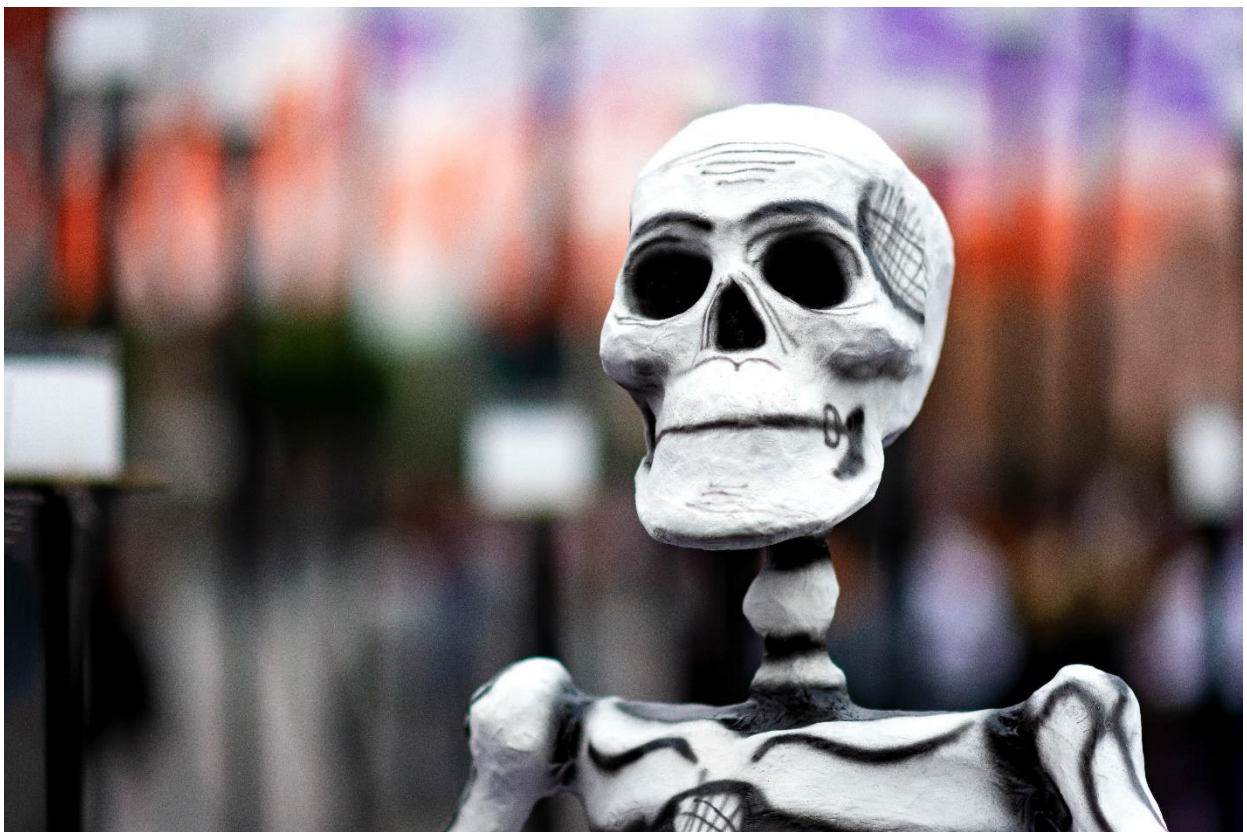


Poliklinisk behandling av ortopediska enterokockinfektioner

– peroral amoxicillin och andra behandlingsalternativ

Anna Eringfält, RAF-stipendiat 2024/2025



Handledare: Anna-Karin Smekal, Anders Ternhag, Daniel Bremell

Bakgrund

Enterokocker är grampositiva kocker som har potential att orsaka olika ortopediska infektioner till exempel diabetesfotinfektioner, ben- och ledinfektioner inklusive osteomyelit och protesinfektioner.^{1, 2, 3} Ibland förekommer bakteriemi och endokardit i samband med de ortopediska infektionerna.^{1, 2} *Enterococcus faecalis* är den vanligaste enterokocken vid ortopediska infektioner, följt av *Enterococcus faecium*.⁴ Enterokocker som orsakar ortopediska infektioner är oftare biofilms- och gelatinasproducerande vilket ger stammarna en förmåga att producera en mycket tjock biofilm.⁵ Bakterier i en biofilm växer långsammare vilket gör bakterierna mindre känsliga för antibiotika.⁶ Infektionerna är ofta polymikrobiella vilket gör att behandlingen kan behöva täcka flera agens.^{4, 7, 8} Förekomst av enterokocker är speciellt associerat med diabetesfotinfektioner.⁴ Det har även setts ett samband mellan behandling med cefalosporiner och ökad risk för insjuknande i ortopediska infektioner med enterokocker som agens, då enterokocker är naturligt resistent mot cefalosporiner.^{4, 9} Enterokockinfektioner har i en studie även noterats vara associerade med samtidig förekomst av ESBL-producerande gramnegativa bakterier.⁷ I en studie noterades att äldre oftare hade infektioner orsakade av enterokocker jämfört med yngre patienter.¹⁰ I litteraturen diskuteras det om ortopediska enterokockinfektioner är särskilt svåra att behandla och innebär en sämre prognos men det råder ingen konsensus då studier visat olika resultat.¹⁰ I en studie sågs en större risk för reoperation, amputation eller död i infektionen medan en annan studie inte kunde påvisa dålig prognos vid ortopediska enterokockinfektioner.^{8, 11} Enligt det svenska vårdprogrammet för Skelett- och ledinfektioner bör ortopediska enterokockinfektioner initialt behandlas med intravenöst antibiotika.¹ Peroral (po) amoxicillin rekommenderas som uppföljande poliklinisk behandling, men i internationella behandlingsrekommendationer saknas oftast peroral betalaktamantibiotika.¹ Vid allergi eller resistens kan preparaten linezolid, daptomycin och dalbavancin övervägas.¹ Rekommendationen kring behandling med po amoxicillin är främst baserad på beprövad erfarenhet då få studier finns tillgängliga för att bedöma behandlingseffekt. Det har uppmärksammats att utifrån PK-PD-data kan det finnas risk för otillräcklig antibiotikaexponering vid ortopediska enterokockinfektioner.^{1, 12}

Syfte

Att bedöma evidensen för behandling med oralt amoxicillin vid ortopediska infektioner orsakade av enterokocker samt kortfattat beskriva alternativ för poliklinisk behandling.

