

Behandling av Staphylococcus aureus bakteriemier, -Vilka evidens föreligger för våra doseringar av cellväggsantibiotika?

Introduktion

Staphylococcus aureus bakteriemier (SAB) drabbar olika patientkategorier allt från unga iv-missbrukare till äldre svårt cancersjuka patienter. Detta är en bidragande orsak till svårigheten i att tolka resultat från kliniska studier. Infektionen har en hög dödlighet på mellan 10-30% (1, 2) och i ett svenskt material, från 2008, var andelen recidiv 11,2 % (3, 4). Även internationella studier visar påtagligt hög recidivfrekvens på 18-24% för SAB (5, 6). Detta kan jämföras med infektioner med andra virulenta patogener som tex Streptococcus pneumoniae där det rapporterats om recidivfrekvens på ca 4% (7).

I Lund har vi gjort ett projekt under 2014/2015, där vi kontrollerat hur många av våra SAB som var känsliga för PcG och i detta projekt ville vi också se om det fanns kopplingar till ökad/minskad mortalitet eller tidigare sjukdomsburda. Mortaliteten inom 30 dagar, i vår kohort var 21 %. Hälften av dessa dör inom 7 dagar. I detta material i Skåne får drygt hälften med konstaterad SAB, cloxacillin efter odlingssvaret. Över hälften får detta i dosen 2gx3 och behandlingens längden var i genomsnitt 33 dagar. Recidivfrekvensen inom 3 månader var ca 8 % och alla recidiv hade fått cloxacillin i 3 dos. ((1) samt delvis opubl data.)

Är detta ett uttryck för olika typer av patogener eller att vi inte har en optimal behandlingsstrategi för SAB? Eller lite av båda?

Projektet

Projektet skulle uppdatera litterär evidens för behandling av Staphylococcus aureus bakteriemier (SAB) med cellväggsantibiotika. Vad har vi för data talande för vilken dos och dosintervall som ur kliniskt utfall är lämpligast?

Fokus har varit på cloxacillin, bensylpenicillin, cefotaxim, ceftriaxon samt vancomycin. De andra betalaktamerna samt glykopeptiderna kommer att redovisas mer summariskt.

Litteratursökningen gjordes på PUBMED, med sökorden S aureus och respektive antibiotika samt något av följande, farmakokinetik/dynamik, Monte Carlosimulation, sepsis och behandlingsutfall.

Abstrakten lästes igenom och bortsortering gjordes av de som uteslutande berörde djurförsök eller av annan anledning inte ansågs relevanta. Ett antal artiklar kommer även från referenser i de ursprungligt valda artiklarna. Genomgången har gjorts på ca 70 artiklar men referenser anges bara till de där fakta redovisas.

Uträkningar för $fT > MIC$ har gjorts på ett förenklat sett mha av grundfakta från FASS, EUCAST, EMA samt Inga Odenholt. Uträkningarna kan ge en grov uppskattning men för att få en bättre korrekthet är Monte Carlo simulationer att föredra. För några antibiotika finns detta att hitta på EUCAST hemsida vilket jag då använt. Vissa Monte Carlosimulationer kommer från referenslitteraturen.

Nedan redovisas separata avsnitt för varje antibiotika med en kortare konklusion och därefter en sammanfattning.

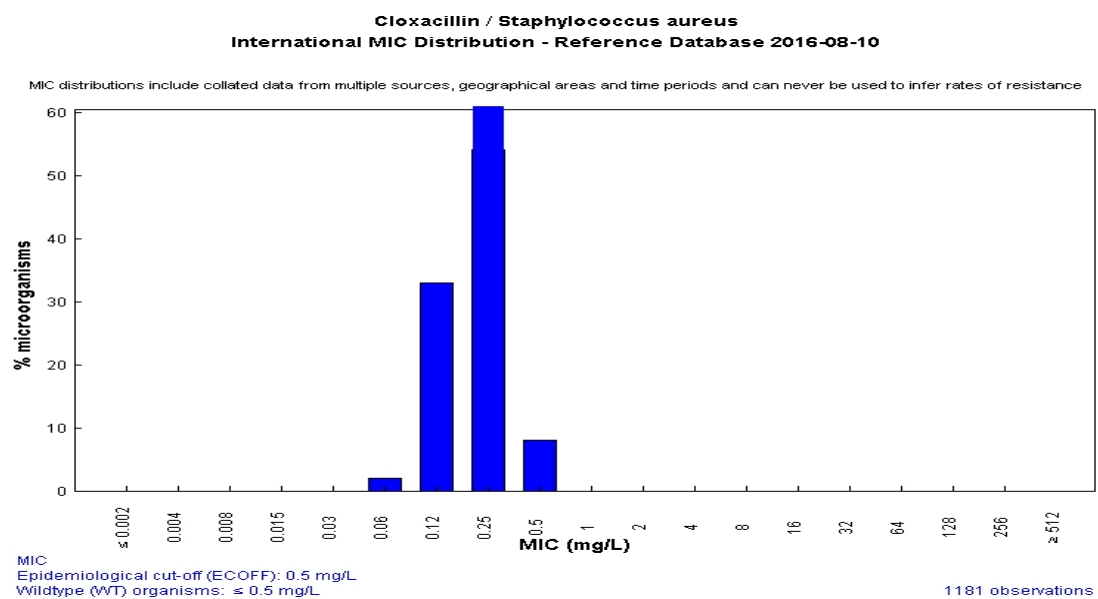
Cloxacillin

Tabellen nedan är uträknad med Uppgifter delvis från IO.

- C_{max} på 100mg/L efter given dos på 2g.
- Proteinbindningsgrad på 94 % (8)
- Halveringstid på 30min

Uträkningarna är utifrån högsta MIC inom *S aureus*- gruppen och median MIC inom densamma.

Dosering Kloxacillin	$fT > MIC$ MIC=0,25	$fT > MIC$ MIC=0,5
2gx3	25 %	18,7%
2gx4	33 %	25 %
2gx6	50 %	37,5%



Finns det klinisk evidens för att denna $fT > MIC$ fungerar på SAB?

Det finns väldigt få studier på cloxacillin/dicloxacillin iv (8-10) men fler på iv flukloxacillin.

I teoretiska uträkningar behövs doser på 2gx6 eller 3gx4 för att nå 50 % $fT > MIC$ (9).

I en retrospektiv studie från USA, 2008-2012, med komplicerade SAB, har man sett att isoxazolympenicillinet, oxacillin (CI 12g/d) haft nästan dubblade andelar recidiv inom 90 dagar (24% jmf 9%) samt flera biverkningar (30% jmf 3%) när man jämfört med cefalosporinen cefazolin (CI 6g/d), båda givna i kontinuerlig infusion (5).

