320 ([martin.steinbakk@ahus.no](mailto:martin.steinbakk@ahus.no)); Per Espen Akselsen, Tlf: 55975000 ([per.akselsen@helse-bergen.no](mailto:per.akselsen@helse-bergen.no)); Olav B. Natås, Tlf: 51518803 ([naob@sus.no](mailto:naob@sus.no)); Mette Walberg, Tlf: 67809400 ([mette.walberg@labmed.uio.no](mailto:mette.walberg@labmed.uio.no)) og ([mette.walberg@sabhf.no](mailto:mette.walberg@sabhf.no)); Astrid Lia, Tlf: 33343464 ([astrid.lia@siv.no](mailto:astrid.lia@siv.no)); Truls Leegaard, Tlf: 23071163 ([truls.leegaard@rikshospitalet.no](mailto:truls.leegaard@rikshospitalet.no))



## Introduksjon

Vedlagt følger AFAs oppdaterte brytningspunkter for bakteriers antibiotikafølsomhet i 19 tabeller som erstatter tidligere utgave fra mars 2008. Oppdateringen følger AFAs plan om oppdateringer årlig og utsendelse av nye brytningspunktstabeller i desember.

Tabellene er oppdatert med EUCAST sine nye brytningspunkter for penicilliner, tetracykliner og diverse andre, ikke-grupperte midler. Dette kommer i tillegg til tidligere samordninger som omfatter kinoloner, glykopeptider, aminoglykosider, tigecyklin, cefalosporiner, monobaktamer, karbapenemer, makrolider og linkosamider.

(<http://www.srga.org/eucastwt/MICTAB/index.html>).

Tabellen for anaerobe mikrober er delt opp i en a og b del som omhandler henholdsvis anaerobe Gram-negative og anaerobe Gram-positive mikrober. For øvrig er i det ikke innført nye tabeller for 2009.

Generelle endringer:

Det er rettet enkelte skrivefeil og formuleringer. Enklere rettinger er ikke kommentert i oversikten over rettelser. TMS er nå angitt med brytningspunkter som gjelder trimetoprim-komponenten.

Kommentarer og spørsmål til tabellene rettes til dokumentansvarlig med kopi til AFAs sekretær.

Under følger en detaljert fortegnelse over endringene i 2009.

### **Tabell 1. *Enterobacteriaceae***

1. Brytningspunkt for mecillinam er endret fra 2/8 til 8/8
2. Brytningspunkt for cefalexin er endret fra 1/8 til 1/16
3. Brytningspunkt for colistin er endret fra 2/4 til 2/2
4. Brytningspunkt for nitrofurantoin er endret fra 32/32 til 64/64
5. I ESBL fotnoten er det angitt en klarere definisjon på ESBL

### **Tabell 2. *Acinetobacter spp.***

1. Brytningspunkt for colistin er endret fra 2/4 til 2/2

### **Tabell 3. *Pseudomonas aeruginosa***

1. Brytningspunkt for colistin er endret fra 4/4 til 2/2
2. Det er lagt inn en ny kommentar på aztreonam

### **Tabell 4. *Campylobacter spp.***

1. Brytningspunkt for erytromycin er endret fra 2/2 til 4/4

**Tabell 6. *Haemophilus influenzae***

1. Brytningspunktene for penicillin V og G er fjernet fordi midlene enten ikke er egnet til behandling (PV) eller for at det mangler dokumentasjon på behandlingseffekt overfor infeksjoner forårsaket av *H.influenzae* (PG).
2. Brytningspunkt for ampicillin er endret fra 1/4 til 1/1
3. Brytningspunkt for ampicillin-klavulanat er endret fra 2/4 til 1/1
4. Brytningspunkt for tetracyklin er endret fra 2/2 til 1/2
5. Brytningspunkt for kloramfenikol er endret fra 2/2 til 1/2
6. Brytningspunkt for TMS er endret fra 0,5-9,5/2-38 til 0,5/1

**Tabell 7. *Moraxella catarrhalis***

1. Det er lagt inn brytningspunkter til epidemiologisk bruk for penicillin V, penicillin G og ampicillin
2. Brytningspunkt for tetracyklin er endret fra 2/2 til 1/2
3. Brytningspunkt for kloramfenikol er endret fra 2/4 til 1/2
4. Brytningspunkt for TMS er endret fra 1-19/2-38 til 0,5/1

**Tabell 8. *Pasteurella multocida***

1. Brytningspunkt for tetracyklin er endret fra 2/2 til 2/4

**Tabell 9. *Neisseria gonorrhoeae***

1. Brytningspunktene for ampicillin og amoxicillin er erstattet med kommentar fordi følsomhet kan utledes fra følsomhet for penicillin G.
2. Brytningspunkt for spectinomycin er endret fra 32/32 til 64/64.
3. Brytningspunkt for tetracyklin er endret fra 0,12/1 til 0,5/1  
Kommentaren er endret fordi tetracyklin ikke anses som representativ testsubstans for doksycyklin. Det er utilstrekkelig dokumentasjon for at doksycyklin er egnet til behandling av infeksjoner forårsaket av gonokokker.
4. Rifampicin er tatt ut av tabellen. Resistensbestemmelse anbefales ikke utført fordi middelet ikke er egnet til behandling av infeksjoner forårsaket av gonokokker.

**Tabell 10. *Neisseria meningitidis***

1. Brytningspunktene for ampicillin og amoxicillin er endret fra 0,12/2 til 0,12/1.
2. Tetracyklin er tatt ut av tabellen. Tetracyklin anses ikke aktuelt til behandling av meningokokkinfeksjon.
3. Ofloxacin er tatt ut av tabellen. EUCAST angir at det er utilstrekkelig dokumentasjon for at middelet er egnet til behandling av infeksjoner forårsaket av meningokokker.

**Tabell 11. *Staphylococcus spp.***

1. Brytningspunktene for penicillin G og V er endret fra 0,06/0,12 til 0,12/0,12
2. Brytningspunkt for doxycyklin er lagt til
3. Brytningspunkt for fucidin er endret fra 0,5/0,5 til 1/1
4. Brytningspunkt for ceftazidim og ceftiprom er fjernet (ikke aktuelle stafylokokk-midler)
5. Villtypepopulasjonen for cefalotin er endret til 0,12-1 mg/L



6. Brytningspunkt for nitrofurantoin er endret fra 32/32 til 64/64
7. Brytningspunkt for rifampicin er endret fra 1/1 til 0,06/0,5
8. Brytningspunkt for TMS er endret fra 2-38/8-152 til 2/4
9. Kommentar på mupirocin er endret
10. Villtypepopulasjonen er endret for retapamulin til 0,032-0,5 mg/L
11. Det er lagt inn en ny fotnote som omtaler ceftobiprol

**Tabell 12. *Streptococcus pneumoniae***

1. Brytningspunktene for penicillin G er angitt både som generelle brytningspunkter (endret fra 0,06/1 til 0,06/2) og som brytningspunkter ved meningitt (0,06/0,06)
2. Brytningspunkt for tetracyklin er endret fra 2/2 til 1/2
3. Brytningspunkt for kloramfenikol er endret fra 4/4 til 8/8
4. Brytningspunkt for linezolid er endret fra 2/4 til 4/4
5. Brytningspunkt for TMS er endret fra 0,5/2 til 1/2

**Tabell 13. *Streptococcus spp.***

1. Brytningspunkt for penicillin G for BHS er endret fra 0,12/- til 0,25/0,25
2. Brytningspunkt for penicillin G for VS er endret fra 0,12/1 til 0,25/2
3. Brytningspunkt for ampicillin for VS er endret fra 0,25/2 til 0,5/2
4. Brytningspunkt for tetracyklin er endret fra 2/2 til 1/2
5. Brytningspunkt for kloramfenikol er endret fra 4/4 til 8/8
6. Brytningspunkt for TMS er endret fra 0,5-9,5/2-38 til 1/2

**Tabell 14. *Enterococcus spp.***

1. Brytningspunkt for ampicillin er endret fra 2/8 til 4/8
2. Brytningspunkt for kloramfenikol og rifampicin er fjernet fordi midlene ikke anses som egnet til behandling av infeksjoner forårsaket av enterokokker
3. Brytningspunkt for nitrofurantoin er endret fra 32/32 til 64/64
4. Brytningspunkt for trimetoprim er endret fra 2/4 til 0,032/1. Det samme brytningspunktet er også angitt også for TMS.

**Tabell 15. *Listeria monocytogenes***

1. Brytningspunkt for ampicillin er endret fra 4/4 til 2/2
2. Brytningspunkt for TMS er endret fra 2-18/4-76 til 2/4

**Tabell 16a. Anaerobe Gram-negative mikrober**

1. Brytningspunkt for metronidazol er endret fra 4/8 til 4/4
2. Ny fotnote for tetracyklin

**Tabell 16b. Anaerobe Gram-positive mikrober**

1. Brytningspunkt for metronidazol er endret fra 4/8 til 4/4
2. Brytningspunkt for penicillin G er endret fra 0,25/1 til 0,25/0,5
3. Brytningspunkter for ampicillin og amoxicillin er lagt til
4. Ny fotnote for tetracyklin



**Tabell 17. *Helicobacter pylori***

1. Brytningspunkt for amoxicillin er endret fra 0,5/0,5 til 0,5/1

**Tabell 18. Farmakologiske brytningspunkter**

1. Brytningspunkt for penicillingruppen er lagt inn
2. Nye kommentarer vedrørende hvilke farmakologiske faktorer som best angir effekt er lagt inn for tetracykliner og fluorokinoloner
3. Innledningen er noe utvidet

Med vennlig hilsen

Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål



## AFAs brytningspunkter for *Enterobacteriaceae*

Gjelder fra januar 2009

Brytningspunktene er først og fremst tilpasset *E. coli* og *Klebsiella* spp., men passer også de fleste andre genera. Mange *Enterobacteriaceae* har genus- eller artsspesifikke resistensmekanismer som kan være vanskelig å påvise/tolke. Nøyaktig identifikasjon kan derfor være avgjørende for å gi adekvate råd om behandling.