Frågeställningar

- Vilken evidens finns för behandlingseffekt av po amoxicillinbehandling vid ortopediska infektioner orsakade av enterokocker?
- Vilka alternativ finns för behandling av ortopediska infektioner där enterokocker är agens?
- Vilka för- och nackdelar finns med preparaten och för vilka patienter kan de vara relevanta som behandlingsalternativ?

Metod

Söka på Pubmed efter artiklar som behandlar ämnet po amoxicillin och alla typer av ortopediska infektioner orsakade av enterokocker samt PK-PD-data för po amoxicillin. Hämta kortfattad information om andra behandlingsalternativ via FASS, RAF-kompendiet, Janusinfo, brytpunktstabeller och via sökningar på Pubmed. Information inkluderande indikationer, interaktioner, behandling vid olika tillstånd så som graviditet, amning, nedsatt njur- och leverfunktion, behandlingseffekter, viktiga kontraindikationer och specifika, viktiga biverkningar för att ge en bild om preparatens möjligheter och begränsningar vid behandling hos olika patientgrupper med olika förutsättningar. Diskutera evidens, fördelar och nackdelar med po amoxicillin jämfört med andra behandlingsalternativ för behandling av ortopediska infektioner orsakade av enterokocker.

Resultat

Amoxicillin

Amoxicillin är ett betalaktamantibiotika.¹³ Det finns flertalet indikationer för amoxicillin, några exempel är infektioner i luftvägar, urinvägar och infektioner i ledproteser.¹³ Det antibakteriella spektrumet täcker flera grampositiva och gramnegativa bakterier.¹⁴ I de nordiska länderna används po amoxicillinberedning, medan det i utomnordiska länder främst används som intravenös behandling, varför studier främst beskriver intravenös behandling. Vårdprogrammet för led- och skelettinfektioner rekommenderar amoxicillindoseringen 750 mg-1g x 4 po.¹

Vid nedsatt njurfunktion finns doseringstabeller och amoxicillin elimineras med hemodialys vilket gör att preparatet kan användas till patienter med svårare njurinsufficiens.¹³ Vid nedsatt leverfunktion rekommenderas försiktighet och kontroll av leverfunktion under behandling.¹³ Allergi mot betalaktamantibiotika kan leda till allvarliga symtom och begränsa användningen hos vissa patienter.¹³ Biotillgängligheten vid oral behandling har i studier beskrivits vara runt 70 % men den kan påverkas av administrationssättet, tex. om tabletter tas fastande eller efter matintag och det finns stor interindividuell variabilitet.^{13,15}

Det finns inga reproduktionstoxiska effekter beskrivna relaterat till amoxicillinbehandling.¹³ Preparatet passerar i små mängder över till modersmjölk vilket i vissa fall kan leda till diarré och svampinfektioner i slemhinnor hos barnet.¹³ 17 interaktioner finns beskrivna i Janusmed, några exempel är metotrexat, allopurinol, amilorid och orala antikoagulantia^{13,14,16} Vid långtidsbehandling med amoxicillin rekommenderas kontroll av lever-, njurfunktion och blodstatus.¹³

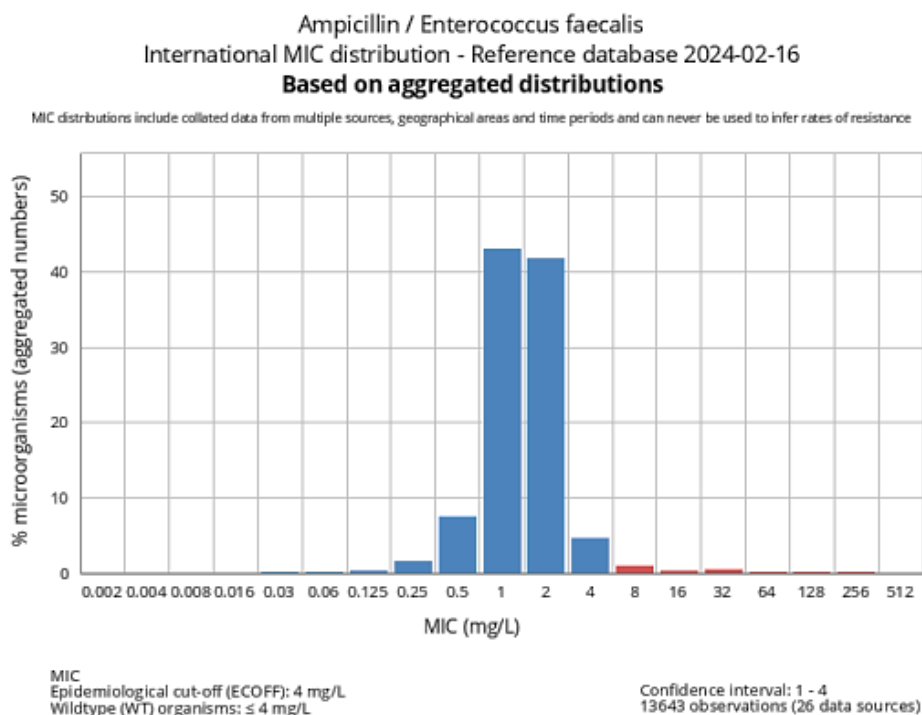


Bild 1: Källa EUCAST public consultation: Fördelning av MIC-värden för ampicillin hos *E. faecalis*. Blå staplar markerar vildtypen.¹⁷