I en dansk retrospektiv matchad kohort studie med SAB hos 691 patienter, har man sett en signifikant ökad 90-dagarsmortalitet, för cefuroxim behandling jmf med dicloxacillin, 37% jmf 24%. Det nämns inget i artikeln om vilka doser eller dosintervall som getts, vilket försvårar tolkningen av resultaten (11). Den är dock sannolikt gjord på delvis samma material som artikeln nedan och dessa doser kan kanske förklara utfallet.

En annan dansk studie mellan 1995-2010 på 588 patienter jämför man dicloxacillin 1gx4 med cefuroxim 0,75gx3 och bensylpenicillin 1,2gx3. Resultat blev då ökad 30 dagars mortalitet i cefuroximgruppen jmf med dicloxacillin och PcG-gruppen (40% jmf 11-19%)(12). En finsk retrospektiv studie på 580 patienter visar ingen skillnad i 28 resp 90 dagars mortalitet beroende på behandling med cloxacillin alternativt cefuroxim/ceftriaxon. Båda hade en 28d mortalitet på 12% och 90 dagar på 18%. Inga doser eller dosintervall är beskrivna. (13)

I en stor retrospektiv undersökning mellan 2007-2010, från Kanada jämförde man utfallet av behandling med cefazolin jämfört med cloxacillin. Dosen i median var 12g för cloxacillin och 3g för cefazolin men oklart vilket dosintervall. Mortaliteten vid 90d var 20% i Cefazolin och 30% i cloxacillingruppen. Recidiv inom 90 dagar var 6% för cefazolinbehandlingen jmf med 2 % för cloxacillin. Efter matchade kontroller fanns dock inga signifikanta skillnader.(10)

Kan ovan data tala för att isoxazolympenicillinerna i alla fall är lika bra som cefalosporinerna som PK/PD mässigt har mer gynnsamma siffror på $fT > MIC$?

Det finns dock ett abstract från en konferens (som nu hunnit bli en publikation) där man kontrollerat neurologiska biverkningar om man inte dosjusterar hos de med grav njursvikt $GFR < 30 \text{ ml/min}$. Här hade 17% neurologiska biverkningar tex i form av delirium eller kramper. Alla hade en för hög plasmakoncentration och median dalkoncentrationen som var 135mg/L. Förutom njursviktande patienter, hade patienter med endokardit också störst risk att få höga dalkoncentrationer. Dalkoncentrationen för de som fick neurologiska biverkningar var 165mg/L. Doseringen var 6g, 8-10g och 12g per dygn(14).

Konklusion

Det finns några kliniska studier som jämfört isoxazolympenicilliner med cefalosporiner, övervägande retrospektiva. Ingen har kunnat visa med signifikanta data att det ena eller andra alternativet varit bättre(10-12, 15).

Doseringarna har i dessa studier varit, där det anges, 4-dos för isoxasolylpencilliner.

Det skulle behövas en ordentlig Monte Carlo simulation för att med större säkerhet säga vilka doser som skulle vara adekvata.

Det vore dessutom rimligt att rekommendera ökat antal doser för Cloxacillin till minst 2gx4 okomplicerad SAB. Denna rekommendation grundar sig enbart på PK/PD uträkningarna.

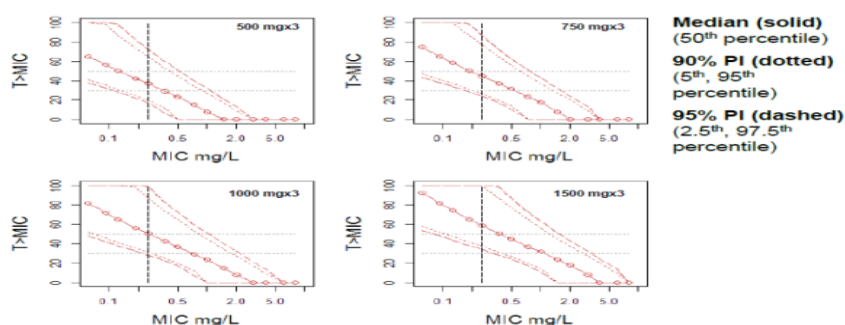
Flukloxacillin :

Det finns få artiklar som berör po behandling med flukloxacillin för utfall av behandling. Övervägande litteratur berör iv behandling och PK/PD. (6, 16, 17). . På iv flukloxacillin har man en teoretisk PTA på 100% vid doseringen 1gx4.(18).

En rapport från Australien 1999, med 20 SAB (endokardit,osteomyelit och abcesser) fick kontinuerlig infusion på 8-12g per dygn. Utläkningsfrekvens på 82% men 3 av 20 hade relapser.(6)

Flukloxacillin har andra farmakokinetiska egenskaper varför data inte kan överföras direkt till cloxacillin (18, 19). Monte Carlo-simulation finns gjord och publicerad av RAF sedan tidigare. Uträkningen på Flukloxacillin från C Giske nedan.

Figur 2. Monte Carlo simulering för olika doseringsregimer. Tidsduration för fri koncentration över MIC ($fT > MIC$) för doseringen 500, 750, 1000, samt 1500 mg x 3. Simuleringen är baserad på farmakokinetisk studie av Heracillin (flukloxacillin) från 1991 (Data on file, MEDA) med anpassning av individvariation motsvarande "friska patienter" (1). Den vertikala linjen visar tentativ ECOFF och det framgår av figuren att 95 % av populationen uppnår $fT > MIC$ på 30 % vid doseringen 1 g x 3.