Antibiotika	MIC brytningspunkter (mg/L)		Kommentarer
	S ≤	R >	
<b>Penicilliner</b>			
Ampicillin	0,5	8	Ampicillin er grupprepresentativ testsubstans for aminopenicilliner. Med disse brytningspunktene kategoriseres normalpopulasjonen av <i>E. coli</i> som intermediært følsom, men fordi middelet konsentreres i urin, vil de fleste stammer (70-75%) isolert ved <u>UVI</u> være følsomme for ampicillin. Merk at <i>Klebsiella</i> spp. har kromosomal klasse-A betalaktamase (bla) og bør alltid rapporteres som ampicillin-resistent selv om <i>in vitro</i> testing kan vise I eller S.
Amoxicillin	0,5	8	
Amoxicillin-klavulanat	0,5	8	Brytningspunktene er basert på villtypedistribusjon (NORM-data). Klavulanat hemmer klasse A Bla.
Mecillinam	8	8	Brytningspunktene gjelder bare for urinveisisolater. S-brytningspunktet er derfor økt fra 2 mg/l
Piperacillin-tazobactam	8	16	Tazobactam hemmer klasse A Bla.
<b>Cefalosporiner</b>			MIC skal være retningsgivende for tolkning av følsomhet for cefalosporiner hos <i>Enterobacteriaceae</i> uavhengig av resistensmekanisme. Det betyr i praksis at det er MIC-verdien som er tellende selv om det påvises ESBL-produksjon. Av sykehushygiene og epidemiologiske hensyn anses det likevel viktig å påvise slike resistensmekanismer. Ved funn av bakteriespecies med <b>induserbar kromosomal betalaktamase</b> (klasse C Bla = AmpC) anbefales det at man rapporterer dette og fraråder monoterapi med cefalosporiner <sup>1</sup> . Merk at enkelte species ( <i>Enterobacter cloacae</i> ) hyppig muterer til <b>konstitutiv hyperproduksjon</b> av beta-laktamase ("stabilt derepressert"). Dette fenomen er ikke reverserbart og ikke induserbart. Stabilt derepresserte varianter selekteres ved bruk av cefalosporiner. Se <a href="http://www.unn.no/category19027.html">http://www.unn.no/category19027.html</a>
Cefalotin	-	-	Antibakteriell aktivitet mot enterobakterier er lav, og klinisk respons ved behandling av infeksjon forårsaket av enterobakterier utenfor urinveiene kan neppe påregnes. Cefalotin har først og fremst en Gram-positiv antibakteriell profil.
Cefalexin	1	16	Brytningspunktene gjelder bare for urinveisisolater.



Cefuroxim	0,5	8	Med disse brytningspunktene kategoriseres normalpopulasjonen av <i>E. coli</i> som intermediært følsom (ca 65-70%, NORM-data). Merk at dette innebærer at normalt (intermediært) følsomme <i>E. coli</i> oppfattes som tilgjengelig for terapi med høy dose cefuroxim (1,5 g x 3). Fordi midlet konsentreres i urinen, vil slike stammer i urinen også være følsomme for cefuroxim i lav dosering (0,75 g x 3). Fordi Norge og Tyskland har godkjent en lav dosering med cefuroxim har de fått akseptert et begrunnet unntak fra EUCAST brytningspunkter for cefuroxim. EUCAST brytningspunkter er S ≤ 8 og R >8.
Cefotaxim	1	2	Få stammer har MIC > 1 mg/L mot tredje eller fjerde generasjons cefalosporiner. Stammer med MIC > 1 mg/L kan ha ESBL eller annen resistensmekanisme og bør undersøkes spesielt med hensyn på dette <sup>2</sup> . Se <a href="http://www.unn.no/category19027.html">http://www.unn.no/category19027.html</a>
Ceftriaxon	1	2	
Ceftazidim	1	8	
Cefepime	1	8	Brytningspunkt fra EUCAST. Midlet er foreløpig ikke registrert i Norge.
<b>Monobaktamer</b>			
Aztreonam	1	8	Få stammer har MIC > 1 mg/L. Stammer med MIC > 1 mg/L kan ha ESBL eller annen resistensmekanisme og bør undersøkes spesielt med hensyn på dette <sup>2</sup> . Se <a href="http://www.unn.no/category19027.html">http://www.unn.no/category19027.html</a>
<b>Karbapenemer</b>			
Ertapenem	0,5	1	<i>Enterobacteriaceae</i> som ikke kategoriseres som S bør undersøkes for produksjon av karbapenemase og bør sendes referanselaboratorium. Merk at <i>Protea</i> ( <i>Proteus</i> , <i>Providencia</i> og <i>Morganella</i> spp.) har en iboende nedsatt følsomhet for imipenem. Mekanismen for dette er ikke sikkert kjent.
Imipenem	2	8	
Meropenem	2	8	
<b>Glykopeptidantibiotika</b>			
Alle <i>Enterobacteriaceae</i> er resistente mot glykopeptidantibiotika og eventuell følsomhet kan brukes til å eliminere feil identifikasjon (feil Gram-reaksjon).			
<b>Aminoglykosider</b>			
Gentamicin kan brukes som grupprepresentativ testsubstans for aminoglykosidene			
Gentamicin	2	4	I Norge har de registrerte aminoglykosidene tilnærmet lik aktivitet overfor <i>Enterobacteriaceae</i> . Det er beskrevet aminoglykosidmodifiserende enzymer som forårsaker resistens mot enkelte aminoglykosider, men ikke mot andre aminoglykosider. Prinsipielt bør man derfor teste det preparat som benyttes i behandlingen.
Netilmicin	2	4	
Tobramycin	2	4	
Streptomycin	-	-	Brytningspunkt er ikke definert.
Amikacin	8	16	Brytningspunkt fra EUCAST. Midlet er ikke registrert i Norge
<b>Kloramfenikol</b>			
Kloramfenikol	8	8	
<b>Tetracykliner</b>			
Tetracyklin	-	-	Resistensbestemmelse anbefales ikke utført fordi middelet ikke er egnet til behandling av infeksjoner forårsaket av aktuelle mikrobe.
Tigecyklin	1	2	<i>Proteae</i> ( <i>Proteus</i> , <i>Providencia</i> og <i>Morganella</i> spp.) har en iboende nedsatt følsomhet for tigecyklin og andre tetracykliner.





<b>Fluorokinoloner</b>			Lavgradig resistens mot fluorokinoloner kan påvises med nalidixinsyre. Se <a href="http://www.unn.no/category19027.html">http://www.unn.no/category19027.html</a> . For intracellulære bakterier som <i>Salmonella</i> er det økt risiko for terapivikt ved bruk av fluorokinoloner dersom stammen er resistent mot nalidixinsyre.
Nalidixinsyre	16	16	Brytningspunkt for UVI. Se link over for bruk av nalidixinsyre som silemetode for påvisning av nedsatt kinolonfølsomhet.
Norfloxacin	0,5	1	Mikrobiologisk (epidemiologisk) brytningspunkt. Midlet er ikke registrert i Norge.
Ciprofloxacin	0,5	1	Stammer med MIC > 0,125 mg/L har nedsatt følsomhet for ciprofloxacin, og det er økt risiko for ytterligere mutasjon under behandling av systemiske infeksjoner. EUCAST har S brytningspunkt lik 0,5 mg/L fordi farmakologiske data indikerer at slike stammer kan behandles med ciprofloxacin.
Ofloxacin	0,5	1	Stammer med MIC > 0,5 mg/L har nedsatt følsomhet for ofloxacin, og det er økt risiko for ytterligere mutasjon under behandling av systemiske infeksjoner.
<b>Andre</b>			
Colistin	2	2	
Fosfomycin-trometamol	32	32	Brytningspunktene gjelder bare for urinveisisolater og er basert på data fra EUCAST. Dette kan være et aktuelt urinveismiddel mot mikrober som er resistente mot andre midler. Midlet er foreløpig ikke registrert i Norge.
Nitrofurantoin	64	64	Brytningspunktene gjelder bare for urinveisisolater.
Trimetoprim	2	4	Brytningspunktene gjelder bare for urinveisisolater.
Trimetoprim-sulfametoksazol	2	4	Trimetoprim-sulfametoksazol i forholdet 1/19. Brytningspunkt er angitt for trimetoprimkomponenten.
<b>Kvalitetssikring av resistensbestemmelse</b>			Se AFAs dokument om kvalitetskontroll av resistensbestemmelser Versjon 2.2 (ISBN 978-82-92345-10-8) <a href="http://www.unn.no/category19026.html">http://www.unn.no/category19026.html</a>

*Enterobacteriaceae* koloniserer ofte sår. Bakterier fra sår (både i og utenfor sykehus) bør bare resistensbestemmes når det foreligger reell mistanke om infeksjon og ved adekvat prøvetakning

<sup>1</sup> Dette gjelder induserbar AmpC betalaktamase (klasse C bla) hos *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter freundii*, indol-positive *Proteus* spp., *Morganella morganii* og *Pseudomonas aeruginosa*.

<sup>2</sup> ESBL (ekstendert spektrum Bla) tilhører vanligvis klasse A Bla. De aller fleste hemmes med klavulanat eller tazobactam og kan påvises ved å kombinere aktuelt middel med inhibitor. Merk at enkelte ESBL-typer kan ha en uttalt substratspesifisitet. Det er derfor viktig å teste for klavulanat-synergi med det midlet hvor man finner nedsatt følsomhet. I Norge synes cefotaximaser (CTX-M) å være mest utbredt hos *E. coli*. Ved undersøkelse på ESBL bør minimum to 3. generasjons cefalosporiner (cefotaxim og ceftazidim) eller cefpodoxim alene benyttes. En klinisk operasjonell definisjon av ESBL er nedsatt følsomhet for 3-4. generasjons cefalosporiner (MIC > 1mg/L) og påvist synergi med klavulansyre. Ved tvil om ESBL-produksjon kan isolatet sendes referanselaboratorium. Cefoxitin kan brukes som en markør til å skille mellom klasse C og klasse A bla. Klasse A bla hydrolyserer ikke cefoxitin, mens uttrykk av klasse C bla medfører cefoxitinresistens. Cefoxitinresistens kan også være en markør på impermeabilitet.





## AFAs brytningspunkter for *Acinetobacter* spp.

Gjelder fra mars 2008

*Acinetobacter* er en genetisk heterogen gruppe bakterier som er assosiert med nosokomiale infeksjoner. Fenotypisk identifikasjon er vanskelig og sikker artsidentifikasjon krever bruk av genteknologiske metoder (f. eks. sekvensering av deler av rpoB-genet). *Acinetobacter* har iboende egenskaper som gjør dem naturlig resistente mot en rekke antimikrobielle midler og har også en utpreget evne til å erverve multiresistens.