Hos *E. faecium* är resistens mot ampicillin och amoxicillin vanligt förekommande medan *E. faecalis* normalt är behandlingsbar med ampicillin.¹⁴ För infektioner, andra än okomplicerad UVI, finns brytpunkter avseende på amoxicillin endast för *E. faecalis*.^{18,19} Enligt brytpunktstabellen anges antibiotikakänslighet inom parentes, vilket betyder att en kombinationsbehandling med annat antibiotikum eller annan behandling rekommenderas.^{18,19} Epidemiological Cut-Off (ECOFF) för *E. faecalis* är 4 mg/L.¹⁷

De Velde et al. tog fram en populations PK-modell och genomförde Monte Carlo-simuleringar med syfte att kunna bedöma adekvat dosering för optimering av behandlingseffekt och minimering av resistensutveckling vid behandling med amoxicillin-klavulansyra.²⁰ Studien utfördes på po amoxicillin-klavulansyra men po amoxicillin utan tillägg av betalaktamashämmare bedöms sannolikt ha liknande egenskaper. Medicinfria män 18-50 år gamla inkluderades. De erhöll behandling med amoxicillin-klavlansyra i olika doser och administrationsfrekvens. Patienterna följdes med amoxicillin plasmakoncentrationer. Beräkningar visade att amoxicillin har en icke-linjär absorption. Amoxicillins absorptionshastighet mättes vid 750 mg po per administrationstillfälle. Doser som är alltför stora för att absorberas är associerade med ökad risk för biverkningar. I denna studie var högre dos amoxicillin-klavulansyra associerat med större risk för diarré. Det bedömdes att behandlingsregimer med högre frekvens än två doseringar per dygn innebär en gynnsammare behandlingsstrategi som både ökar tid över MIC och minimerar biverkningar.²⁰ Dessa simuleringar visar att vid målvärde 40 % $fT > MIC$ nås inte plasmakoncentrationer som täcker hela vildtypen för *E. faecalis* (bild 2)^{17,20}

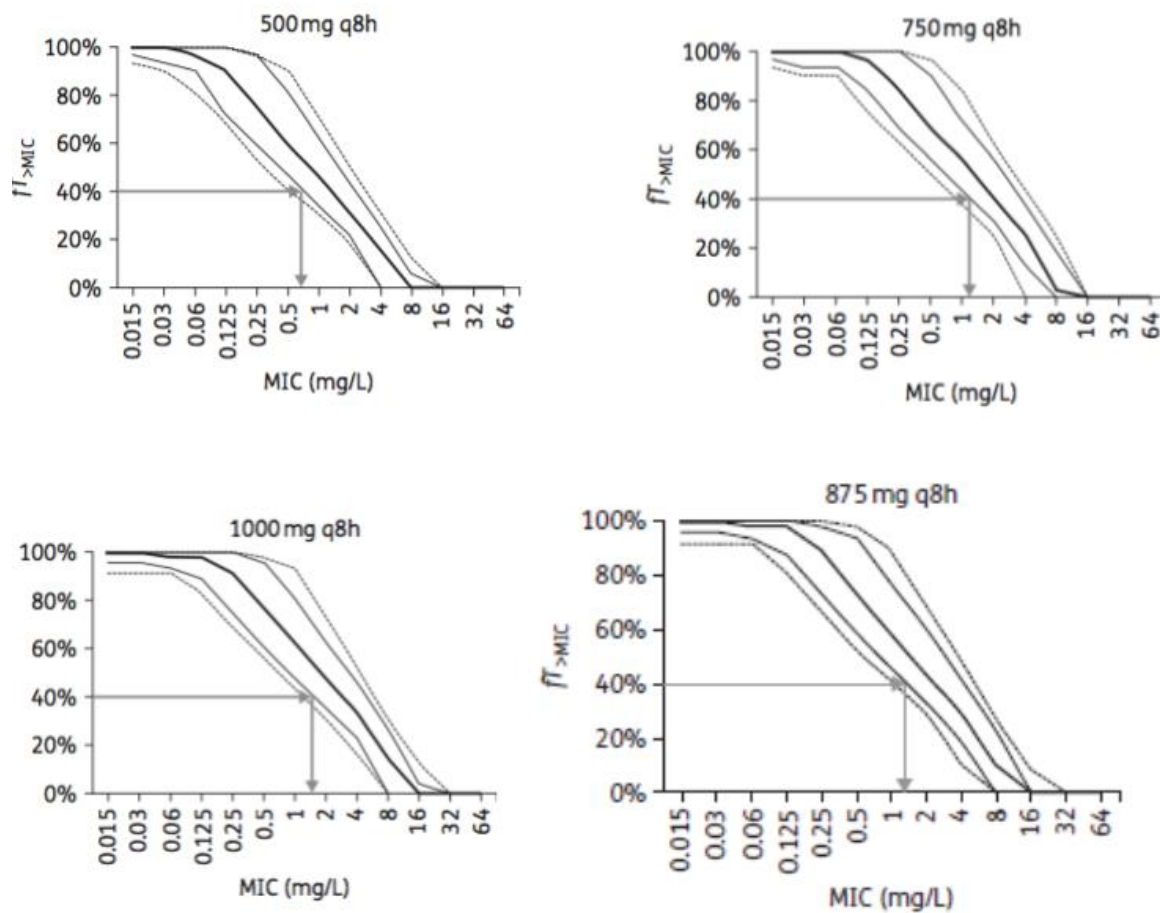


Bild 2: Monte Carlo simuleringar av po amoxicillindosering utifrån plasmakoncentrationer, doser över 750 mg ökar inte target attainment, från de Velde et al.²⁰ I simuleringen används 40 % $fT_{>MIC}$ som målvärde.