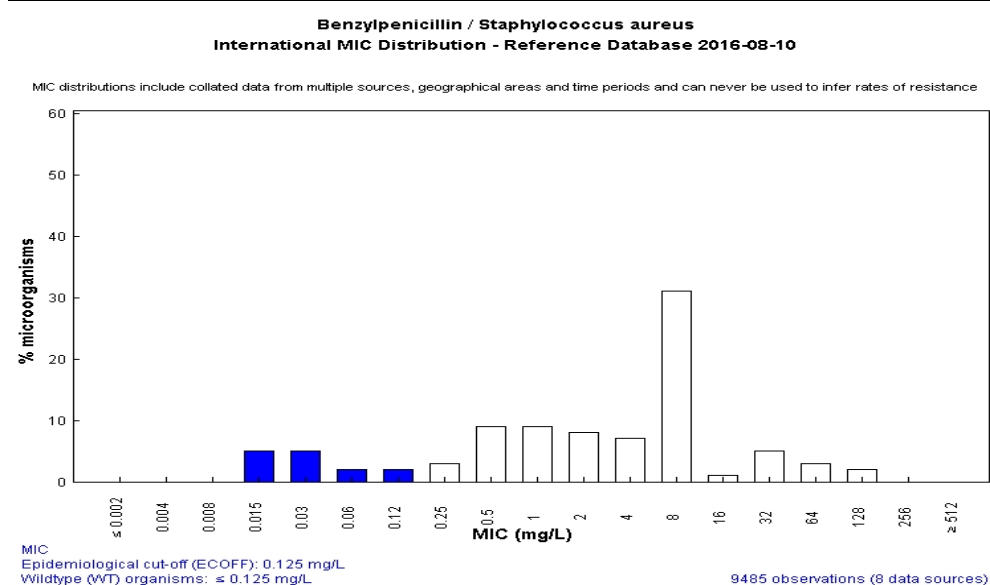
Bensylpenicillin

Tabellen nedan är uträknad utifrån;

- proteinbindningsgrad-65%,
- halveringstid 30-50 min (45min)

Uträkning både med halvtid 30min och ett medelvärde på 45min.

Dosering	fT>MIC MIC=0,125	fT>MIC MIC=0,064	fT>MIC T _{1/2} 45 min
1gx3	50%	56%	75%
3gx3	60%	62,5%	90%
3gx4	80%	88%	100%



Det finns väldigt få publikationer med kliniska resultat för behandling med bensylpenicillin av SAB. I flertal artiklar som rör behandling mot *S aureus* nämns Bensylpenicillin som det självklara valet vid känslig stam men hänvisar inte till studier (15, 20-25). I de studier där behandling med PcG ingår, är de flesta retrospektiva och gjorda i Danmark. Behandlingsutfallet i en av dessa studier visar på lägre mortalitet 20%, för bensylpenicillin (1,2gx3) jämfört med cefuroxim 39% (0,75gx3) trots jämförbara patientgrupper(12).

Det finns en nyare prospektiv dansk studie från 2017 som tittat på behandling av endokarditer med PcG, där man doserat med 3gx4. Denna dosering gav 71% av de behandlade 100%fT>MIC samt 90% hade 50%fT>MIC. Alla *S aureus* endokarditerna läkte ut, utan recidiv. (26).

6. Monte Carlo simulations and Pk/Pd Breakpoints																		
The following iv amoxicillin pharmacokinetics were modelled: Volume of distribution 26±1 L Serum half life 0.75±0.2h Fraction unbound 37.5% Doses modelled were those reported to be employed across Europe, namely 600 mg x 4; 600 mg x 6; 900 mg x 6; 1g x 3; 1.2g x 4; 1.2g x 6; 1.5g x 4; 2.4g x 6; 3g x 3. The most common doses used were 600 mg x 4, 1.2g x 4 and 1.2g x 6. A fT>MIC target of 30-40% was used. For a >90% target attainment rate, pharmacodynamic breakpoints range from 0.12-4 mg/L for the three most common doses.																		
Target Attainment Rate (%)																		
Dose	600 mg x 4		600 mg x 6		900 mg x 6		1g x 3		1.2g x 4		1.2g x 6		1.5g x 4		2.4g x 6		3g x 3	
T>MIC%	30	40	30	40	30	40	30	40	30	40	30	40	30	40	30	40	30	40
MIC(mg/L)																		
0.06	100	97	-	-	-	-	98	95	100	98	-	-	100	99	-	-	100	97
0.12	98	95	100	100	100	100	97	91	100	97	-	-	100	98	-	-	99	96
0.25	97	90	100	98	100	99	94	81	98	95	100	100	99	96	-	-	97	93
0.5	92	76	98	95	100	97	87	65	97	90	100	98	97	92	100	100	96	87
1	76	46	95	85	97	92	71	37	92	76	98	95	95	82	100	98	92	76
2	32	3	78	48	91	75	33	4	76	46	95	85	84	59	98	95	82	54
4	0	0	7	0	57	18	1	0	32	3	78	48	50	14	95	85	59	20
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	0	1	0	78	48	14	1

I den Monte Carlo simulation som finns på EUCAST (ovan) under Bensylpenicillin står det amoxicillin men doseringen och de övriga egenskaperna gör att jag förutsätter att det är för bensylpenicillin. Då skulle 1gx3 räcka för ett "Target Attain" på 91% och vill man ha högre så kan man öka dosen.

Hur doserar andra PcG mot SAB?

Up to Date rekommenderar

- Penicillin 4milj IU x 6, motsv. (1milj IU=0,6g) 2,4gx6

Danmark

- Bensylpenicillin 1,2gx3 (12)
- Bensylpenicillin 3gx4 vid endokardit (26)

Canada 2013 (23)

- PcG, 4milj U motsv. (2,4g) x6

Konklusion

Sannolikt räcker det att behandla en SAB med 1gx3 då MIC-värdena är $\leq 0,125$ för stammar som inte producerar betalaktamas. Det finns danska data på att endokardit kan behandlas med 3gx4 (26)

I analogi med bensylpenicillin kan amoxicillin också användas för icke-betalaktamasproducerade S aureus. Det är dock oklart vilka MIC-värde som känsliga S aureus har. Data på EUCAST finns utan brytpunkter för knappt 2000 isolat.

Amoxicillin har en god benpenetration vilket skulle kunna göra detta till ett alternativ för osteitbehandling för känsliga S aureus.(27)

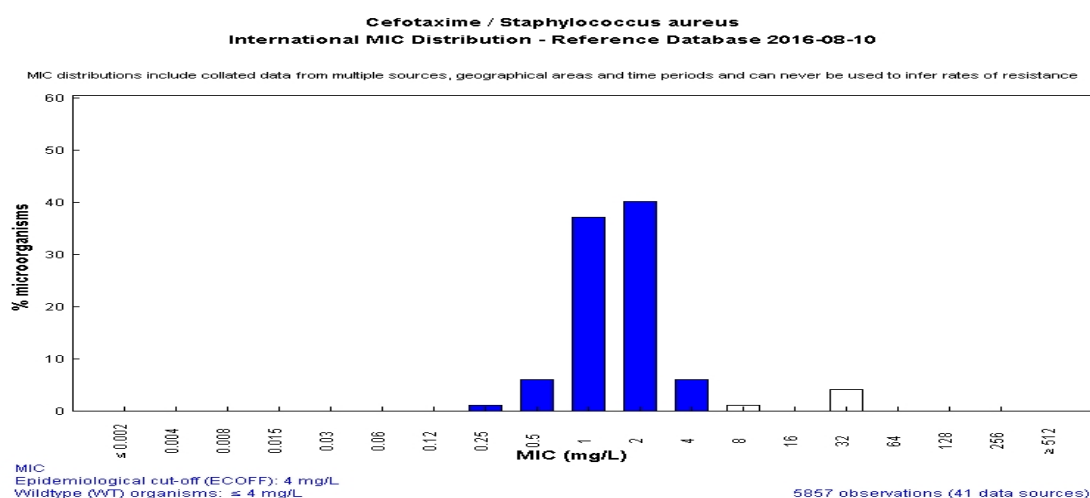
Cefalosporiner

Det finns ett flertal artiklar som rör behandlingar med cefalosporiner för SAB. Flertalet av dessa cefalosporiner finns inte i Sverige eller är gamla och inaktuella preparat. Jag har koncentrerat mig på de cefalosporiner som vi har tillgängliga i vår kliniska vardag.