Antibiotika	MIC brytningspunkter (mg/L)		Kommentarer
	S ≤	R >	
<b>Penicilliner<sup>1</sup></b>			
Piperacillin-tazobaktam	-	-	Det er manglende dokumentasjon for at disse midlene er egnet i behandlingen av infeksjoner forårsaket av <i>Acinetobacter</i> .
Ampicillin-sulbaktam	-	-	
Ticarcillin-klavulansyre	-	-	
<b>Monobaktamer</b>			Resistensbestemmelse anbefales ikke utført fordi middelet ikke er egnet til behandling av infeksjoner forårsaket av aktuelle mikrobe.
<b>Cefalosporiner</b>			Resistensbestemmelse anbefales ikke utført fordi midlene ikke er egnet til behandling av infeksjoner forårsaket av aktuelle mikrobe.
<b>Karbapenemer</b>			
Ertapenem	-	-	Resistensbestemmelse anbefales ikke utført fordi middelet ikke er egnet til behandling av infeksjoner forårsaket av aktuelle mikrobe.
Imipenem	2	8	
Meropenem	2	8	
<b>Fluorokinoloner</b>			Lavgradig resistens mot fluorokinoloner kan påvises med nalidixinsyre. Se <a href="http://www.unn.no/category19027.html">http://www.unn.no/category19027.html</a>
Ciprofloxacin	1	1	Brytningspunktet er økt 1 fortykningstrinn for at hele villtypepopulasjonen skal kategoriseres som følsom.
Ofloxacin	-	-	Resistensbestemmelse anbefales ikke utført fordi middelet ikke er egnet til behandling av infeksjoner forårsaket av aktuelle mikrobe.
<b>Aminoglykosider</b>			
Amikacin	8	16	
Gentamicin	4	4	
Tobramycin	4	4	
<b>Tetracykliner</b>			
Minocyclin	-	-	Det er manglende dokumentasjon på at minocyclin er egnet i behandlingen av



			infeksjoner forårsaket av <i>Acinetobacter</i> . Villtypepopulasjonen har MIC 0,064 – 0,5 mg/L.
Tigecyklin	-	-	Det er manglende dokumentasjon for at tigecyklin er egnet i behandlingen av infeksjoner forårsaket av <i>Acinetobacter</i> . Villtypepopulasjonen har MIC 0,032 – 1,0 mg/L.
<b>Andre</b>			
Colistin	2	2	
Fosfomycin-trometamol	-	-	Resistensbestemmelse anbefales ikke utført fordi midlene ikke er egnet til behandling av infeksjoner forårsaket av aktuelle mikrober
Kloramfenikol	-	-	
Nitrofurantoin	-	-	
Trimetoprim	-	-	
Trimetprim-sulfametoksazol	2	4	Trimetoprim-sulfametoksazol i forholdet 1/19. Brytningspunkt er angitt for trimetoprimkomponenten.
<b>Kvalitetskontroll av resistensbestemmelse</b>			Se AFAs dokument om kvalitetskontroll av resistensbestemmelser Versjon 2.2 (ISBN 978-82-92345-10-8) <a href="http://www.unn.no/category19026.html">http://www.unn.no/category19026.html</a>

<sup>1</sup> Betalaktamaseinhibitorene klavulansyre, sulbaktam og tazobaktam har en egenhemmende effekt på *Acinetobacter* og kan derfor forårsake falske positive resultat i ESBL-tester



### AFAs brytningspunkter for *Pseudomonas* spp.

Gjelder fra januar 2009

*Pseudomonas aeruginosa* er bemerkelsesverdig resistent mot antibiotika. Bakterien benytter både iboende og ervervede mekanismer. Disse kan inkludere enzymatisk nedbrytning av medikamentene, målending, porinmangel og utpumping. Resistens utvikles lett under pågående behandling, og testing av repeterte isolater fra samme pasient kan være nødvendig.

Antibiotika	MIC brytningpunkter (mg/L)		Kommentarer
	S ≤	R >	
<b>Penicilliner</b>			
Piperazillin/tazobactam	16	16	
<b>Cefalosporiner</b>			
Ceftazidim	8	8	
Cefepime	8	8	
<b>Monobactamer</b>			
Aztreonam	1	16	Øvre brytningpunkt forutsetter høy dosering
<b>Karbapenemer</b>			Brytningpunkter for ertapenem angis ikke da middelet ikke anses egnet til behandling av infeksjoner forårsaket av <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Imipenem	4	8	
Meropenem	2	8	
<b>Fluorokinoloner</b>			<i>Pseudomonas</i> er alltid R for nalidixinsyre, og silemetode kan derfor ikke benyttes.
Ciprofloxacin	0.5	1	
Levofloxacin	1	2	
<b>Aminoglykosider</b>			
Gentamicin	4	4	
Netilmicin	4	4	
Tobramycin	4	4	
Amikacin	8	16	
<b>Andre</b>			
Colistin	2	2	
<b>Kvalitetssikring av resistensbestemmelse:</b>	Se AFAs dokument om kvalitetskontroll av resistensbestemmelser Versjon 2.2 ( ISBN 978-82-92345-10-8) <a href="http://www.unn.no/category19026.html">http://www.unn.no/category19026.html</a>		



## AFAs brytningspunkter for *Stenotrophomonas maltophilia*<sup>1</sup>

Gjelder fra januar 2009

*S. maltophilia* er assosiert med kolonisering og infeksjoner hos immunsvekkede pasienter på sykehus. *S. maltophilia* har et bredt spekter av iboende resistensegenskaper inkludert produksjon av en metalloβ-laktamase (L1) som inaktiverer de fleste β-laktamantibiotika inkludert karbapenemer. Trimetoprim-sulfametoksazol anses for å være førstevalget i behandlingen av infeksjoner med *S. maltophilia*. anbefalingene er basert på *in vitro* studier, ikke-kontrollerte kliniske studier og kasuistikker.

Antibiotika	MIC brytningspunkter (mg/L)		Kommentarer
	S ≤	R >	
<b>Andre</b>			
Trimetoprim-sulfametoksazol	4	4	

<sup>1</sup>In-vitro resistensbestemmelse med andre midler enn trimetoprim-sulfametoksazol anbefales ikke. Behandling med andre midler må kun igangsettes når trimetoprim-sulfametoksazol ikke kan benyttes på grunn av allergi eller resistens. *In vitro* studier indikerer at ticarcillin-klavulanat, colistin, minocyklin, og enkelte nye fluorokinoloner (levofloxacin og moxifloxacin) kan ha effekt. Generelt anbefales kombinasjonsbehandling, uten at det er godt dokumentert.



## AFAs brytningspunkter for *Campylobacter* spp.

Gjelder fra januar 2009

Diffusjonsmetoden er ikke standardisert for resistensbestemmelse av *Campylobacter* spp. AFA anbefaler derfor at det benyttes en MIC-metode ved resistensbestemmelse. Det er brukt farmakologiske brytningspunkt hvor dette finnes forøvrig er BP definert ut fra villtypedistribusjoner.

Antibiotikum	MIC brytningspunkter (mg/L)		Kommentarer
	S ≤	R >	
<b>Penicilliner</b>			
Amoxicillin	1	8	Brytningspunktene er basert på villtypedistribusjoner og farmakodynamiske kriterier. Villtypepopulasjonen defineres som intermediært følsom.
<b>Makrolider</b>			
Erytromycin	4	4	Erytromycin er grupprepresentativ testsubstans for makrolider
<b>Tetracykliner</b>			
Tetracyklin	1	1	Tetracyklin er grupprepresentativ testsubstans for tetracyklingruppen.
<b>Aminoglykosider</b>			
Gentamicin	2	4	Brytningspunktene er basert på EUCASTs farmakologiske brytningspunkter.
<b>Flurokinoloner</b>			
Ciprofloksacin	0,5	1	Brytningspunktene er basert på EUCASTs farmakologiske brytningspunkter.
Nalidiksinsyre	16	16	Anbefalt testsubstans for screening av kinolonresistens, se <a href="http://www.unn.no/category19027.html">http://www.unn.no/category19027.html</a>
<b>Kvalitetskontroll av resistensbestemmelse</b>			Se AFAs dokument om kvalitetskontroll av resistensbestemmelser Versjon 2.2 (ISBN 978-82-92345-10-8) <a href="http://www.unn.no/category19026.html">http://www.unn.no/category19026.html</a>


**AFA's brytningspunkter for *Haemophilus influenzae*.**
**Gjelder fra januar 2009**

Antibiotika	MIC brytningspunkter (mg/L)		Kommentarer.
	S ≤	R >	
<b>Penicilliner</b>			Nedsatt følsomhet for betalaktamantibiotika hos <i>H. influenzae</i> kan skyldes plasmidmedierte betalaktamaser eller kromosomale mekanismer, vanligvis PBP-endringer. AFAs anbefalte screeningmetode innebærer lappetesting med cefaklor 30 µg og enten penicillin V 10 µg eller ampicillin 2 µg. Ved R for ett eller begge midler utføres betalaktamasetest og eventuelt supplerende MIC-bestemmelser. Se <a href="http://www.unn.no/category19027.html">http://www.unn.no/category19027.html</a> for fullstendig metode og tolkning av resultater.
Penicillin V	-	-	Resistensbestemmelse anbefales ikke utført fordi middelet ikke er egnet til behandling av infeksjoner forårsaket av aktuelle mikrober.
Penicillin G	-	-	Det er manglende dokumentasjon for at middelet er egnet i behandlingen av infeksjoner forårsaket av <i>Haemophilus spp.</i>
Ampicillin <sup>1</sup>	1	1	Ved nedsatt følsomhet, se tabell for tolkning <a href="http://www.unn.no/category19027.html">http://www.unn.no/category19027.html</a>
Amoxicillin-klavulanat	1	1	For tiden ikke registrert i Norge. Kan benyttes diagnostisk for påvisning av betalaktamaseproduksjon..
<b>Cefalosporiner</b>			
Cefuroxim <sup>2</sup>	1	2	Cefuroxim anbefales ikke brukt til behandling av meningitt.
Cefotaxim <sup>2</sup>	0,12	0,12	
Ceftriaxon <sup>2</sup>	0,12	0,12	
<b>Fluorokinoloner</b>			
Ciprofloxacin <sup>3</sup>	0,5	0,5	
<b>Karbapenemer</b>			
Ertapenem <sup>4</sup>	0,5	0,5	Ertapenem og imipenem anbefales ikke til behandling av meningitt.
Imipenem <sup>4</sup>	2	2	
Meropenem <sup>4</sup>	0,25	1	Brytningspunkt ved meningitt
Meropenem <sup>4</sup>	2	2	Generelt brytningspunkt
<b>Makrolider</b>			Erytromycin er grupprepresentativ testsubstans for makrolidene.
Azitromycin	0,12	4	Makrolidenes kliniske effekt overfor <i>Haemophilus influenzae</i> er mangelfullt dokumentert. EUCAST og AFA har valgt å kategorisere normalpopulasjonen som intermediært følsom.
Erytromycin	0,5	16	
Klaritromycin	1	32	



<b>Tetracykliner</b>			Tetracyklin er grupperepresentativ testsubstans for tetracyklin og doksycylin.
Tetracyklin	1	2	
Tigecyklin	-	-	Resistensbestemmelse anbefales ikke utført fordi middelet ikke er egnet til behandling av infeksjoner forårsaket av aktuelle mikrober.
<b>Andre</b>			
Kloramfenikol	1	2	
Trimetoprim-sulfametoksazol	0,5	1	Trimetoprim-sulfametoksazol i forholdet 1/19. Brytningspunkt er angitt for trimetoprimkomponenten.
<b>Kvalitetskontroll av resistensbestemmelse</b>			Se AFAs dokument om kvalitetskontroll av resistensbestemmelser Versjon 2.2 (ISBN 978-82-92345-10-8) <a href="http://www.unn.no/category19026.html">http://www.unn.no/category19026.html</a>

<sup>1</sup> Isolater som er følsomme for ampisillin er også følsomme for amoxicillin og piperazillin-tazobactam

<sup>2</sup> Kromosomal resistens (PBP-endringer) er beskrevet med ulike fenotypiske profiler. Hyppigst er resistensen av cefalosporinkarakter med resistens mot cefaclor og 1. og 2. generasjons cefalosporiner. Nedsatt følsomhet for cefotaxim og ceftriaxon/karbapenemer kan forekomme.

<sup>3</sup> Isolater med MIC verdier over S/I brytningspunktet sees sjelden eller aldri. Identifikasjon og resistensbestemmelse bør gjentas. Hvis resultatet bekreftes, anbefales isolatet sendt referanselaboratorium. Inntil det foreligger kliniske data om klinisk behandlingsrespons ved funn avkonfirmerte MIC-verdier > 0,5 mg/l, skal slike isolater rapporteres som resistente. Det foreligger ikke kliniske data som tyder på risiko for behandlingssvikt ved påvist lav-gradig fluorokinolonresistens (MIC 0,12-0,5 mg/l) hos *H. influenzae*.