Landersdorfer et al. studerade amoxicillin-klavulansyras penetration till ben med en populations PK-modell och Monte Carlo simuleringar.²¹ Inkluderade var män och kvinnor som skulle genomgå höftprotesinfektion, men inte hade några infektionstecken. Antibiotika mättes i serum och ben efter en engångsdos av amoxicillin-klavulansyra 2000 mg/200 mg. Benpenetrationen beskrevs som ben AUC/serum AUC. Median AUC-ratio för amoxicillin i kortikalt ben var 20% och 18 % i spongiöst ben.²¹ Utifrån denna kvot kan beräkningar av koncentrationen av amoxicillin i ben efter intag amoxicillin utföras. Vid administrering av 750 mg po amoxicillin blir benkoncentrationen lägre än MIC-värdet för ECOFF för *E. faecalis* (se bild 3).¹²

Amoxicillin 750 mg po: koncentration i plasma vs ben

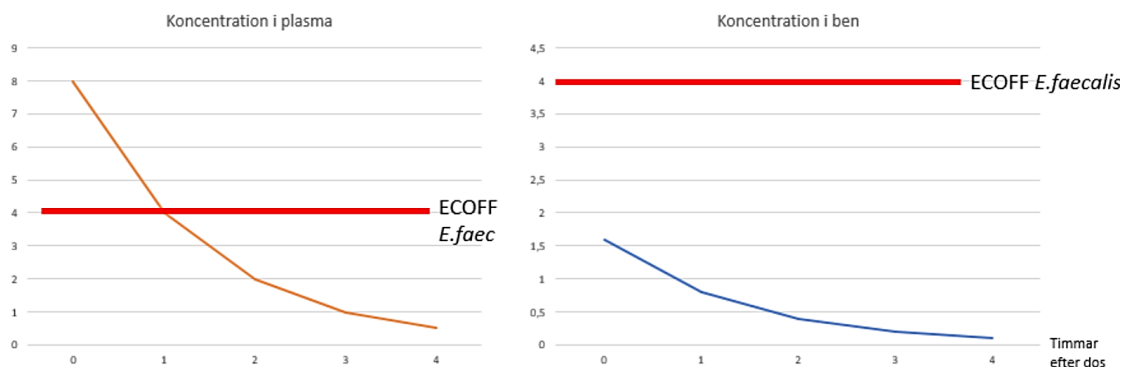


Bild 3: Beräkningar av koncentrationen av amoxicillin i plasma och ben efter administrering av 750 mg po amoxicillin, Christian Giskes beräkningar, baserat på data från Landersdorfer²¹, Huttner¹² och PK-data för amoxicillin från FASS/bakgrundsdata vid godkännande av preparatet.

Dalbavancin

Dalbavancin är en lipoglykopeptid med indikation akuta bakteriella hud- och mjukdelinfektioner men off label-användning har visats vara vanligare.^{2,22,23} Preparatet har effekt mot vissa grampositiva bakterier.²² Dalbavancin ges intravenöst och har en lång halveringstid på mer än 14 dagar varför behandling kan ges en gång per vecka.^{1,14} Resistens kan förekomma och styrs av van A-genen, som även medierar vankomycinresistens.²² Preparatet kan ges till patienter med njurinsufficiens och lätt leverinsufficiens.²² Djurstudier har visat potentiellt toxiska effekter hos foster, effekter vid amning är inte kända.²² Då andra glykopeptider är associerade med ototoxicitet kan kombinationsbehandling med ototoxiska läkemedel som aminoglykosider innebära en ökad risk.²² Inga interaktioner finns beskrivna i Janusmed.²⁴

Det finns begränsat med artiklar som behandlar dalbavancin vid ortopediska enterokockinfektioner. En artikel beskriver att dalbavancin har tillräcklig penetration till ben för behandling av ortopediska stafylokockinfektioner men effekten undersöks inte gentemot enterokocker.²⁵ En översiktsartikel redovisar att i djurstudier uppnås benkoncentrationer som är relevanta jämfört med MIC för enterokocker.²⁶ En artikel beskriver användning av dalbavancin vid protesinfektioner i knä- och höftleder orsakade av grampositiva bakterier så som enterokocker samt stafylokocker.²⁷ De fem inkluderade patienterna som hade enterokocker som agens beskrivs ha svarat väl på behandlingen.²⁷ En artikel beskriver god effekt av dalbavancin vid off label-indikationer men olika agens och infektionstyper förekom i studien så behandlingseffekten för enterokocker kunde inte urskiljas i det redovisade resultatet.²³

Daptomycin

Daptomycin är en cyklisk lipopeptid med indikationer komplicerade hud- och mjukdelinfektioner samt *Staphylococcus aureus*-orsakade bakteriemier och endokarditer.²⁸ Preparatet är endast aktivt mot grampositiva bakterier.²⁸ Resistens förekommer men mekanismerna är inte helt kända.²⁸ Daptomycin ges intravenöst en gång dagligen.^{1,28} Inga interaktioner med andra läkemedel beskrivs av Janusmed.²⁹