Cefotaxim

Egenskaper;

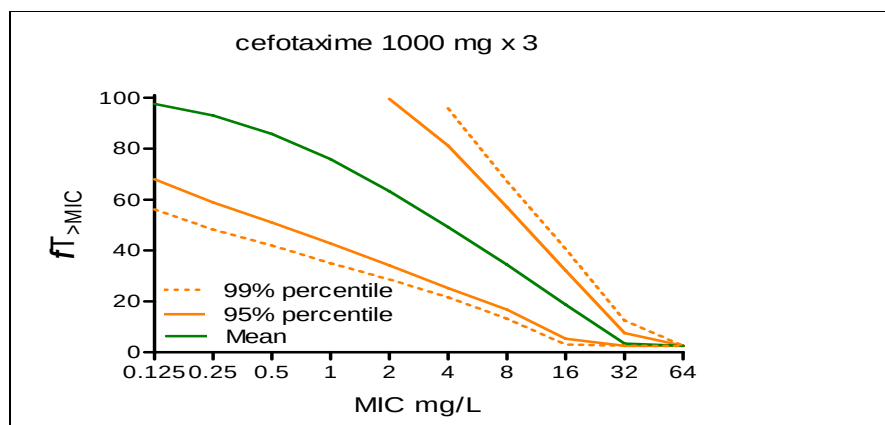
- Proteinbindningsgrad-25%
- $f_{T_{max}}$ -75mg/L för 1g och 148,75mg/L för 2g
- halveringstid 1h
- Farmakologiska brytpunkter 1/2



S. aureus populationen har ett högre ECOFF på MIC 4 än den farmakologiska brytpunkten. Om man tittar i den simulation som gjorts på EUCAST ger det $f_T > MIC$ ca 30% för dessa isolat vid dosering 1gx3, se nedan.

6. Monte Carlo simulations and Pk/Pd breakpoints

Probabilities of target attainment (PTA) for cefotaxime 1000 mg x 3 iv are shown



Det finns inga studier som utvärderar cefotaxim i behandling av SAB. Det finns heller inga data som visar att cefotaxim är bättre än cloxacillin (15). Det finns några äldre artiklar med fallserier som visar att det fungerar likvärdigt (28) (29).

Konklusion

De studier som finns, visar att 3e generationens cefalosporiner fungerar sannolikt lika bra som cloxacillin. MIC-värdet för *S aureus* är max 4mg/L vilket ligger ovanför de farmakologiska brytpunkterna. På teoretiska grunder bör cefotaxim doseras högre initialt vid misstanke om *S aureus*-infektioner. MIC-värde för varje isolat vore kanske bra för att kunna optimera doseringar bättre vid behov av längre antibiotikaduration.

Ceftriaxon

Detta är ett klurigt antibiotika med koncentrationsberoende proteinbindning vilket gör den svår att räkna på. ECOFF för *S aureus* är MIC 8 mg/L.

Det finns flera artiklar som berör problemet med att MIC-bestämma *S aureus* för ceftriaxon och att det finns rapporter om att upp till 5% ligger över brytpunkten MIC > 8. Även svårigheten att utifrån oxacillindisken förutsäga MIC-värdet (30-32).

I en studie på CAP med *S aureus*, har ceftriaxon visat dålig tidig respons på behandlingen på dosen 1g/24h i kombination med azitromycin.(7). En fransk studie på septiska patienter visar dålig fT<MIC, 2% på dosen 1gx1 och 12-21% på 2gx1 för MIC-värde för *S aureus* (MIC 4-8mg/L i denna studie). Det resulterade i doseringsrekommendationen 2gx2 (33).

I en amerikansk studie från 2013 har man retrospektivt jmf ceftriaxon med cefazolin, utan att se någon signifikant skillnad i utläkningsfrekvens som då ligger på ca 80%. Man kunde däremot se att de som fick ceftriaxon 2gx1 hade högre utläkning som grupp än de som bara fick 1gx1, 85% jmf 73% dock inga signifikanta data(34).

I en jämförande studie var utläkningen för ceftriaxon 2gx1 jämförbar med utläkningen på vancomycin, cefazolin eller nafcillin för SAB (35).

Housman et al. Har gjort Monte Carlo simulationer för bl.a. ceftriaxon. Här krävs en dos på 2gx2 för att nå CRF på >90%, se bild nedan(32).

Table 4
Cumulative fraction of response (CFR) for commonly utilised antibiotics against methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) and methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) isolates, stratified by patient location (ICU versus non-ICU) and specimen source (respiratory and blood sources).

Drug regimen	CFR (%)					
	ICU		Non-ICU		Respiratory/blood	
	MSSA	MRSA	MSSA	MRSA	MSSA	MRSA
Ceftaroline 600 mg i.v. q12h	100	99	100	99	100	99
Cefazolin 1000 mg q8h	100	N/D	100	N/D	100	N/D
Cefazolin 2000 mg q8h	100	N/D	100	N/D	100	N/D
Ceftriaxone 1000 mg i.v. q24h	12	N/D	11	N/D	12	N/D
Ceftriaxone 2000 mg i.v. q24h	57	N/D	54	N/D	55	N/D
Ceftriaxone 2000 mg i.v. q12h	92	N/D	90	N/D	91	N/D
Daptomycin 4 mg/kg i.v. q24h	97	96	97	95	97	95
Daptomycin 6 mg/kg i.v. q24h	100	100	100	100	100	100
Linezolid 600 mg i.v. q12h	98	97	98	98	98	98
Nafcillin 1000 mg i.v. q6h	10	N/D	8	N/D	9	N/D
Nafcillin 1000 mg i.v. q4h	90	N/D	89	N/D	89	N/D
Nafcillin 2000 mg i.v. q4h	99	N/D	99	N/D	99	N/D
Tigecycline 50 mg q12h	98	93	98	93	98	92
Vancomycin 15 mg/kg q12h	77	72	76	74	76	71
Vancomycin 15 mg/kg q8h	96	92	95	94	95	92
Vancomycin 1000 mg q12h	50	46	50	48	50	47
Vancomycin 1000 mg q8h	94	89	94	91	94	89

i.v.: intravenous; q12h: every 12 h; q8h: every 8 h; q24h: every 24 h; q6h: every 6 h; q4h: every 4 h; N/D: not determined.