<sup>4</sup> Isolater med MIC verdier over S/I brytningspunktet sees sjelden eller aldri. Identifikasjon og resistensbestemmelse bør gjentas. Hvis resultatet bekreftes, anbefales isolatet sendt referanselaboratorium.





## AFAs brytningspunkter for *Moraxella catarrhalis*

Gjelder fra januar 2009

Antibiotika	MIC brytningspunkter (mg/L)		Kommentarer
	S ≤	R >	
<b>Penicilliner</b>			Alle isolater testes for betalaktamase (bla) som er den eneste kjente resistensmekanisme mot penicilliner. De fleste norske isolater produserer bla (NORM 2003).
Penicillin V og G	Bla-negativ 1	Bla-positiv 1	<i>Moraxella catarrhalis</i> følsomhet for penicillin undersøkes med en betalaktamasetest. De angitte brytningspunktene kan benyttes til presentasjon av epidemiologiske data.
Ampicillin	1	1	
Amoxicillin/klavulanat	1	1	
<b>Cefalosporiner</b>			For tiden ikke registrert i Norge. Kan benyttes diagnostisk for påvisning av betalaktamaseproduksjon.
Cefuroxim	1	2	
Cefotaxim <sup>1</sup>	0,12	0,12	
Ceftriaxon <sup>1</sup>	0,12	0,12	
<b>Fluorokinoloner</b>			Nalidixinsyre kan benyttes for å påvise lavgradig fluorokinolonresistens, se <a href="http://www.unn.no/category19027.html">http://www.unn.no/category19027.html</a>
Ciprofloxacin	0,5	0,5	
<b>Karbapenemer<sup>1</sup></b>			
Ertapenem	0,5	0,5	
Imipenem	2	2	
Meropenem	2	2	
<b>Makrolider</b>			Erytromycin er grupprepresentativ testsubstans for makrolidene. Resultatet av resistensbestemmelsen for erytromycin gjelder også for azitromycin og claritromycin.
Azitromycin	0,5	0,5	
Erytromycin	0,25	0,5	
Klaritromycin	0,25	0,5	
<b>Tetracykliner</b>			Tetracyklin er grupprepresentativ testsubstans for tetracyklin og doxycyklin.
Tetracyklin	1	2	Resistensbestemmelse anbefales ikke utført fordi middelet ikke er egnet til behandling av infeksjoner forårsaket av aktuelle mikrober.
Tigecyklin	-	-	
<b>Andre</b>			
Kloramfenikol	1	2	Trimetoprim-sulfametoksazol i forholdet 1/19. Brytningspunkt er angitt for trimetoprimkomponenten.
Trimetoprim-sulfametoksazol	0,5	1	
<b>Kvalitetskontroll av resistensbestemmelse</b>			Se AFAs dokument om kvalitetskontroll av resistensbestemmelser Versjon 2.2 (ISBN 978-82-92345-10-8) <a href="http://www.unn.no/category19026.html">http://www.unn.no/category19026.html</a>



---

<sup>1</sup> Isolater med MIC verdier over S/I brytningspunktet sees sjelden eller aldri. Identifikasjon og resistensbestemmelse bør gjentas og hvis resultatet konfirmeres, anbefales isolatet sendt referanselaboratorium.



## AFA's brytningspunkter for *Pasteurella multocida*

Gjelder fra januar 2009

Norske følsomhetsdata mangler. Brytningspunktene i hovedsak basert på MIC-data fra SRGA og EUCAST.

Antibiotika	MIC brytningspunkter (mg/L)		Kommentarer
	S ≤	R >	
<b>Betalaktamer</b>			<i>Pasteurella multocida</i> er vanligvis følsom for penicillin, 2. og 3. generasjons cefalosporiner. Betalaktamaseproduserende stammer er beskrevet og bør undersøkes ved nedsatt følsomhet for penicilliner. Se AFAs metode for påvisning av betalaktamase, <a href="http://www.unn.no/category19027.html">http://www.unn.no/category19027.html</a>
Penicillin V	0,5	0,5	
Ampicillin	0,5	0,5	
Cefotaxim	0,12	1	
<b>Fluorokinoloner</b>			Nalidixinsyre kan benyttes for å påvise lavgradig fluorokinolonresistens, se <a href="http://www.unn.no/category19027.html">http://www.unn.no/category19027.html</a>
Ciprofloxacin	0,5	1	Farmakologiske brytningspunkt.
<b>Makrolider</b>			Resistensbestemmelse anbefales ikke fordi makrolider ikke anses egnet til behandling av infeksjoner forårsaket av <i>Pasteurella multocida</i>
<b>Aminoglykosider</b>			Resistensbestemmelse anbefales ikke fordi aminoglykosider ikke anses egnet til behandling av infeksjoner forårsaket av <i>Pasteurella multocida</i>
<b>Tetracykliner</b>			Tetracyklin er grupprepresentativ testsubstans for tetracyklin og doxycyklin.
Tetracyklin	2	4	
<b>Andre</b>			
Trimetoprim-sulfametoksazol	2	4	Trimetoprim-sulfametoksazol i forholdet 1/19. Brytningspunkt er angitt for trimetoprimkomponenten.
<b>Kvalitetskontroll av resistensbestemmelse</b>			Se AFAs dokument om kvalitetskontroll av resistensbestemmelser Versjon 2.2 (ISBN 978-82-92345-10-8) <a href="http://www.unn.no/category19026.html">http://www.unn.no/category19026.html</a>



## AFAs brytningspunkter for *Neisseria gonorrhoeae*

Gjelder fra januar 2009

Diffusjonsmetoden er ikke standardisert for resistensbestemmelse av kravstore, langsomtvoksende bakterier. Resistensbestemmelse av gonokokker bør gjøres med MIC-metode.

Antibiotikum	MIC brytningspunkter (mg/L)		Kommentarer
	S ≤	R >	
<b>Penicilliner</b>			Betalaktamase (bla)-test må utføres, se <a href="http://www.unn.no/category19027.html">http://www.unn.no/category19027.html</a> for fullstendig metode og tolkning av resultater. Nedsatt penicillinfølsomhet skyldes enten bla (20-30% av stammene er for tiden positive) eller endringer i penicillin-bindende proteiner (PBP). Hvis stammen er bla-negativ og har nedsatt penicillinfølsomhet, bør MIC-verdien oppgis. Betalaktamaseproduserende stammer er resistente mot ampicillin og amoxicillin. Bla-negative stammer som er følsomme for penicillin G anses følsomme for ampicillin og amoxicillin.
Penicillin V	-	-	Resistensbestemmelse anbefales ikke utført fordi middelet ikke er egnet til behandling av infeksjoner forårsaket av aktuelle mikrobe.
Penicillin G	0,06	1	Se kommentar i det grå feltet over.
Ampicillin	Se fotnote <sup>1</sup>		
Amoxicillin			
<b>Cefalosporiner</b>			Det er tilstrekkelig å teste ett av 3.generasjons cefalosporinene.
Cefotaxim	0,12	0,12 <sup>2</sup>	
Ceftriaxon	0,12	0,12 <sup>2</sup>	
<b>Aminoglykosider</b>			
Spectinomycin	64	64	Norske data mangler, brytningspunktene er hentet fra SRGA.
<b>Makrolider</b>			
Azitromycin	0,25	0,5	
<b>Tetracykliner</b>			
Tetracyklin	0,5	1	
<b>Fluorokinoloner</b>			Lavgradig resistens mot fluorokinoloner påvises med nalidixinsyre. Det er økt risiko for terapivikt ved bruk av fluorokinoloner dersom bakterien er resistent mot nalidixinsyre.
Ciprofloxacin	0,03	0,06	
Ofloxacin	0,12	0,25	
<b>Kvalitetskontroll av resistensbestemmelse</b>			Se AFAs dokument om kvalitetskontroll av resistensbestemmelser Versjon 2.2 (ISBN 978-82-92345-10-8) <a href="http://www.unn.no/category19026.html">http://www.unn.no/category19026.html</a>

<sup>1</sup> Følsomhet for ampicillin og amoxicillin utledes fra følsomhet for penicillin G.

<sup>2</sup> Stammer med MIC høyere enn det angitte S/I brytningspunktet er veldig sjeldne, eller foreløpig ikke beskrevet. Ved slike funn må identifikasjon og resistensbestemmelse gjentas, og dersom resultatet bekrefte må isolatet sendes til referanselaboratorium. Inntil det er dokumentasjon for klinisk effekt overfor isolater med MIC høyere enn de angitte brytningspunkter bør slike isolater rapporteres som R.



## AFAs brytningspunkter for *Neisseria meningitidis*

Gjelder fra januar 2009

Resistensbestemmelse av meningokokker bør gjøres med MIC-metode. Det er risiko for smitte ved arbeid med meningokokker i suspensjon. Resistensbestemmelse bør derfor foregå under betryggende forhold og utføres av kvalifisert personale.

Antibiotikum	MIC brytningspunkter (mg/L)		Kommentarer
	S ≤	R >	
<b>Penicilliner</b>			Gjør alltid betalakamase-test, se <a href="http://www.unn.no/category19027.html">http://www.unn.no/category19027.html</a> for fullstendig metode og tolkning av resultater. Penicillin-følsomme stammer er følsomme for penicillin V, penicillin G, ampicillin, amoxicillin, piperacillin, 2. og 3. generasjons cefalosporiner samt karbapenemer, men alle midlene er ikke anbefalt brukt ved systemisk meningokokksykdom/-meningitt. Nedsatt penicillinfølsomhet skyldes enten betalaktamaser (bla) (meget sjelden) eller PBP-endringer som heller ikke er hyppig forekommende i Norge, men økende andre steder i verden.
Penicillin G <sup>1</sup>	0,06	0,25	
Ampicillin <sup>1</sup>	0,12	1	
Amoxicillin <sup>1</sup>	0,12	1	
<b>Cefalosporiner<sup>2</sup></b>			
Cefotaxim	0,12	0,12	
Ceftriaxon	0,12	0,12	
<b>Karbapenemer<sup>2</sup></b>			
Meropenem	0,25	0,25	Brytningspunktene gjelder ved meningitt
<b>Fluorokinoloner</b>			
Ciprofloxacin	0,03	0,06	Kan brukes til sanering av bærerskap.
Ofloxacin	-	-	Det er manglende dokumentasjon for at middelet er egnet til behandling av infeksjoner forårsaket av meningokokker.

<sup>1</sup> Penicillin V anbefales i Norge (siden 1975) til (behandling) av nærkontakter under 15 år av systemiske meningokokksykdomstilfeller. Penicillinfølsomhet hos systemiske meningokokk-isolater overvåkes regelmessig av Folkehelseinstituttet. MIC-verdiene overfor penicillin G og ampicillin er lavere enn overfor penicillin V, og ved mistanke om svikt i regimet bør stammer MIC-bestemmes også overfor penicillin V.