Det finns få data om daptomycin vid amning och graviditet.²⁸ Det finns även begränsade data för användning vid nedsatt njurfunktion, daptomycin kan användas vid lätt till måttlig

leverfunktionsnedsättning.²⁸ Behandling med daptomycin kan orsaka muskelpåverkan som kan ge förhöjda kreatininfosfokinas-värden, med eller utan muskelsymtom, varför regelbunden mätning av kreatininfosfokinas rekommenderas.^{28,30} Enligt FASS är data otillräckliga för att bedöma klinisk effekt mot enterokockinfektioner och behandlingssvikt med efterföljande bakteremier har rapporterats.²⁸ Enligt EUCAST- och NordicAST-brytpunktstabeller finns det inte tillräckligt med evidens för behandling av enterokocker med daptomycin, varför brytpunkter saknas.^{18,19} Att det saknas brytpunkter beror även på höga MIC-värden hos enterokocker varför alltför höga doser skulle krävas för att uppnå rätt koncentration, vilka skulle överstiga godkänd dosering enligt Europeiska läkemedelsmyndigheten. Det finns ett guidencedokument från EUCAST för behandling av infektioner i blod samt endokardit som kan vara användbart vid behandling av skelettinfektioner orsakade av enterokocker.³¹ I en studie beskrivs att sex av åtta patienter med ben-ledinfektioner haft behandlingseffekt av daptomycin.⁶ En större retrospektiv multicenterstudie som inkluderade patienter med olika indikationer hade 10 %, 25 patienter, ben- och ledinfektioner. En patient med osteomyelit fick behandlingssvikt, men studien beskriver inte hur många patienter i denna grupp som hade behandlingseffekt efter bortfall.³⁰

Linezolid

Linezolid tillhör gruppen oxazolidinoner och är verksamt mot grampositiva bakterier.¹⁴ De flesta enterokocker är känsliga för linezolid, men viss resistens förekommer relaterat till punktmutationer.^{14,32} Enligt FASS är indikationerna för linezolidbehandling pneumoni samt komplicerade hud- och mjukdelinfektioner efter att tester påvisat känsliga patogener.³² Linezolid kan administreras både per oralt och intravenöst.³² Det finns indikationer på att linezolid kan ha begränsad effekt i etablerad biofilm.¹ Linezolid interagerar med flertalet läkemedel, 82 interaktioner finns beskrivna i Janusmed.³³ En viktig mekanism för interaktion är reversibel, oselektiv inhibering av monoaminoxidas (MAO)-enzymer vilket kan leda till serotonerga biverkningar inklusive serotonergt syndrom i kombination med andra MAO-hämmande läkemedel.³³ Linezolid ska inte ges inom två veckor från att dessa läkemedel satts ut, detta gäller flera preparat för tex. behandling av depression, men även andra vasopressiva och dopaminerga medel påverkar.³² Kombinationsbehandling med rifampicin och linezolid kan minska koncentrationen av linezolid vilket kan leda till minskad behandlingseffekt.³³ Data för en sådan kombinationsbehandling visar varierande resultat men kan ändå övervägas vid implantatinfektioner.¹ Linezolidbehandling kan leda till flera biverkningar varav några är allvarliga vilket kan begränsa möjligheten till fortsatt behandling.³² Bland dessa är benmärgssuppression och neurologiska biverkningar särskilt viktiga att uppmärksamma.³² Vid påverkan på benmärgen kan patienter utveckla framför allt anemi och trombocytopeni varför regelbunden uppföljning av blodkroppar rekommenderas.³² Neurologiska biverkningar är mindre vanliga men kan ha irreversibla inslag.³² De neurologiska biverkningarna kan till exempel vara perifer neuropati och synpåverkan på grund av optikusneuropati.³² Synkontroller kan behövas.³² Enligt FASS rekommenderas en behandlingstid på maximalt 28 dagar.³² Längre behandlingstid kan öka risken för neurologiska och hematologiska biverkningar på grund av mitokondrietoxicitet.¹ Läkemedlet behöver ingen dosjustering vid nedsatt lever- eller njurfunktion men vid svårt nedsatt njurfunktion (GFR under 30 ml/min) ansamlas metaboliter som inte helt elimineras med hemodialys.³² Det finns begränsad data för patienter med nedsatt leverfunktion.³² Patienter med nedsatt lever- och njurfunktion drabbas oftare av myelosuppressiva biverkningar.³² Linezolid passerar över till modersmjölken och rekommenderas därför inte vid amning.³² Det finns reproduktionstoxiska effekter hos djur varför behandling under graviditet avrådes.³²

Det finns ett fåtal kliniska studier som beskriver linezolidens effekter på enterokocker vid ortopediska infektioner. I många fall saknar de dock information för att kunna urskilja effekten på

enterokocker vid ortopediska infektioner, om även andra lokalisationer för infektioner och fler bakterier inkluderats i studien.^{34,35} Linezolid har i studier visat god penetration till ben och uppnått antibiotikakoncentrationer som passar väl med känsliga grampositiva bakterier i ortopediska infektioner.³⁶ Hos någon patient som vägde mer bedömdes dock koncentrationerna vara lägre än MIC-brytpunkten för enterokocker.³⁶ En studie undersöktes linezolideffekt hos patienter med kronisk implantatrelaterad osteomyelit, där patienterna hade antingen VRE eller andra patogener tex. MRSA. Det fanns dock ett stort bortfall och det går inte att bedöma vilket agens som patienterna som blev kvar i studien hade men författarna bedömer att linezolid kan vara ett fungerande behandlingsalternativ vid diagnosen.³⁷ En artikel beskriver läkning hos en patient med enterokockorsakad ledprotesinfektion.³⁸

Jämförelse av behandlingsalternativ

Det finns få studier som undersöker den kliniska behandlingseffekten av po amoxicillin jämfört med behandlingsalternativen vid ortopediska enterokockinfektioner.

En retrospektiv studie utfördes av Lunds universitet.¹¹ 55 konsekutiva fall, hos 54 patienter med ledprotesinfektioner i region Skåne under 2011-2015 inkluderades. Medianålder var 77 år, 44 % var kvinnor, 51 % hade komorbiditeter. *E. faecalis* förekom i 46 fall, *E. faecium* i nio fall samt ett fall av *E. casseliflavus*. 64 % av infektionerna var polymikrobiella, samtidiga infektioner med stafylokocker och gramnegativa stavar förekom främst.