Konklusion

Ceftriaxon bör undvikas vid svåra infektioner med *S aureus*. För att använda ceftriaxon för *S aureus*-infektioner bör man överväga dosering på 2gx1-2 ffa om MIC >1 mg/L och att testa aktuellt MIC-värde för den aktuella stammen (33).

Piperacillin/Tazobactam

ECOFF för *S aureus* är MIC 2mg/L och farmakologiska brytpunkter är MIC ≤8. Det finns flera artiklar som berör dosering och utfall av SAB berör kontinuerlig infusion/förlängd infusion hos septiska patienter och några visar god vävnadspenetrering av båda komponenterna. Inga hänvisningar till behandlingsutfall. (36-38).

Enligt Eucast Monte Carlo simulation och uträkningar räcker doseringen 4gx3 för TA 100%.

6. Monte Carlo simulations and PK/PD Breakpoints

The following iv piperacillin pharmacokinetics were modelled:

volume of distribution (L)	18 ± 10% (1.8)
dose (mg)	4000
half-life (h)	1.0 ± 12% (0.12)
dose interval (h)	8
free fraction	0.78 – 0.84, average 0.81
number of trials	1,000

MIC (mg/L)	Piperacillin target attainment rates at T>MIC of (%)				
	20	30	40	50	60
64	30.5	0	0	0	0
32	100	60.5	2.4	0	0
16	100	100	74.3	13.3	0
8	100	100	99.4	81.4	28.4
4	100	100	100	99.3	85.3
≤ 2	100	100	100	100	99.1

A T>MIC of 40% suggests a pharmacodynamic breakpoint of $S \leq 8$ mg/L.

Imipenem

Här har vi väldigt låga MIC-värde för *S aureus* och ett ECOFF på 0,12 mg/L. Enligt Monte Carlo simulation från EUCAST får man 100% T>MIC i doseringen 0,5gx4. Hittade inga renodlade artiklar om imipenem och SAB.

Meropenem

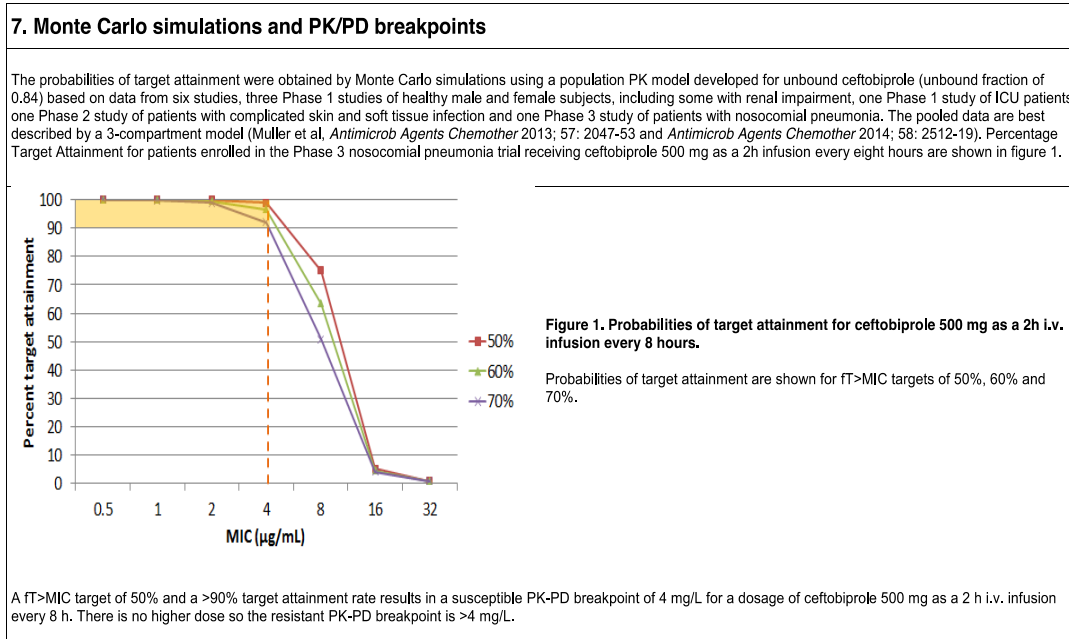
S aureus har ett ECOFF på MIC 0,5mg/L för meropenem och den farmakologiska brytpunkten ligger på <2.

Som vid imipenem finns inga renodlade behandlingsstudier på SAB och meropenem. De artiklar som finns rör kontinuerlig/förlängd infusion jämfört med sedvanlig dosering av preparatet (39-41).

Nya Cefalosporiner

Ceftobiprol

ECOFF för *S aureus* är MIC 1mg/L. Monte Carlosimulationer visar på bra effekt på doseringen 0,5gx3 upp till MIC värde 4mg/L. I en sammanfattande review om MRSA behandling tar man upp att det finns en RCT på MSSA med pneumoni som visar kliniskt utfall jämförbart med ceftriaxon 2gx1 (42).



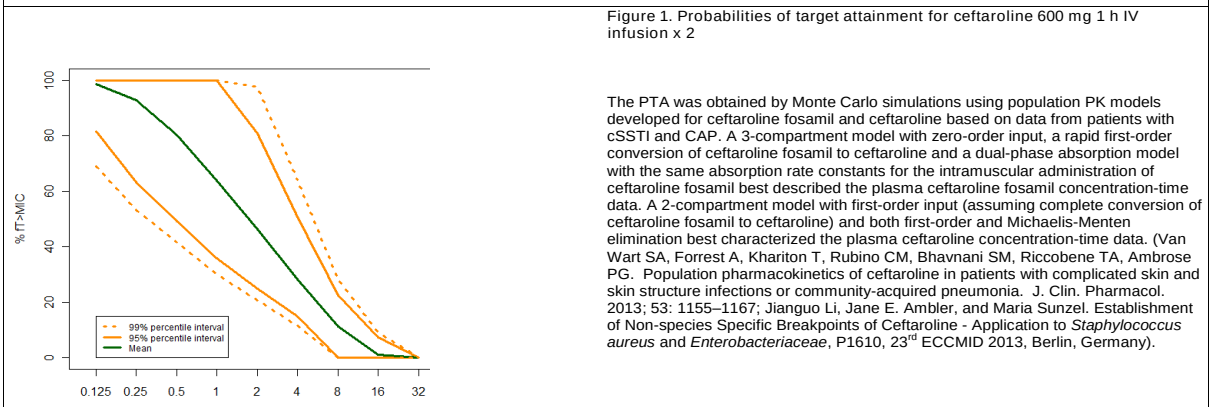
Ceftaroline

Normaldosering 600mgx2 och ECOFF för *S aureus* är MIC 0,5mg/L vilket teoretiskt ger en FT>MIC på ca 50% vid den doseringen.