<sup>2</sup> Stammer med MIC høyere enn det angitte S/I brytningspunktet er veldig sjeldne, eller foreløpig ikke beskrevet. Ved slike funn må identifikasjon og resistensbestemmelse gjentas, og dersom resultatet bekreftes må isolatet sendes til referanselaboratorium. Inntil det er dokumentasjon for klinisk effekt overfor isolater med MIC høyere enn de angitte brytningspunkter (i kursiv) bør slike isolater rapporteres som R.



ANDRE			
Kloramfenikol	2	4	
Sulfonamid	8	8	Sulfonamidresistens er en epidemiologisk markør for enkelte meningokokkloner.
Rifampicin	0,25	0,25	Kan brukes til sanering av bærerskap.
<b>Kvalitetskontroll av resistensbestemmelse</b>			Se AFAs dokument om kvalitetskontroll av resistensbestemmelser Versjon 2.2 (ISBN 978-82-92345-10-8) <a href="http://www.unn.no/category19026.html">http://www.unn.no/category19026.html</a>



Vedlegg 15, tabell 11. *Staphylococcus* spp. Versjon 1.12.

## AFAs brytningspunkter for *Staphylococcus* spp.

Gjelder fra januar 2009

Antibiotika	MIC brytningspunkter (mg/L)		Kommentarer
	S ≤	R >	
<b>Penicilliner</b>			Penicillinfølsomme stafylokokker er normalt følsomme for alle penicilliner (unntatt mecillinam), cefalosporiner (unntatt ceftazidim) og karbapenemer. Penicillinresistente oxacillin-følsomme stammer er normalt følsomme for betalaktamase (bla) -stabile penicilliner (isoxazolylenicilliner), betalaktamaseinhibitor-kombinasjoner, de fleste cefalosporiner (unntatt ceftazidim) og karbapenemer. Meticillinresistente isolater (oxacillin- = meticillinresistente stafylokokker) anses resistente mot alle registrerte betalaktamantibiotika <sup>1</sup> . Stafylokokkers følsomhet for betalaktamantibiotika kan avgjøres gjennom undersøkelse mot penicillin og cefoxitin ( <i>S. aureus</i> ) eller oxacillin (KNS) <sup>2</sup> . Rutineundersøkelse av stafylokokker mot andre betalaktamantibiotika anbefales derfor vanligvis ikke.
Penicillin G og Penicillin V	Bla-negativ  0,12	Bla-positiv  0,12	Stafylokokkers følsomhet for penicillin undersøkes med en betalaktamasetest. Penicillinresistente stafylokokker produserer betalaktamase og er derfor resistente mot alle bla-følsomme penicilliner (ampicillin, amoxicillin, azlocillin, piperacillin, ticarcillin). Stafylokokker rapporteres alltid R mot mecillinam fordi middelet ikke anses å være egnet i behandlingen av stafylokokkinfeksjoner <a href="http://www.unn.no/category19027.html">http://www.unn.no/category19027.html</a> . De angitte brytningspunktene kan benyttes til presentasjon av epidemiologiske data.
Oxacillin	2  0,25	2  0,25	<b>Gjelder <i>S. aureus</i>.</b>  <b>AFA anbefaler at alle <i>S. aureus</i> (inklusive isolater ved UVI) undersøkes på følsomhet for bla-stabile penicilliner med cefoxitin eller likeverdig metode<sup>2</sup> <a href="http://www.unn.no/category19027.html">http://www.unn.no/category19027.html</a></b>  <b>Gjelder koagulase-negative stafylokokker (KNS);</b> Brytningspunktene for KNS korrelerer med forekomst av <i>mecA</i> -genet hos <i>S. epidermidis</i> , <i>S. hominis</i> og <i>S. haemolyticus</i> . De valgte brytningspunktene kan overestimere resistens for andre KNS som <i>S. saprophyticus</i> , <i>S. xylosus</i> m. fl. Ved alvorlige infeksjoner forårsaket av KNS anbefales påvisning av <i>mecA</i> -genet hos stammer med MIC > 0,25 mg/L. (For <i>S. lugdunensis</i> benyttes brytningspunktene for <i>S. aureus</i> )  <b>AFAs anbefalte metode for undersøkelse av KNS mht. følsomhet for bla-stabile penicilliner er spotinokulering på oxacillinholdig agar<sup>2</sup> <a href="http://www.unn.no/category19027.html">http://www.unn.no/category19027.html</a></b>



Vedlegg 15, tabell 11. *Staphylococcus* spp. Versjon 1.12.

<b>Cefalosporiner</b>			Særskilt undersøkelse av stafylokokkers følsomhet for cefalosporiner anbefales ikke rutinemessig. Meticillinsensitive isolater er normalt følsomme for cefalosporiner med unntak av ceftazidim som ikke anses egnet i behandling av stafylokokkinfeksjoner. <b>Meticillinresistente isolater er resistente mot cefalosporiner<sup>1</sup>.</b>
Cefalotin			Villtypepopulasjonen har MIC 0,12-1 mg/L
Cefoxitin ( <i>S. aureus</i> )	4	4	Kun til diagnostisk anvendelse <sup>2</sup>
Cefuroxim			Villtypepopulasjonen har MIC 0,016-4 mg/L
Cefotaxim			” 0,032-4 mg/L
Ceftriaxon			“ 1-8 mg/L
<b>Karbapenemer</b>			Særskilt undersøkelse av stafylokokkers følsomhet for karbapenemer anbefales ikke rutinemessig. Meticillinsensitive isolater er normalt følsomme for karbapenemer. <b>Meticillinresistente isolater er resistente mot karbapenemer.</b>
Ertapenem			Villtypepopulasjonen har MIC 0,008-1,0 mg/L (unntatt <i>S. haemolyticus</i> og <i>S. saprophyticus</i> )
Imipenem			” 0,004-0,12 mg/L
Meropenem			” 0,016-0,5 mg/L
<b>Glykopeptidantibiotika</b>			Ved mistanke om nedsatt følsomhet for vankomycin og/eller teikoplanin skal stammen undersøkes videre med MIC-bestemmelse og eventuell påvisning av resistensgener.
Vankomycin	4	8	Den baktericide aktivitet av glykopeptider er mer langsomt innsettende enn for betalaktamer. <i>S. aureus</i> kan tolkes som falskt følsom ved at MIC-bestemmelsen for glykopeptid-antibiotika er svært metodeavhengig (vesentlig testmedium). Anførte brytningspunkter forutsetter bruk av MH agar, McF 0,5 og Etest for MIC. Konferer <a href="http://www.unn.no/category19026.html">http://www.unn.no/category19026.html</a>
Teikoplanin	4	8	
<b>Aminoglykosider</b>			Gentamicin er grupprepresentativ testsubstans for aminoglykosidene.
Gentamicin	1	1	Gentamicinresistens indikerer kryssresistens med andre aminoglykosider unntatt streptomycin.
Netilmicin	1	1	Gentamicin anbefales som testsubstans. Netilmicin overestimerer følsomhet <i>in vitro</i> , særlig hos KNS. Gentamicinfølsomme stammer vil også være følsomme for netilmicin.
Tobramycin	1	1	Testsubstans for sykehus som har tobramycin som primært aminoglykosid. Tobramycin-følsomme stammer vil normalt være følsomme for gentamicin og netilmicin.
<b>Makrolider</b>			Erytromycin er grupprepresentativ testsubstans for makrolidene.
Azitromycin	1	2	
Erytromycin	1	2	
Klaritromycin	1	2	
<b>Linkosamider</b>			
Klindamycin	0,25	0,5	For påvisning av induserbar MLS-resistens henvises til AFAs anbefalte metoder for påvisning av makrolid- og MLS <sub>B</sub> -resistens hos stafylokokker og streptokokker, versjon 1.0 <a href="http://www.unn.no/category19027.html">http://www.unn.no/category19027.html</a>
<b>Tetracyklin</b>			Tetracyklin er grupprepresentativ testsubstans og kan forutsi følsomhet for alle tetracykliner.
Doxycyklin	1	2	



Vedlegg 15, tabell 11. *Staphylococcus* spp. Versjon 1.12.

Tetracyklin	1	2	
Tigecyklin <sup>3</sup>	0,5	0,5	
<b>Fluorokinoloner</b>			Stafylokokker kan utvikle resistens under pågående kinolonterapi. Dette kan skje etter 3-4 dager. Undersøkelse av repeterte isolater kan derfor være nødvendig. Det er hel eller delvis kryssresistens mellom fluorokinoloner. Brytningspunkter baseres på høydose antibiotikabehandling.
Ciprofloxacin	1	1	
Ofloxacin	1	1	Brytningspunktene gjelder bare for urinveisisolater.
<b>Andre</b>			
Daptomycin <sup>3</sup>	1	1	MIC-bestemmelse nødvendig.
Fusidin	1	1	Gjelder systemisk terapi.
Kloramfenikol	8	8	
Linezolid	4	4	
Mupirocin	4	4	Kun til lokalbehandling. Resistensdata hentet fra BSAC. Villtypepopulasjonen har MIC 0,064-0,5 mg/L. Lavgradig resistens MIC 8-256 mg/L, høygradig resistens MIC > 512mg/L.
Nitrofurantoin	64	64	Brytningspunktene gjelder bare for urinveisisolater.
Quinupristin-dalfopristin	1	2	MIC-bestemmelse nødvendig.
Rifampicin	0,06	0,5	Rifampicin skal ikke benyttes som monoterapi på grunn av rask resistensutvikling.
Retapamulin			Villtypepopulasjonen har MIC 0,032-0,5 mg/L. Kun til lokalbehandling.
Trimetoprim	2	4	Brytningspunktene gjelder bare for urinveisisolater.
Trimetoprim-sulfametoksazol	2	4	Trimetoprim-sulfametoksazol i forholdet 1/19. Brytningspunkt er angitt for trimetoprimkomponenten.
<b>Kvalitetskontroll av resistensbestemmelse</b>			Se AFAs dokument om kvalitetskontroll av resistensbestemmelser Versjon 2.2 (ISBN 978-82-92345-10-8) <a href="http://www.unn.no/category19026.html">http://www.unn.no/category19026.html</a>

<sup>1</sup>Et nytt 4.de generasjons cefalosporinpreparat (ceftobiprol) med effekt mot MRSA gjennom økt affinitet for binding til PBP2a, forventes registrert i løpet av 2009

<sup>2</sup>Cefoxitin benyttes for å teste gule stafylokokkers følsomhet for betalaktamastabile penicilliner (meticillin, kloksacillin, dikloksacillin) fordi medikamentet har høyere sensitivitet og spesifisitet, samt reduserte tolkningsproblemer mht. heteroresistens og borderline resistent *S. aureus* (BORSA), enn oxacillin. Begrepet meticillinresistente stafylokokker benyttes fordi dette er en innarbeidet terminologi, men begrepet er synonymt med cefoxitinresistente eller oxacillinresistente stafylokokker så lenge resistensmekanismer er bekreftet med påvisning av *mecA* genet. Cefoxitin er ikke egnet som testsubstrat for KNS, og spotinokulering på oxacillinholdig agar anbefales for disse mikrobenes. AFA har beskrevet de anbefalte metoder for påvisning av meticillinresistens hos *S. aureus* og koagulase-negative stafylokokker i egen informasjon (AFAs anbefalte metoder for påvisning av meticillinresistens hos stafylokokker, versjon 2.0, september 2005, <http://www.unn.no/category19027.html>). **Meticillinresistens hos *S. aureus* (MRSA) skal verifiseres med genetisk påvisning av *mecA*.** På laboratorier uten tilgang på genotypiske metoder bør en agglutinasjonstest for påvisning av *mecA*-genproduktet (PBP 2a) benyttes i påvente av en slik undersøkelse. Ved klinisk alvorlige infeksjoner bør meticillinresistens hos KNS (MRSE) også verifiseres med genetisk påvisning av *mecA*