78 % av patienterna behandlades med intention att bota infektionen. Antibiotika gavs oftast i kombination med kirurgi. 49 patienter kunde följas upp. En lyckad behandling definierades som att ledprotesen kunnat bevaras och det saknades infektionstecken efter ett år. En misslyckad behandling kunde innebära kroniskt behov av antibiotika, permanent avlägsnande av protes, amputation, återinsjuknande eller död relaterat till infektionen. 33 % av behandlingarna misslyckades, fem behövde kronisk behandling, sex fick reopereras med resektions- eller amputationskirurgi, tre fick återfall och två dog på grund av infektionen. 80 % av infektionerna där målet var utläkning läkte ut infektionen, jämfört med 67 % av samtliga i uppföljningen. Behandlingssvikt var associerat med fler komorbiditeter, hög ålder och *E. faecium* som agens. Hög ålder och komorbiditeter begränsade hos en del patienter valet av kirurgisk behandling, där en mindre effektiv metod behövde väljas.

Behandlingstiden med antibiotika var i genomsnitt 96 dagar. Behandlingen, bestod oftast av flera preparat och började i genomsnitt med 14 dagars intravenös behandling med antingen betalaktamantibiotika och/eller glykopeptider. Vid tre episoder gavs aminoglykosider. 64 % av patienterna fick därefter po betalaktamantibiotika. 14 fall behandlades med linezolid. 10 episoder behandlades med en kombinationsbehandling med rifampicin, majoriteten av dessa patienter hade polymikrobiella infektioner.

22 av 31 av patienterna som behandlades med po betalaktam antibiotika läkte ut. Alla åtta patienter med rifampicin som kombinationsbehandling och 10 av 11 som behandlades med linezolid läkte ut. Slutsatsen som dras i artikeln är att enterokocker inte ska anses vara svårbehandlade då 80 % av patienterna, där målet var utläkning, läkte ut med hjälp av antibiotika och kirurgiska åtgärder.¹¹ En begränsning i artikeln var att patienterna behandlades med flera olika preparat och att det inte gick att utläsa de enskilda patienternas behandlingsregimer eller behandlingseffekt.

Diskussion

Enterokocker kan orsaka flera olika infektioner i ben- och leder vilket kräver långvariga behandlingar. Efter initial intravenös terapi krävs en mer praktisk uppföljande poliklinisk behandling. I detta projekt undersöks po amoxicillin djupare och jämförs med behandlingsalternativen daptomycin, dalbavancin samt linezolid.

Amoxicillin och linezolid har fördelen att de kan administreras po.¹ Dalbavancin behöver inte administreras oftare än en gång per vecka medan daptomycin kräver större insatser av vården och patienter med daglig intravenös administrering.¹ Amoxicillin har använts en längre tid, sedan 70-talet, och i större omfattning än behandlingsalternativen.¹⁵ Det innebär att det finns mer kunskap om till exempel interaktioner och behandling av särskilda patientgruppen, så som gravida, patienter med nedsatt lever- och njurfunktion.¹⁴ Amoxicillin har ett annorlunda mikrobiellt spektrum jämfört med behandlingsalternativen vilket påverkar vilka typer av polymikrobiella infektioner som kan behandlas med respektive preparat.¹⁴ Amoxicillin po passar inte som behandling för *E. faecium* vilket behandlingsalternativen gör.^{1,14} Amoxicillin och linezolid interagerar med ett antal läkemedel vilket kan begränsa användningen, medan daptomycin och dalbavancin inte har några kända interaktioner.^{16,25} Ortopediska infektioner behöver behandlas under en lång tid, 4-12 veckor enligt vårdprogrammet vilket är längre än den rekommenderade behandlingstiden för flera av preparaten.¹ Långvariga behandlingar kan innebära ökad risk för biverkningar vilket kan begränsa användningen av ett preparat.

Upptaget av po amoxicillin mätas runt 750 mg per doseringstillfälle vilket begränsar möjligheten att uppnå den tid över MIC som behövs för enterokocker, som har högre MIC-värden jämfört med andra agens så som stafylokocker.^{17,20,26} Vid intravenös behandling ges högre doser, dessutom är biotillgängligheten större för intravenös än po behandling med aminopenicilliner.^{1,15,20} I ben ses koncentrationer som inte täcker vildtypen i plasma, och betydligt lägre koncentrationer finns i ben.^{12,20} Enligt EUCAST- och NordicAST brytpunktstabeller bör amoxicillin po inte användas som monoterapi utan kombineras med annan antibiotikabehandling eller kirurgi vid infektioner som utgår från annan lokal än urinvägarna.^{18,19} Samtidigt finns det beprövad erfarenhet av preparatet vilket gör att det fortsatt rekommenderas i vårdprogrammet.¹ Då po amoxicillin inte finns med i behandlingsrekommendationer i de flesta länder är det svårt att hitta studier som undersöker klinisk effekt.¹ Den svenska studie som undersökte behandlingseffekten av uppföljande po betalaktamer vid protesinfektioner beskrev utläkning hos en del patienter då det kombinerades med kirurgi men patienter behandlade med andra preparat visade högre grad av utläkning.¹¹ Prognosen påverkas av patientens ålder, komorbiditeter och hur effektiv kirurgi som kan utföras.¹¹ Det kan finnas risk att amoxicillin inte har tillräcklig behandlingseffekt, framför allt hos patienter med sämre prognos kan det vara av betydelse. Ett alternativ skulle kunna vara att erbjuda förlängd intravenös behandling ineliggande, annan peroral antibiotika eller intravenös amoxicillin- eller ampicillinbehandling med pump i patientens hem till patienter som har högre risk för att inte läka ut eller vid behandlingssvikt med po amoxicillin.