Det finns en review från 2016 som går igenom den litteratur skriven om behandling med ceftaroline där man inte hittar någon RCT utan endast små fallrapporter om behandlingar som fungerat. Oftast har dessa patienter tidigare fått annan behandling där ceftarolin ges som en rescue behandling. Det finns fallserier med endokarditbehandling där man doserat 600mgx3 med en utläkningsfrekvens på 50-83% men med fler biverkningar rapporterade än den ordinarie doseringen(43). En RCT jämförande ceftaroline 600mgx3 med ceftriaxon 2gx1 + vancomycin 15mg/kgx2 är genomförd men ej publicerad.(42)

7. Monte Carlo simulations and PK/PD breakpoints

Probabilities of target attainment (PTA) for ceftaroline 600 mg 1 h IV infusion x 2 in patients with cSSTI and CAP are shown in Figure 1.



Andra Cellväggsantibiotika

Vancomycin

S-brytpunkten för *S aureus* är MIC ≤ 2 mg/L. Den parametern som bäst överensstämmer med den kliniska effekten av vancomycin är AUC/MIC. Utifrån en studie på *S aureus* pneumoni med 62 patienter så kom man fram till rekommendationen kvoten AUC/MIC ≥ 400 för utläkning(42). Som substitution för AUC/MIC kan man använda dalkoncentration på 10-15mg/L som motsvarar målvärdet på >400 om MIC ≤ 1 mg/L för den aktuella patogenen (42, 44).

Haeseker at al. gjorde uträkningar på patienter som behandlades med vancomycin och fann att TDM var bättre vid MIC ≥ 1 , men att med dalvärden mellan 10-15mg/L fick 92% målvärde för MIC <1 mg/L (45). Samma konklusion har fler dragit, att svårt sjuka patienter med sepsis och på IVA inte kan tillförlitligt monitoreras av dalvärdet tillräcklig bra kan förutse effekten (46, 47) Det finns data som visar att daptomycin ger en bättre utläkningsfrekvens än kombinationen vancomycin/gentamycin, 60% vs 45% i okomplicerad SAB. Relapsfrekvensen var 27% respektive 21%(48).

Det finns flera artiklar om att vancomycin jämfört med betalaktamer till *S aureus* infektioner, med sämre utläkningsfrekvens (29, 49).

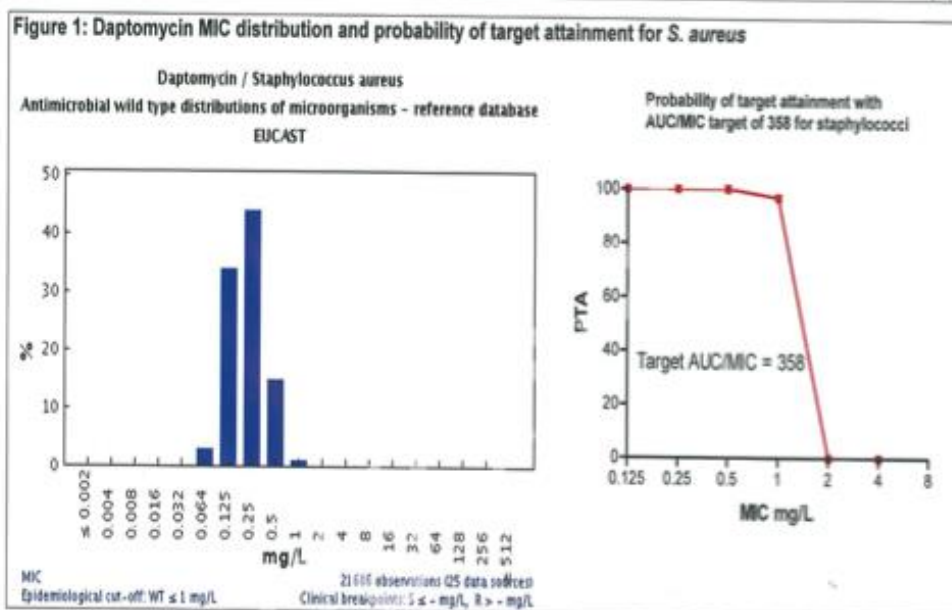
Det finns en artikel som visar att utfallet, oberoende av behandlingsvalet, är sämre för *S aureus* med MIC ≥ 1 mg/L (29) medan en annan metaanalys inte kan se någon mortalitetskillnad(50).

Daptomycin

Lipoglykopeptid som ger ett C_{max} 60mg/L efter 4mg/kg.

Proteinbindning 92% och $T_{1/2}$ är 8-11h. MIC gränser för *Stafylokokker* är 1mg/L

Indikation är hud/mjukdelsinfektioner och endokardit. AUC/MIC uträkning finns på Eucast hemsida.



Bassetti et al 2010 undersökte 53 pat med hud och mjukdelsinfektioner där man jämförde två grupper. De fick hög dos (7-9mg/kg/dygn) eller lågdos (4-6mg/kg/dygn). Utläkningsfrekvensen var högre i högdosgruppen med 94% jämfört med 73% i lågdos gruppen. Två respektive tre patienter fick biverkningar utan att avbryta behandlingen.(51) Även Kullar et al visat att MRSA bakteriemi har bättre prognos med daptomycinbehandling än vancomycinbehandling om MIC >2mg/L för vancomycin(52). I Svenska endokardit PM rekommenderas 8-12mg/kg/dygn. I en italiensk reveiw konstateras att 12dagers behandling av friska inte givit några biverkningar på doserna, 8,10 och 12mg/kg/dygn. Dosering på kritiskt sjuka/IVA patienter föreslår man också till minst 6-8mg/kg (53). Det finns dock flertal rapporter om ökad resistens ffa vid tidigare exponering för vancomycin. IDSA rekommenderar det för MRSA infektion i dosen 10mg/kg för komplicerad SAB och i kombination med annan antibiotika vid tidigare misslyckande med vancomycinbehandling.(42)