<sup>3</sup> Isolater med MIC verdier over S/I brytningspunktet sees sjelden eller aldri. Identifikasjon og resistensbestemmelse anbefales gjentatt og hvis resultatet konfirmeres, anbefales isolatet sendt referanselaboratorium



## AFAs brytningspunkter for *Streptococcus pneumoniae*

Gjelder fra januar 2009

Antibiotikum	MIC brytningspunkter (mg/L)		Kommentarer
	S ≤	R >	
<b>Penicilliner</b>			Ved peroral behandling av intermediært følsomme stammer er det risiko for manglende effekt ved bruk av penicillin i konvensjonelle doser og doseringsintervall. Infeksjoner med intermediært følsomme stammer vil normalt respondere på parenteral behandling med penicilliner. Unntak er meningitt der effekten vil være meget usikker. Ved pneumoni må høy dosering anvendes <sup>2</sup> .
Penicillin G	0,06	2	Generelle brytningspunkter <sup>3</sup> . Stammer som er følsomme for penicillin G kan også rapporteres som følsomme for ampicillin, amoxicillin, piperacillin-tazobactam og andre relevante beta-laktamantibiotika. Stammer med MIC >0,06 mg/L er resistente mot penicillin V. For påvisning av nedsatt penicillinfølsomhet hos pneumokokker henvises til AFAs metodebeskrivelse, <a href="http://www.unn.no/category19027.html">http://www.unn.no/category19027.html</a>
Penicillin G	0,06	0,06	Brytningspunkter ved meningitt.
Ampicillin	0,5	2	Gjelder også for amoksisillin og piperacillin-tazobaktam.
<b>Cefalosporiner</b>			Endringer i PBP som gir nedsatt penicillinfølsomhet vil som regel ikke gi tilsvarende endringer i følsomhet for cefalosporiner. 3.generasjons cefalosporiner (unntatt ceftazidim) kan derfor være et alternativ ved nedsatt følsomhet for penicillin, særlig ved meningitt. Endringer i PBP avspeiler det selektive trykket stammen har vært utsatt for og flere ulike mønster for betalaktamresistens kan forekomme.
Cefuroxim	0,5	1	Kan testes ved nedsatt følsomhet for penicillin G. Anbefales ikke ved meningitt.
Cefotaxim	0,5	2	Bør testes ved nedsatt penicillinfølsomhet.
Ceftriaxon	0,5	2	Alternativ ved nedsatt penicillinfølsomhet.
<b>Karbapenemer<sup>1</sup></b>			
Ertapenem	0,5	0,5	Imipenem og ertapenem anbefales ikke brukt ved meningitt.
Imipenem	2	2	
Meropenem	2	2	Generelle brytningspunkter.
Meropenem	0,25	1	Brytningspunkter ved meningitt.



<b>Glykopeptider<sup>1</sup></b>			
Vankomycin	4	4	Alternativ ved nedsatt penicillinfølsomhet.
Teikoplanin	4	4	
<b>Makrolider</b>			Erytromycin anbefales som grupperepresentativ testsubstans for makrolidene.
Erytromycin	0,25	0,5	
Klaritromycin	0,25	0,5	
Azitromycin	0,25	0,5	
<b>Linkosamider</b>			
Klindamycin	0,5	0,5	For påvisning av induserbar MLS-resistens henvises til AFAs metodebeskrivelse, <a href="http://www.unn.no/category19027.html">http://www.unn.no/category19027.html</a>
<b>Tetracykliner</b>			Tetracyklin anbefales som grupperepresentativ testsubstans for tetracyklinene og doxycylin.
Tetracyklin	1	2	
Tigecylin	-	-	Klinisk effekt kan ikke utelukkes, men klinisk dokumentasjon mangler foreløpig
<b>Fluorokinoloner</b>			
Ciprofloxacin	0,12	2	Ciprofloxacin egner seg ikke til behandling av infeksjoner forårsaket av pneumokokker. Brytningspunktene er valgt slik at villtypepopulasjonen kategoriseres som I. Resistens skyldes vanligvis mutasjon i <i>parC</i> eller <i>gyrA</i> . Stammer med en enkelt mutasjon har liten økning i MIC og er derfor vanskelig å påvise. Det er betydelig økt risiko for flere mutasjoner når det først foreligger en mutasjon.
<b>Andre</b>			
Kloramfenikol	8	8	
Linezolid	4	4	
Trimetoprim-sulfametoksazol	1	2	Trimetoprim-sulfametoksazol i forholdet 1/19. Brytningspunkt er angitt for trimetoprimkomponenten.
<b>Kvalitetskontroll av resistensbestemmelse</b>			Se AFAs dokument om kvalitetskontroll av resistensbestemmelser Versjon 2.2 (ISBN 978-82-92345-10-8), <a href="http://www.unn.no/category19026.html">http://www.unn.no/category19026.html</a>

<sup>1</sup> Stammer med MIC over S/I brytningspunktet sees sjelden eller aldri hos *S. pneumoniae*. Identifikasjon og resistensbestemmelse anbefales gjentatt og hvis resultatet konfirmeres, anbefales isolatet sendt referanselaboratorium.

<sup>2</sup> Stammer med MIC ≤ 0,5 mg/L anses følsomme for penicillin G i doser på minst 1,2 g x 4, med MIC ≤ 1 mg/L i doser på 2,4 g x 4 eller 1,2 g x 6 og stammer med MIC ≤ 2,0 mg/L følsomme i doser på 2,4 g x 6.

<sup>3</sup> Ved MIC > 0,06 mg/L bør svaret kommenteres med: "Ved meningitt må stammer med MIC > 0,06 anses resistente for penicillin G".


**AFA's brytningspunkter for *Streptococcus* spp. unntatt *S. pneumoniae***
**Gjelder fra januar 2009**

Antibiotikum	MIC brytningspunkter (mg/L)		Kommentarer
	S ≤	R >	
<b>Penicilliner</b>			Penicillinresistens er ikke påvist hos beta-hemolytiske streptokokker (BHS) gr A, C og G. Streptokokker gr B med nedsatt følsomhet for penicilliner har vært beskrevet. Små-kolonivarianter (anginosus-gruppen) tilhører viridansstreptokokkene (VS) og kan ha nedsatt følsomhet for penicilliner.
Penicillin G for BHS <sup>1</sup>	0,25	0,25	Penicillin G er grupperepresentativ testsubstans for beta-laktamantibiotika. Beta-laktamase-inhibitorer har ingen innvirkning på følsomhet.
Penicillin G for VS	0,25	2	MIC-metode bør benyttes.
Ampicillin for BHS	0,5	2	
Ampicillin for VS	0,5	2	Gjelder også for amoksisillin. MIC metode bør benyttes.
<b>Cefalosporiner</b>			
Cefuroxim for BHS <sup>1</sup>	0,5	0,5	
Cefotaxim for BHS <sup>1</sup>	0,5	0,5	
Ceftriaxon for BHS <sup>1</sup>	0,5	0,5	
Cefuroxim for VS	0,5	2	Tentative brytningspunkter.
Cefotaxim for VS	0,5	2	
Ceftriaxon for VS	0,5	2	
<b>Karbapenemer<sup>1</sup></b>			
Meropenem	2	2	Alternativ ved nedsatt penicillinfølsomhet.
Imipenem	2	2	Alternativer ved nedsatt penicillinfølsomhet.
Ertapenem	0,5	0,5	Imipenem og ertapenem anbefales ikke ved meningitt.
<b>Glykopeptider<sup>1</sup></b>			
Vankomycin	4	4	Alternativ ved nedsatt penicillinfølsomhet.
Teikoplanin	4	4	
<b>Makrolider</b>			Erytromycin anbefales som grupperepresentativ testsubstans for makrolidene.
Erytromycin	0,25	0,5	
Klaritromycin	0,25	0,5	
Azitromycin	0,25	0,5	
<b>Linkosamider</b>			
Klindamycin	0,5	0,5	For påvisning av induserbar MLS-resistens henvises til AFA's metodebeskrivelse, <a href="http://www.unn.no/category19027.html">http://www.unn.no/category19027.html</a>
<b>Tetracykliner</b>			Tetracyklin anbefales som grupperepresentativ testsubstans for tetracykliner og doxycyklin.
Tetracyklin	1	2	
Tigecyklin <sup>1</sup>	0,25	0,5	Tetracyklinfølsomme stammer er også følsomme for tigecyklin.



Andre			
Daptomycin <sup>1</sup>	1	1	Resistensbestemmes med MIC-metode.
Kloramfenikol	8	8	
Linezolid <sup>1</sup>	2	4	
Trimetoprim-sulfametoksazol	1	2	Trimetoprim-sulfametoksazol i forholdet 1/19. Brytningspunkt er angitt for trimetoprimkomponenten.
<b>Kvalitetskontroll av resistensbestemmelse</b>			Se AFAs dokument om kvalitetskontroll av resistensbestemmelser Versjon 2.2 (ISBN 978-82-92345-10-8) <a href="http://www.unn.no/category19026.html">http://www.unn.no/category19026.html</a>

<sup>1</sup> Stammer med MIC-verdier over S/I brytningspunktet sees sjelden eller aldri hos beta-hemolytiske streptokokker gr A, B, C og G. Identifikasjon og resistensbestemmelse anbefales gjentatt og hvis resultatet konfirmeres, anbefales isolatet sendt referanselaboratorium.



## AFAs brytningspunkter for *Enterococcus* spp. med kommentarer

Gjelder fra januar 2009

Enterokokker har naturlig nedsatt følsomhet for mange antibiotikagrupper<sup>1</sup>.