Behandlingseffekten även för behandlingsalternativen har ett begränsat vetenskapligt stöd.¹ I en översiktsartikel beskrivs att benpenetrationen av daptomycin, dalbavancin och linezolid sannolikt är tillräcklig för att nå upp till de MIC-värden som behövs för behandling av enterokockinfektioner i ben och leder.²⁶ De flesta studier är små, kortfattade retrospektiva studier bestående av patienter som av olika anledningar inte kunnat få standardbehandling. Det kan vara compassionate use vid behandlingsmisslyckande eller för att patienterna vägrat IV-behandlingar vilket medför risk för att patientgruppen inte är representativ. Studierna syftar ofta

till att undersöka säkerheten, effekten generellt för grampositiva bakterier, för resistent bakterier eller stafylokocker varför få studier redovisar behandlingsresultat från patienter med enterokocker separat. Patienter behandlas ofta med flera olika antibiotika och kirurgiska åtgärder varför det kan vara svårt att bedöma den kliniska effekten av just den uppföljande behandlingen isolerat. Alla patienter behandlas inte med mål att bota infektionen, endast vissa studier tar detta i beaktande vilket kan vara missvisande.

I detta projekt analyserades inte PK-PD-data för behandlingsalternativen i detalj varför inte en rättvisande jämförelse av behandlingseffekt kan utföras mellan de inkluderade antibiotika.

Slutsats

Det finns få studier som undersöker po amoxicillin som behandling av ortopediska enterokockinfektioner. PK-PD-data tyder på att tillräckliga koncentrationer inte uppnås i ben. Begränsat dokumenterad klinisk erfarenhet talar dock för att det möjligen kan fungera som uppföljande behandling i kombination med annan aktiv behandling varför det rekommenderas i aktuellt vårdprogram. Det finns risk för att patienter underbehandlas och observans för behandlingssvikt kan behövas. Alternativ behandling så som förlängd intravenös behandling, intravenös behandling i hemmet eller alternativa preparat kan övervägas, framför allt hos skörare patienter med sämre prognos.

Referenser

1. Svenska infektionsläkarföreningen. Vårdprogram för led- och skelettinfektioner [Internet]. Svenska infektionsläkarföreningen; 2023. [uppdaterad 2023-07; citerad 2025-07-30] Hämtad från: <https://infektion.net/kunskap/vardprogram-for-led-och-skelettinfektioner/>
2. Murillo O, Grau I, Lora-Tamayo J, Gomez-Junyent J, Ribera A, Tubau F et al. The changing epidemiology of bacteraemic osteoarticular infections in the early 21st century. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Mar;21(3):254.e1-8.
3. Kheir MM, Tan TL, Higuera C, George J, Della Valle CJ, Shen M, Parvizi J. Periprosthetic Joint Infections Caused by Enterococci Have Poor Outcomes. *J Arthroplasty*. 2017 Mar;32(3):933-947.
4. Uçkay I, Pires D, Agostinho A, Guanzioli N, Öztürk M, Bartolone P et al. Enterococci in orthopaedic infections: Who is at risk getting infected? *J Infect*. 2017 Oct;75(4):309-314.
5. Baldassarri L, Creti R, Recchia S, Pataracchia M, Alfarone G, Orefici G et al. Virulence factors in enterococcal infections of orthopedic devices. *Int J Artif Organs*. 2006 Apr;29(4):402-6.
6. Cantón R, Ruiz-Garbajosa P, Chaves RL, Johnson AP. A potential role for daptomycin in enterococcal infections: what is the evidence? *J Antimicrob Chemother*. 2010 Jun;65(6):1126-36.
7. Perzon O, Cahn A, Gellman YN, Leibovitch M, Peled S, Elishoov O, Haze A, Olshtain-Pops K, Elinav H. Enterococci in Diabetic Foot Infections: Prevalence, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Open Forum Infect Dis*. 2023 May 3;10(5):ofad238.
8. Tan TL, Kheir MM, Tan DD, Parvizi J. Polymicrobial Periprosthetic Joint Infections: Outcome of Treatment and Identification of Risk Factors. *J Bone Joint Surg Am*.
9. Siesing PC, Alva-Jørgensen JP, Brodersen J, Arpi M, Jensen PE. Rising incidence of Enterococcus species in microbiological specimens from orthopedic patients correlates to increased use of cefuroxime: a study concentrating on tissue samples. *Acta Orthop*. 2013 Jun;84(3):319-22.
10. Martin A, Loubet P, Salipante F, Laffont-Lozes P, Mazet J, Lavigne JP et al. Clinical Features and Outcomes of Enterococcal Bone and Joint Infections and Factors Associated with Treatment Failure over a 13-Year Period in a French Teaching Hospital. *Microorganisms*. 2023 May 5;11(5):1213.
11. Thompson O, Rasmussen M, Stefánsdóttir A, Christensson B, Åkesson P. A population-based study on the treatment and outcome of enterococcal prosthetic joint infections. A consecutive series of 55 cases. *J Bone Jt Infect*. 2019 Nov 7;4(6):285- 291.
12. Christian Giske, personlig kommunikation, Karolinska Universitetssjukhuset
13. FASS. Amoxicillin [Internet]. Stockholm: FASS; 2025 [uppdaterad 2025-09-04; citerad 2026-04-30] Hämtad från: <https://fass.se/health/product/20200729000037/fass-text>