Dalbavancin

Det finns två RCT där man jämför med vancomycin+linezolid, DISCOVER 1 och 2. Inkluderar ca 1330 pat med hud och mjukdelsinfektioner där ena armen får vancomycin i 3 dagar och uppföljande linezolid jmf med Dalbavancin i 1 dos/vecka under 2 v. Primär endpoint var tidig klinisk respons, ej fortsatt spridning av erytem, feberfrihet inom 48-72h. Tidig klinisk respons fanns i 79% och utläkningsfrekvens ca 90% i båda grupperna (54). Kritik kan riktas till studieupplägget som i den jämförande armen har vancomycin i 3 dagar och sedan linezolid för relativt banala hud och mjukdelsinfektioner. I studiegruppen fanns även MRSA och utläkningsfrekvensen var likvärdig för MSSA och MRSA.

Oritravancin

Engångsdosering 1,2g till hud och mjukdelsinfektioner. I SOLO 1 jämfördes 1,2g det med vancomycin 1g (alt 15mg/kg) i 2 dos under 7-10 dagar för hudinfektioner. BMI på medverkande var median 27. MRSA förekom i ca 20% i båda grupperna. Utläkningen likvärdig men fler som hade biverkningar i form av illamående(55).

Sammanfattande konklusioner och kunskapsluckor;

Det finns få studier som både undersöker PK/PD och kliniskt utfall. De studier som undersöker vårt vanligaste antibiotika Cloxacillin doserar alltid i 4 dos när doser är angivet.

Ekvacillin- Dagens doseringsrekommendation 2gx3 har inte utvärderats i kliniska studier. De kliniska studier som gjorts har doserat i 4 dos. Det skulle behövas göras en ordentlig Monte Carlo simulation för att säkert säga något om dosrekommendationen men sannolikt behövs minst 4 doser för att uppnå en acceptabel $fT > MIC$. Beror mortalitet och relapser på för dålig dosering? Problemet med de flesta studier är att de antingen inte anger doser och intervall eller behandlingstid. Utelämnandet av dessa fakta försvårar påtagligt utvärderingen av artikeln.

Penicillin- Doseringsrekommendationer från olika länder ligger mellan 1gx3-2,6gx6. Enligt enkla PK/PD uträkningar är en dos på 1gx3 fullt tillräcklig för att icke-betalaktamas producerande Staphylococcus aureus skall uppnå $fT > MIC$ på >50%. En studie med endokardit har visat bra utfall på 3gx4.

Cefotaxim- De farmakologiska brytpunkterna ($MIC_{1/2}$) är lägre satta än ECOFF för S aureus (MIC 4). De kliniska studier som gjorts på SAB är retrospektiva och endast få har med cefotaxim i en behandlingsgrupp. Inga signifikanta data tyder på att det är sämre än isoxasolympenicillin. Detta behöver studeras mer och utvärdering av våra doseringar vid SAB behövs.

Ceftriaxone

Flera författare påpekar svårigheten med att utifrån oxacillindisken utläsa MIC -värdet. Flera studier visar på dålig utläkning av 1g/24h doseringen. De kliniska studier som visar på utläkning rekommenderar 2g/12h. En fransk studie som tittat på patienter med sepsis, svår sepsis och septisk chock visade att det inte skall ges till patienter med svår SAB, (medeldos 2g/24h med MIC 4-8mg/L)(33)

Karbapenemer

Inga studier finns publicerade om S aureus och behandlingsutfall med karbapenemer.

Vancomycin

Flertal studier visar på sämre utläkningsfrekvens med vancomycinbehandling kontra betalaktambehandling. Vi använder dalvärden på minst 15-20mg/L idag

och det ter sig tillfredställande så länge MIC <1 och patienterna inte är kritiskt sjuka. Vid MIC ≥1, välj daptomycin och då i högdos.

REFERENSER

1. Hagstrand Aldman M, Skovby A, L IP. Penicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*: susceptibility testing, resistance rates and outcome of infection. *Infect Dis (Lond)*. 2017;49(6):454-60.
2. Sunnerhagen T, Nilson B, Rasmussen M. Antibiotic synergy against viridans streptococci isolated in infective endocarditis. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45(5):550-1.
3. Jacobsson G, Gustafsson E, Andersson R. Outcome for invasive *Staphylococcus aureus* infections. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2008;27(9):839-48.
4. Jacobsson G, Nasic S. Long-term outcome of invasive *Staphylococcus aureus* infections. *Scand J Infect Dis*. 2012;44(5):350-4.
5. Li J, Echevarria KL, Hughes DW, Cadena JA, Bowling JE, Lewis JS, 2nd. Comparison of cefazolin versus oxacillin for treatment of complicated bacteremia caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(9):5117-24.
6. Leder K, Turnidge JD, Korman TM, Grayson ML. The clinical efficacy of continuous-infusion flucloxacillin in serious staphylococcal sepsis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1999;43(1):113-8.
7. So W, Crandon JL, Nicolau DP. Poor outcomes of empiric ceftriaxone +/- azithromycin for community-acquired pneumonia caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Intern Emerg Med*. 2016;11(4):545-51.
8. Jonsson TB, Nilsson TK, Breimer LH, Schneede J, Arfvidsson B, Norgren L. Cloxacillin concentrations in serum, subcutaneous fat, and muscle in patients with chronic critical limb ischemia. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(8):957-63.
9. Bru JP, Garraffo R. Role of intravenous cloxacillin for inpatient infections. *Med Mal Infect*. 2012;42(6):241-6.
10. Bai AD, Showler A, Burry L, Steinberg M, Ricciuto DR, Fernandes T, et al. Comparative effectiveness of cefazolin versus cloxacillin as definitive antibiotic therapy for MSSA bacteraemia: results from a large multicentre cohort study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2015;70(5):1539-46.
11. Rasmussen JB, Knudsen JD, Arpi M, Schonheyder HC, Benfield T, Ostergaard C. Relative efficacy of cefuroxime versus dicloxacillin as definitive antimicrobial therapy in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a propensity-score adjusted retrospective cohort study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2014;69(2):506-14.
12. Nissen JL, Skov R, Knudsen JD, Ostergaard C, Schonheyder HC, Frimodt-Moller N, et al. Effectiveness of penicillin, dicloxacillin and cefuroxime for penicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a retrospective, propensity-score-adjusted case-control and cohort analysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2013;68(8):1894-900.