Antibiotika	MIC brytningspunkter (mg/L)		Kommentarer
	S ≤	R >	
<b>Penicilliner</b>			Enterokokkers følsomhet for penicilliner bør undersøkes med ampicillin. Resultatet kan som hovedregel overføres til penicillin G, amoxicillin, piperacillin. Penicillin G er mindre aktivt enn ampicillin <i>in vitro</i> . Nedsatt følsomhet for ampicillin predikerer også redusert følsomhet for andre penicilliner og karbapenemer.
Ampicillin	4	8	Nedsatt følsomhet for ampicillin er vanlig hos <i>E. faecium</i> . Produksjon av betalaktamase hos <i>E. faecalis</i> er påvist, men forekommer sjelden. NORM-data viser at MIC-fordelingen for villtype-populasjonen av <i>E. faecalis</i> er 0,12-2 mg/L.
Penicillin G	4	8	NORM-data viser at MIC for villtype-populasjonen er 0,5-4 mg/L.
<b>Karbapenemer</b>			Karbapenemer anses mindre egnet i behandlingen av enterokokkinfeksjoner.
Imipenem	4	8	Gjelder <i>E. faecalis</i>
Ertapenem	-	-	Resistensbestemmelse anbefales ikke utført fordi midlene ikke er egnet til behandling av infeksjoner forårsaket av aktuelle mikrobe.
Meropenem	-	-	
<b>Glykopeptidantibiotika</b>			Se AFAs anbefalte metode for påvisning av vankomycinresistens <a href="http://www.unn.no/category19027.html">http://www.unn.no/category19027.html</a>
Teikoplanin	4	8	
Vankomycin	4	8	
<b>Aminoglykosider</b>			Aminoglykosider skal ikke brukes som monoterapi ved enterokokkinfeksjoner. Alvorlige enterokokkinfeksjoner bør behandles med kombinasjoner av aminoglykosid og celleveggsaktive antibiotika (penicilliner og glykopeptider) pga synergi. Se AFAs anbefalte metode for påvisning og tolkning av høygradig aminoglykosidresistens hos enterokokker <a href="http://www.unn.no/category19027.html">http://www.unn.no/category19027.html</a>
Gentamicin	128	128	Enterokokker besvares aldri med S, kun med I eller R (se link i avsnittet over).
Streptomycin	256	256	
<b>Makrolider</b>			Resistensbestemmelse anbefales ikke utført fordi middelet ikke er egnet til behandling av infeksjoner forårsaket av aktuelle mikrobe.
<b>Tetracykliner</b>			
Tetracyklin	-	-	Resistensbestemmelse anbefales ikke utført fordi middelet ikke er egnet til behandling av infeksjoner forårsaket av aktuelle mikrobe.
Tigecyklin <sup>2</sup>	0,25	0,5	
<b>Fluorokinoloner</b>			Resistensbestemmelse anbefales ikke utført fordi middelet ikke er egnet til behandling av infeksjoner forårsaket av aktuelle mikrobe.
<b>Andre</b>			
Kloramfenikol	-	-	Resistensbestemmelse anbefales ikke utført fordi middelet ikke er egnet til behandling av infeksjoner forårsaket av aktuelle mikrobe.





Linezolid <sup>2</sup>	4	4	Villtypepopulasjonen har MIC 0,5-2 mg/L. Resistens er beskrevet.
Daptomycin	-	-	Det er utilstrekkelig dokumentasjon for at medikamentet er effektivt mot enterokokker.
Nitrofurantoin	64	64	Brytningspunktene gjelder kun for nedre urinveisinfeksjoner og <i>E.faecalis</i> .
Quinupristin- dalfopristin <sup>2</sup>	1	4	Gjelder kun <i>E. faecium</i> . <i>E. faecalis</i> er resistent.
Rifampicin	-	-	Resistensbestemmelse anbefales ikke utført fordi middelet ikke er egnet til behandling av infeksjoner forårsaket av aktuelle mikrobe.
Trimetoprim <sup>3</sup>	0,032	1	Trimetoprims effekt mot enterokokker er usikker. Vill-type populasjonen er derfor kategorisert som intermediær følsom. Brytningspunktene gjelder kun for nedre urinveisinfeksjoner.
Trimetoprim-sulfamethoxazole <sup>3</sup>	0,032	1	
<b>Kvalitetskontroll av resistensbestemmelse</b>			Se AFAs dokument om kvalitetskontroll av resistensbestemmelser Versjon 2.2 (ISBN 978-82-92345-10-8) <a href="http://www.unn.no/category19026.html">http://www.unn.no/category19026.html</a>

<sup>1</sup> Enterokokker har en iboende nedsatt følsomhet for eller resistens mot cefalosporiner, penicillinastabile-penicilliner (isoxazolylpenicilliner), monobaktamer (aztreonam), klindamycin og sulfonamider samt trimetoprim-sulfametoksazol (ved infeksjoner utenfor urinveiene). Ved resistensbestemmelse kan disse medikamentene fremstå som aktive *in vitro*, men de er ikke effektive *in vivo*. Enterokokker skal derfor ikke rapporteres som følsomme for disse antibiotika. Enterokokkene har også en iboende nedsatt følsomhet for aminoglykosider. Penicilliner har alene bare bakteriostatisk effekt. For å kunne oppnå synergi og baktericid effekt i behandlingen av alvorlige enterokokkinfeksjoner er det derfor nødvendig med kombinasjon av et celleveggsaktivt antibiotikum (penicillin, ampicillin eller vankomycin) og et aminoglykosid (gentamicin eller streptomycin). Synergi og baktericid effekt er avhengig av fravær av høygradig resistens (HGR) mot aminoglykosider. Synergi kan forutsies ved å teste for HGR mot gentamicin og streptomycin, de mest effektive aminoglykosidene mot enterokokker.

<sup>2</sup> Isolater med MIC verdier over S/I brytningspunktet sees sjelden eller aldri. Identifikasjon og resistensbestemmelse anbefales gjentatt, og hvis resultatet konfirmeres, anbefales isolatet sendt referanselaboratorium.

<sup>3</sup>Merk at enterokokker kan ta opp folat fra plasma og vev, og trimetoprim vil derfor ha liten eller ingen aktivitet *in vivo* utenom urinveiene.



## AFA's brytningspunkter for *Listeria monocytogenes*

Gjelder fra januar 2009

*Listeria monocytogenes* er en fakultativt intracellulær mikrobe. Immunsupprimerte pasienter og gravide (foster) er særlig utsatt for alvorlige infeksjoner med *Listeria*. Dette skyldes vertens mottakelighet for infeksjon, bakteriens patogene egenskaper, intracellulære lokalisasjon og dens iboende nedsatte følsomhet for enkelte antibiotikagrupper herunder cefalosporiner. Ampicillin anses for å være førstevalg i behandlingen av *Listeria*-infeksjoner med eller uten tillegg av aminoglykosider (gentamicin). Ved meningo-encefalitt anbefales en kombinasjon av ampicillin og trimetoprim-sulfametoksazol. Ved penicillinallergi anses trimetoprim-sulfametoksazol for å være førstevalg.

Antibiotikum	MIC brytningspunkter (mg/L)		Kommentarer
	S ≤	R >	
<b>Penicilliner<sup>1</sup></b>			Resistens mot penicillin og ampicillin er ikke beskrevet hos <i>Listeria</i> .
Penicillin G	2	2	
Ampicillin	2	2	
<b>Cefalosporiner</b>			Resistensbestemmelse anbefales ikke da <i>Listeria</i> har en iboende resistens mot cefalosporiner.
<b>Aminoglykosider</b>			-
Gentamicin	1	1	Anvendes sammen med penicilliner for å oppnå synergi..
<b>Makrolider</b>			Resistensbestemmelse anbefales ikke utført fordi middelet ikke er egnet til behandling av infeksjoner forårsaket av aktuelle mikrobe.
<b>Fluorokinoloner</b>			Resistensbestemmelse anbefales ikke utført da det er manglende dokumentasjon for at disse midlene er egnet i behandlingen av infeksjoner forårsaket av aktuell mikrobe.
<b>Tetracykliner</b>			Resistensbestemmelse anbefales ikke utført fordi middelet ikke er egnet til behandling av infeksjoner forårsaket av aktuelle mikrobe.
<b>Andre</b>			
Trimetoprim-sulfametoksazol	2	4	Trimetoprim-sulfametoksazol i forholdet 1/19. Brytningspunkt er angitt for trimetoprimkomponenten.
<b>Kvalitetskontroll av resistensbestemmelse</b>			Se AFA's dokument om kvalitetskontroll av resistensbestemmelser Versjon 2,1 (ISBN 82-92345-05-1), <a href="http://www.unn.no/category19026.html">http://www.unn.no/category19026.html</a>

<sup>1</sup> Ved påvist nedsatt følsomhet for penicillin og/eller ampicillin anbefales ny identifikasjon (ID) og resistensbestemmelse. Hvis ID og resistensbestemmelse bekrefter *Listeria* og nedsatt følsomhet for penicillin og/eller ampicillin, anbefales isolatet sendt referanselaboratorium.



## AFAs brytningspunkter for anaerobe Gram-negative mikrober

Gjelder fra jan. 2009

Diffusjonsmetoden er ikke standardisert for resistensbestemmelse av anaerobe bakterier. AFA anbefaler derfor at det benyttes en MIC-metode ved resistensbestemmelse av anaerobe bakterier. Brytningspunktene er først og fremst beregnet for de vanlig forekommende Gram-negative anaerobe bakterier (*Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella*). Ved funn av andre arter bør litteratursøk gjennomføres for å se etter andre artsspesifikke resistensmekanismer. Anaerobe bakterier anses resistente mot aminoglykosider og kinoloner.

Antibiotika	MIC brytningspunkter (mg/L)		Kommentarer
	S ≤	R >	
<b>Penicilliner</b>			
Penicillin G	0,25	0,5	Betalaktamase (bla)-test utføres på alle Gram-negative stavbakterier. <i>B. fragilis</i> har kromosomal klasse A –betalaktamase og er penicillin-resistent. Bla er også påvist hos <i>Clostridium</i> spp., men dette er sjelden.
Ampicillin	0,5	2	For bla-negative stammer kan følsomhet for ampicillin og amoxicillin kan utledes fra følsomhet for penicillin G.
Amoxicillin	0,5	2	
Piperacillin-tazobactam	8	16	
<b>Karbapenemer</b>			
Imipenem	2	8	
Ertapenem	1	1	
Meropenem	2	8	
<b>Linkosamider</b>			
Klindamycin	4	4	Resistens kan være induserbar hos <i>Bacteroides</i> spp. og species i andre anaerobe genera, og isolatene bør derfor inkuberes i 48 t før endelig avlesning.
<b>Tetracykliner</b>			
Tetracyklin <sup>1</sup>	-	-	
<b>Andre</b>			
Kloramfenikol	8	8	
Metronidazol	4	4	For å aktivere metronidazol er det viktig at rask anaerobiose (Eh -350 - -450 mV) oppnås i løpet av de første timer av inkubasjonen. Dette oppnås ved å benytte prereduserte medier og fersk bakteriekultur. Falsk resistens kan skyldes manglende eller forsinket aktivering av metronidazol.



<b>Kvalitetskontroll av resistensbestemmelse:</b>	Se AFAs dokument om kvalitetskontroll av resistensbestemmelser Versjon 2.2 (ISBN 978-82-92345-10-8) <a href="http://www.unn.no/category19026.html">http://www.unn.no/category19026.html</a>
---	---

<sup>1)</sup> For anaerobe bakterier er det kliniske evidens for effekt av behandling ved blandede intra-abdomiale infeksjoner, men det er ingen korrelasjon mellom MIC-verdier, PK/PD-data og klinisk effekt. Derfor angis ikke brytningspunkter.



## AFAs brytningspunkter for anaerobe Gram-positive mikrober

Gjelder fra jan. 2009

Diffusjonsmetoden er ikke standardisert for resistensbestemmelse av anaerobe bakterier. AFA anbefaler derfor at det benyttes en MIC-metode ved resistensbestemmelse av anaerobe bakterier. Brytningspunktene er først og fremst beregnet for de vanlig forekommende anaerobe bakterier (*Peptostreptococcus*, *Clostridium spp.*). Ved funn av andre arter bør litteratursøk gjennomføres for å se etter andre artsspesifikke resistensmekanismer. Anaerobe bakterier anses resistente mot aminoglykosider og kinoloner.