14. Referensgruppen för antibiotikafrågor. Antibiotikakompendium [Internet]. Stockholm; Referensgruppen för antibiotikafrågor; 2024. [uppdaterad 2024-09; citerad 2025-07-30] Hämtad från: <https://forening.sls.se/raf/lakemedel/antibiotikakompendium>
15. Huttner A, Bielicki J, Clements MN, Frimodt-Møller N, Muller AE, Paccaud JP et al. Oral amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid: properties, indications and usage. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Jul;26(7):871-9.
16. Region Stockholm. Janusmed Interaktioner amoxicillin [Internet]. Stockholm: Klinisk farmakologi; Karolinska Universitetssjukhuset, Hälso- och sjukvårdsförvaltningen; Region Stockholm [uppdaterad 2025-09-04; citerad 2026-04-30] Hämtad från: <https://janusmed.se/interaktioner/substance/amoxicillin>
17. European committee on antimicrobial susceptibility testing. Public consultation: Proposed change of breakpoints for aminopenicillins in enterococci [Internet]. EUCAST, 2024. [uppdaterad 2024-05-07; citerad 2025-07-30] Hämtad från: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Consultation/2024/Enterococci_amino_penicillins_public_consultation_20240507-3.pdf
18. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 15.0 [Internet]. EUCAST, 2025. [uppdaterad 2025-01-01; citerad 2025-07-30] Hämtad från: https://www.eucast.org/fileadmin/eucast/pdf/breakpoints/v_15.0_Breakpoint_Tables.pdf
19. Nordic Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 15 [Internet]. NordicAST; 2025. [uppdaterad 2025-01-04; citerad 2025-07-30]
20. de Velde F, de Winter BC, Koch BC, van Gelder T, Mouton JW. Non-linear absorption pharmacokinetics of amoxicillin: consequences for dosing regimens and clinical breakpoints. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Oct;71(10):2909-17.
21. Landersdorfer CB, Kinzig M, Bulitta JB, Hennig FF, Holzgrabe U, Sörgel F et al. Bone penetration of amoxicillin and clavulanic acid evaluated by population pharmacokinetics and Monte Carlo simulation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Jun;53(6):2569-78.
22. FASS. Xydalba [Internet]. Stockholm: FASS; 2025 [uppdaterad 2025-09-04; citerad 2026-04-30]. Hämtad från: <https://fass.se/health/product/20131130000029/fass-text>
23. Courjon J, Senneville E, Illes HG, Pavese P, Boutoille D, Daoud FC et al. Effectiveness and safety of dalbavancin in France: a prospective, multicentre cohort study. *Int J Antimicrob Agents*. 2023 Oct;62(4):106945.
24. Region Stockholm. Janusmed Interaktioner [Internet]. Stockholm: Klinisk farmakologi; Karolinska Universitetssjukhuset, Hälso- och sjukvårdsförvaltningen; Region Stockholm [uppdaterad 2026-04-29; citerad 2026-04-30] Hämtad från: <https://janusmed.se/interaktioner?nslls=ID6OZ78NJMPY6ZMSRV>
25. Dunne MW, Puttagunta S, Sprenger CR, Rubino C, Van Wart S, Baldassarre J. Extended-duration dosing and distribution of dalbavancin into bone and articular tissue. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Apr;59(4):1849-55.
26. Thabit AK, Fatani DF, Bamakhrama MS, Barnawi OA, Basudan LO, Alhejaili SF. Antibiotic penetration into bone and joints: An updated review. *Int J Infect Dis*. 2019 Apr;81:128-136.
27. Buzón Martín L, Mora Fernández M, Perales Ruiz JM, Ortega Lafont M, Álvarez Paredes L et al. Dalbavancin for treating prosthetic joint infections caused by Gram-positive bacteria: A proposal for a low dose strategy. A retrospective cohort study. *Rev Esp Quimioter*. 2019 Dec;32(6):532-538.
28. FASS. Daptomycin [Internet]. Stockholm: FASS; 2025 [uppdaterad 2025-09-04; citerad 2026-04-30]. Hämtad från: <https://fass.se/health/product/20180502000143/fass-text>
29. Region Stockholm. Janusmed Interaktioner [Internet]. Stockholm: Klinisk farmakologi; Karolinska Universitetssjukhuset, Hälso- och sjukvårdsförvaltningen; Region Stockholm [uppdaterad 2026-04-29; citerad 2026-04-30] Hämtad från: <https://janusmed.se/interaktioner?nslls=IDE4POFNUB4JHVERT1>
30. Casapao AM, Kullar R, Davis SL, Levine DP, Zhao JJ, Potoski BA et al. Multicenter study of high-dose daptomycin for treatment of enterococcal infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Sep;57(9):4190-6.
31. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Guidance document on use of daptomycin to treat enterococcal bloodstream infection and endocarditis [Internet]. EUCAST: 2025. [uppdaterad 2025-06; citerad 2026-04-30] Hämtad från: <https://www.eucast.org/news-detail/daptomycin-in-endocarditis-and-bloodstream-infections-caused-by-enterococci-revised/>
32. FASS. Linezolid [Internet]. Stockholm: FASS; 2025 [uppdaterad 2025-09-04; citerad 2026-04-30]. Hämtad från: <https://fass.se/health/product/20140401000040/fass-text>

33. Region Stockholm. Janusmed Interaktioner [Internet]. Stockholm: Klinisk farmakologi; Karolinska Universitetssjukhuset, Hälso- och sjukvårdsförvaltningen; Region Stockholm [uppdaterad 2026-04-29; citerad 2026-04-30] Hämtad från: <https://janusmed.se/interaktioner/substance/linezolid>
34. Antony SJ, Diaz-Vasquez E, Stratton C. Clinical experience with linezolid in the treatment of resistant gram-positive infections. *J Natl Med Assoc.* 2001 Oct;93(10):386-91.
35. Rao N, Hamilton CW. Efficacy and safety of linezolid for Gram-positive orthopedic infections: a prospective case series. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007 Oct;59(2):173-9.
36. Rana B, Butcher I, Grigoris P, Murnaghan C, Seaton RA, Tobin CM. Linezolid penetration into osteo-articular tissues. *J Antimicrob Chemother.* 2002 Nov;50(5):747-50.
37. Vercillo M, Patzakis MJ, Holtom P, Zalavras CG. Linezolid in the treatment of implant-related chronic osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res.* 2007 Aug;461:40-3.
38. Bassetti M, Vitale F, Melica G, Righi E, Di Biagio A, Molfetta L et al. Linezolid in the treatment of Gram-positive prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother.* 2005 Mar;55(3):387-90.