

# **Enterokocker och trimetoprim**

Rapport av ST-projekt  
Sammanställt för Referensgruppen för Antibiotikafrågor (RAF)

Karin Tegmark-Wisell  
ST-läkare, RAF-praktikant 2006  
Klinisk mikrobiologi,  
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge

## Sammanfattning

Trimetoprim och/eller trimetoprim-sulfametoxazol utgör inte något säkert behandlingsalternativ mot enterokocker. Trimetoprim hämmar bakteriellt dihydrofolat-reduktas vilket leder till upphörd folsyrasyntes. Utan endogen folsyrasyntes kan de flesta bakterier ej tillväxa (bakteriostatisk effekt). Enterokocker har till skillnad från de flesta andra bakterier förmågan att ta upp exogent folsyra (liksom folsyraderivat) och kan på detta sätt undkomma den bakteriostatiska effekten av trimetoprim. Sulfametoxazol (en kompetitiv folsyrasynteshämmare) har i sig ingen egen effekt på enterokocker, dock verkar det som om sulfametoxazol i vissa fall kan potentiella trimetoprims effekt vad det gäller *Enterococcus faecalis*. RAF har sedan länge ansett att trimetoprim och/eller trimetoprim-sulfametoxazol inte utgör ett behandlingsalternativ vad det gäller djupa och allvarliga infektioner orsakade av enterokocker. RAF har dock redovisat brytpunkter för enterokocker och trimetoprim samt ansett att trimetoprim kan vara ett behandlingsalternativ när det gäller nedre urinvägsinfektioner orsakade av enterokocker.

**Efter en genomgång av litteraturen önskar RAF framhålla att trimetoprims effekt vid enterokockinfektioner är dåligt dokumenterad. RAF och EUCAST kommer under den närmaste tiden utreda huruvida enterokocker skall ha brytpunkter för trimetoprim.**

Bedömningen är baserad på följande:

1. Enterokocker kan utnyttja exogent tillverkat folsyra.
2. Koncentrationerna av folsyra i urinen varierar mellan olika individer men ligger i nivåer kring 2-7 mg/L (att jämföra med serumnivåer på 6-20 mg/L).
3. Sedvanlig resistensbestämning av enterokocker på medier fria från folsyra återspeglar intej *in vivo* situationen. Koncentrationen folsyra (samt folsyraderivat) i urinen, urinens pH samt den specifika enterokockstammens förmåga att ta upp exogent folat är av avgörande betydelse för att förutsäga om behandlingseffekt av trimetoprim kan förväntas eller ej.
4. Fallrapporter finns där patienter med *in vitro* känsliga enterokocker i urinen utvecklat sepsis under pågående behandling med trimetoprim.
5. En klinisk fall-kontroll studie av trimetoprims effekt på enterokocker vid urinvägsinfektion saknas.

Kompletterande information om trimetoprim och enterokocker har publicerats av Karin Tegmark Wisell och medarbetare i J Antimicrob Chemother 2008 ([länk](#)).

## Referenser

1. Chenoweth CE, Robinson KA, Schaberg DR. Efficacy of ampicillin versus trimethoprim sulfamethoxazole in a mouse model of lethal enterococcal peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990 Sep;34(9):1800-2.
2. Crider SR, Colby SD. Susceptibility of enterococci to trimethoprim and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985 Jan;27(1):71-5.
3. Elsner HA, Kruger W, Laufs R, Mack D. Septicemia due to susceptible *Enterococcus faecalis* despite prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1997 Aug;16(8):620-2.
4. Goodhart GL. In vivo v in vitro susceptibility of enterococcus to trimethoprim-sulfamethoxazole. A pitfall. *JAMA.* 1984 Nov 16;252(19):2748-9.
5. Grayson ML, Thauvin-Eliopoulos C, Eliopoulos GM, Yao JD, DeAngelis DV, Walton L, Woolley JL, Moellering RC Jr. Failure of trimethoprim-sulfamethoxazole therapy in experimental enterococcal endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990 Sep;34(9):1792-4.
6. Hamilton-Miller JM. Antibiotic treatment of enterococcal infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989 Dec;33(12):2164.
7. Hamilton-Miller JM. Antibiotic treatment of enterococcal infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988
8. Hamilton-Miller JM. Reversal of activity of trimethoprim against gram-positive cocci by thymidine, thymine and 'folates'. *J Antimicrob Chemother.* 1988 Jul;22(1):35-9.
9. Hamilton-Miller JM, Purves D. Enterococci and antifolate antibiotics. *Eur J Clin Microbiol.* 1986 Aug;5(4):391-4.
10. Murray BE. Antibiotic treatment of enterococcal infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989 Aug;33(8):1411.
11. Najjar A, Murray BE. Failure to demonstrate a consistent in vitro bactericidal effect of trimethoprim-sulfamethoxazole against enterococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987 May;31(5):808-10.
12. Nielsen, M. L., Laursen, H. and Stroyer, I. 1970. Short-term treatment of urinary tract infections with trimethoprim/sulphamethoxazole. *Scand. J. Infect. Dis.* 2:211-214.
13. Reversal of the in vitro susceptibility of enterococci to trimethoprim-sulfamethoxazole by folic acid. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985 Sep;28(3):446-8.
14. Sitzen, W. and Rugendorff, E. W. 1981. Co-trimazine once daily in urinary tract infections in comparison to co-trimoxazole given twice daily – a double blind randomized study. *Infection.* 9:91-95.
15. Stratford, B. C., and Dixson, S. 1971. Results of treatment of 108 patients using trimethoprim plus sulphamethoxazole. *Med. J. Aust.* 1:526-53