Antibiotika	MIC brytningspunkter (mg/L)		Kommentarer
	S ≤	R >	
<b>Penicilliner</b>			
Penicillin G	0,25	0,5	Betalaktamase (bla)-test utføres på alle Gram-negative stavbakterier. <i>B. fragilis</i> har kromosomal klasse A –betalaktamase og er penicillin-resistent. Bla er også påvist hos <i>Clostridium spp.</i> , men dette er sjelden.
Ampicillin	4	8	
Amoxicillin	4	8	
Piperacillin-tazobactam	8	16	
<b>Karbapenemer</b>			
Imipenem	2	8	
Ertapenem	1	1	
Meropenem	2	8	
<b>Linkosamider</b>			
Klindamycin	4	4	Resistens kan være induserbar hos visse species, og isolatene bør derfor inkuberes i 48 t før endelig avlesning.
<b>Tetracykliner</b>			
Tetracyklin <sup>1</sup>	-	-	
<b>Andre</b>			
Kloramfenikol	8	8	
Metronidazol	4	4	For å aktivere metronidazol er det viktig at rask anaerobiose (Eh -350 - -450 mV) oppnås i løpet av de første timer av inkubasjonen. Dette oppnås ved å benytte prereduserte medier og fersk bakteriekultur. Falsk resistens kan skyldes manglende eller forsinket aktivering av metronidazol.



<b>Kvalitetskontroll av resistensbestemmelse:</b>	Se AFAs dokument om kvalitetskontroll av resistensbestemmelser Versjon 2.2 ( ISBN 978-82-92345-10-8) <a href="http://www.unn.no/category19026.html">http://www.unn.no/category19026.html</a>
---	--

<sup>1)</sup> For anaerobe bakterier er det kliniske evidens for effekt av behandling ved blandede intra-abdomiale infeksjoner, men det er ingen korrelasjon mellom MIC-verdier, PK/PD-data og klinisk effekt. Derfor angis ikke brytningspunkter.



## AFA's brytningspunkter for *Helicobacter pylori*

Gjelder fra januar 2009

Diffusjonsmetoden er ikke standardisert for resistensbestemmelse av *Helicobacter pylori*. AFA anbefaler derfor at det benyttes en MIC-metode ved resistensbestemmelse.

Antibiotikum	MIC brytningspunkter (mg/L)		Kommentarer
	S ≤	R >	
<b>Penicilliner</b>			
Amoxicillin	0,5	1	Resistente stammer eller stammer med nedsatt følsomhet er foreløpig sjeldne.
<b>Makrolider</b>			
Klaritromycin	0,25	0,25	
<b>Tetracykliner</b>			Tetracyklin er grupprepresentativ testsubstans for tetracyklinene
Tetracyklin	2	2	Tentative brytningspunkter.
<b>Nitroimidazoler</b>			
Metronidazol	4	4	For å aktivere metronidazol er det viktig at rask anaerobiose (Eh -350 - -450 mV) oppnås i løpet av de første timer av inkubasjonen. Dette oppnås ved å benytte prereduserte medier og fersk bakteriekultur. Falsk resistens kan skyldes manglende eller forsinket aktivering av metronidazol. Resistensbestemmelse for metronidazol bør gjøres anaerobt første døgn og deretter mikroaerobt (for bedre vekst) i ytterligere 1-2 døgn.
<b>Kvalitetskontroll av resistensbestemmelse</b>	Se AFA's dokument om kvalitetskontroll av resistensbestemmelser Versjon 2.2 (ISBN 978-82-92345-10-8) <a href="http://www.unn.no/category19026.html">http://www.unn.no/category19026.html</a>		





## AFAs farmakologiske brytningspunkter

Gjelder fra januar 2009

Ikke-arts-relaterte brytningspunkter har stort sett blitt bestemt på grunnlag av farmakokinetiske og farmakodynamiske (PK/PD) data. Dataene er ervervet gjennom dyreeksperimentelle studier og *in vitro* data som også sammenfaller med kliniske observasjoner. De viktigste PK-PD parametrene er andelen av tiden som serumkonsentrasjonen ligger over bakteriens MIC ( $T > MIC$ ), arealet under serumkonsentrasjonskurven (AUC)/MIC og maksimal serumkonsentrasjon ( $C_{max}$ )/MIC. Noen antibiotika utøver altså et konsentrasjonsavhengig bakteriedrap hvor parametrene (AUC)/MIC og ( $C_{max}$ )/MIC benyttes for å predikere den kliniske effekten, mens andre antibiotika har et tidsavhengig bakteriedrap hvor  $T > MIC$  er det viktigste parameteret. Den frie konsentrasjonen av antibiotika i serum benyttes som en surrogatmarkør for konsentrasjonen på infeksjonsstedet. Farmakologiske brytningspunkter er kun for bruk for organismer hvor det ikke er etablert spesifikke brytningspunkter. Utvalgelse av hvilke antibiotika det skal testes for må vurderes individuelt i samarbeid med kliniker. Brytningspunktene er utarbeidet av EUCAST på grunnlag av doseringen som angis nedenfor.

Antibiotika	MIC brytningspunkter (mg/L)		Dosering og kommentarer
	S ≤	R >	
<b>Penicilliner</b>			Penicilliner er baktericide antibiotika der det er tiden den frie konsentrasjonen i serum er over minste hemmende konsentrasjon ( $T > MIC$ ) som best angir effekt. For enkelte av midlene foreligger det ikke nok farmakologiske data til å kunne fastsette brytningspunkter på denne måten.
Benzylpenicillin	0.25	2	0,67 g x 4
Ampicillin	2	8	1 g x 3
Ampicillin/sulbactam	2	8	1 g x 3
Amoxicillin	2	8	1 g x 3
Amoxicillin/klavulansyre	2	8	1 g x 3
Piperacillin	4	16	4 g x 3
Piperacillin/tazobactam	4	16	4 g x 3
Ticarcillin	8	16	3 g x 4
Ticarcillin/klavulansyre	8	16	3 g x 4



Fenoxymetylpenicillin	IE		Ikke utarbeidet
Pivmecillinam	IE		Ikke utarbeidet
Oxacillin	IE		Ikke utarbeidet
Kloxacillin	IE		Ikke utarbeidet
Dikloxacillin	IE		Ikke utarbeidet
Flukloxacillin	IE		Ikke utarbeidet
<b>Cefalosporiner</b>			For cefalosporiner er det tiden konsentrasjonen er over minste hemmende konsentrasjon ( $T > MIC$ ) som best angir effekt.
Cefazolin	1	2	1 g x 3
Cefepim	4	8	2 g x 2
Cefotaxim	1	2	1 g x 3
Ceftazidim	4	8	1 g x 3
Ceftriaxon	1	2	1 g x 1
Cefuroxim	4	8	1,5 g x 3
<b>Karbapenemer</b>			For karbapenemer er det tiden konsentrasjonen er over minste hemmende konsentrasjon ( $T > MIC$ ) som best angir effekt.
Ertapenem	0,5	1	1 g x 1
Doripenem	1	4	500 mg x 4 (lang infusjonstid)
Imipenem	2	8	0,5-1 g x 3
Meropenem	2	8	0,5-1 g x 3
<b>Monobaktamer</b>			For monobaktamer er det tiden konsentrasjonen er over minste hemmende konsentrasjon ( $T > MIC$ ) som best angir effekt.



Aztreonam	4	8	1-2 g x 3
<b>Makrolider, linkosamider og streptograminer</b>			Farmakodynamiske data for beregning av ikke-arts-relaterte brytningspunkter er ikke pålitelige, og er følgelig ikke utarbeidet.
Azitromycin			Ikke utarbeidet
Clarithromycin			Ikke utarbeidet
Erytromycin			Ikke utarbeidet
Roxitromycin			Ikke utarbeidet
Telitromycin			Ikke utarbeidet
Klindamycin			Ikke utarbeidet
Quinupristin/dalfopristin			Ikke utarbeidet
<b>Oxazolidinoner</b>			For oxazolidinoner er det ikke kjent hvilke farmakologiske faktorer som best angir effekt.
Linezolid	2	4	600 mg x 2
<b>Daptomycin</b>			Farmakodynamiske data for beregning av ikke-arts-relaterte brytningspunkter er ikke pålitelige, og er følgelig ikke utarbeidet.
Daptomycin			Ikke utarbeidet
<b>Tetracykliner</b>			For tetracykliner er det ikke kjent hvilke farmakologiske faktorer som best angir effekt. Unntaket er tigecyklin hvor det er forholdet mellom arealet under serumkonsentrasjonskurven og minste hemmende konsentrasjon som best angir effekt (AUC)/MIC.
Doxycyclin			Ikke utarbeidet
Minocyclin			Ikke utarbeidet
Tetracyclin			Ikke utarbeidet



Tigecyclin	0,25	0,5	50 mg x 2 (etter 100 mg oppstartdose)
<b>Aminoglykosider</b>			For aminoglykosider er det forholdet mellom den maksimale konsentrasjonen og MIC som best angir effekt (C <sub>max</sub> )/MIC.
Amikacin	8	16	15 mg/kg/dag
Gentamicin	2	4	3 – 4.5 mg/kg/dag
Netilmicin	2	4	4 - 6 mg/kg/dag
Tobramycin	2	4	3 – 4.5 mg/kg/dag
<b>Fluorokinoloner</b>			For fluorokinoloner er det forholdet mellom arealet under serumkonsentrasjonskurven og minste hemmende konsentrasjon som best angir effekt (AUC)/MIC.
Ciprofloxacin	0,5	1	po 500-750 mg x 2 / iv 400 mg x 2-3
Levofloxacin	1	2	500 mg x 1-2
Moxifloxacin	0,5	1	400 mg x 1
Norfloxacin	0,5	1	400 mg x 2
Ofloxacin	0,5	1	200-400 mg x 2
<b>Glykopeptider</b>			For glykopeptider er det forholdet mellom arealet under serumkonsentrasjonskurven og minste hemmende konsentrasjon som best angir effekt (AUC)/MIC.
Vankomycin	4	8	1 g x 2 / 0,5 g x 4
Teikoplanin	4	8	200 mg x 1 / 800 mg x 1 / 400 mg x 2
<b>Andre</b>			For disse gruppene av antibiotika er det ikke kjent hvilke farmakologiske faktorer som best angir effekt. Farmakologiske brytningspunkter er ikke utarbeidet.
Fusidinsyre			Ikke utarbeidet
Kloramfenikol			Ikke utarbeidet



Rifampicin			Ikke utarbeidet
Nitrofurantoin			Ikke utarbeidet
Trimetoprim			Ikke utarbeidet
Trimetoprim-sulfametoxazol			Ikke utarbeidet
Fosfomycin			Ikke utarbeidet
Fosfomycin-trometamol			Ikke utarbeidet
Colistin			Ikke utarbeidet
Metronidazol			Ikke utarbeidet
Spectinomycin			Ikke utarbeidet