13. Forsblom E, Ruotsalainen E, Jarvinen A. Comparable Effectiveness of First Week Treatment with Anti-Staphylococcal Penicillin versus Cephalosporin in Methicillin-Sensitive Staphylococcus aureus Bacteremia: A Propensity-Score Adjusted Retrospective Study. *PloS one*. 2016;11(11):e0167112.
14. Neuville M, El-Helali N, Magalhaes E, Radjou A, Smonig R, Soubirou JF, et al. Systematic overdosing of oxa- and cloxacillin in severe infections treated in ICU: risk factors and side effects. *Annals of intensive care*. 2017;7(1):34.
15. Paul M, Zemer-Wassercug N, Talker O, Lishtzinsky Y, Lev B, Samra Z, et al. Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive Staphylococcus aureus bacteraemia? *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(10):1581-6.
16. Roder BL, Frimodt-Moller N, Espersen F, Rasmussen SN. Dicloxacillin and flucloxacillin: pharmacokinetics, protein binding and serum bactericidal titers in healthy subjects after oral administration. *Infection*. 1995;23(2):107-12.
17. Wu G, Zheng Y, Zhou H, Hu X, Liu J, Zhai Y, et al. Safety and pharmacokinetics of dicloxacillin in healthy Chinese volunteers following single and multiple oral doses. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:5687-95.
18. Ulldemolins M, Roberts JA, Wallis SC, Rello J, Lipman J. Flucloxacillin dosing in critically ill patients with hypoalbuminaemia: special emphasis on unbound pharmacokinetics. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2010;65(8):1771-8.
19. Landersdorfer CB, Kirkpatrick CM, Kinzig-Schippers M, Bulitta JB, Holzgrabe U, Drusano GL, et al. Population pharmacokinetics at two dose levels and pharmacodynamic profiling of flucloxacillin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(9):3290-7.
20. Frimodt-Moller N, Bentzon MW, Thomsen VF. Experimental pneumococcus infection in mice: comparative in vitro and in vivo effect of cefuroxime, cefotaxime and ceftriaxone. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand B*. 1987;95(5):261-7.
21. Karchmer AW. Staphylococcal endocarditis. Laboratory and clinical basis for antibiotic therapy. *The American journal of medicine*. 1985;78(6B):116-27.
22. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Jr., Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(15):1435-86.
23. Keynan Y, Rubinstein E. Staphylococcus aureus bacteremia, risk factors, complications, and management. *Crit Care Clin*. 2013;29(3):547-62.
24. Rayner C, Munckhof WJ. Antibiotics currently used in the treatment of infections caused by Staphylococcus aureus. *Internal medicine journal*. 2005;35 Suppl 2:S3-16.
25. Roder BL, Wandall DA, Frimodt-Moller N, Espersen F, Skinhoj P, Rosdahl VT. Clinical features of Staphylococcus aureus endocarditis: a 10-year experience in Denmark. *Arch Intern Med*. 1999;159(5):462-9.
26. Obrink-Hansen K, Wiggers H, Bibby BM, Hardlei TF, Jensen K, Kragh Thomsen M, et al. Penicillin G Treatment in Infective Endocarditis Patients - Does Standard Dosing Result in Therapeutic Plasma Concentrations? *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017;120(2):179-86.
27. Landersdorfer CB, Kinzig M, Bulitta JB, Hennig FF, Holzgrabe U, Sorgel F, et al. Bone penetration of amoxicillin and clavulanic acid evaluated by population

- pharmacokinetics and Monte Carlo simulation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(6):2569-78.
28. Shah PM. Staphylococcus aureus septicaemia treated with cefotaxime. *Infection.* 1985;13 Suppl 1:S34-6.
 29. Thwaites GE, Edgeworth JD, Gkrania-Klotsas E, Kirby A, Tilley R, Torok ME, et al. Clinical management of Staphylococcus aureus bacteraemia. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(3):208-22.
 30. Nguyen HM, Jones RN. Treatment of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus osteoarticular and prosthetic joint infections: using the oxacillin minimum inhibitory concentration to guide appropriate ceftriaxone use. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2013;57(1):161-2.
 31. Phe K, Dao D, Palmer HR, Tam VH. In vitro ceftriaxone susceptibility in methicillin-susceptible Staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(2):1370.
 32. Housman ST, Sutherland CA, Nicolau DP. Pharmacodynamic profile of commonly utilised parenteral therapies against methicillin-susceptible and methicillin-resistant Staphylococcus aureus collected from US hospitals. *International journal of antimicrobial agents.* 2014;44(3):235-41.
 33. Garot D, Respaud R, Lanotte P, Simon N, Mercier E, Ehrmann S, et al. Population pharmacokinetics of ceftriaxone in critically ill septic patients: a reappraisal. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72(5):758-67.
 34. Winans SA, Luce AM, Hasbun R. Outpatient parenteral antimicrobial therapy for the treatment of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus: a comparison of cefazolin and ceftriaxone. *Infection.* 2013;41(4):769-74.
 35. Patel UC, McKissic EL, Kasper D, Lentino JR, Pachucki CT, Lee T, et al. Outcomes of ceftriaxone use compared to standard of therapy in methicillin susceptible staphylococcal aureus (MSSA) bloodstream infections. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(6):1282-9.
 36. Sorgel F, Kinzig M. Pharmacokinetic characteristics of piperacillin/tazobactam. *Intensive Care Med.* 1994;20 Suppl 3:S14-20.
 37. Sorgel F, Kinzig M. Pharmacokinetics and tissue penetration of piperacillin/tazobactam with particular reference to its potential in abdominal and soft tissue infections. *Eur J Surg Suppl.* 1994(573):39-44.
 38. Ong CT, Kuti JL, Nicolau DP, Program O. Pharmacodynamic modeling of imipenem-cilastatin, meropenem, and piperacillin-tazobactam for empiric therapy of skin and soft tissue infections: a report from the OPTAMA Program. *Surg Infect (Larchmt).* 2005;6(4):419-26.
 39. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2009;64(1):142-50.
 40. Perrott J, Mabasa VH, Ensom MH. Comparing outcomes of meropenem administration strategies based on pharmacokinetic and pharmacodynamic principles: a qualitative systematic review. *Ann Pharmacother.* 2010;44(3):557-64.
 41. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-

- lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2014;58(8):1072-83.
42. Holmes NE, Tong SY, Davis JS, van Hal SJ. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: vancomycin and beyond. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(1):17-30.
 43. Burnett YJ, Echevarria K, Traugott KA. Ceftaroline as Salvage Monotherapy for Persistent MRSA Bacteremia. *Ann Pharmacother*. 2016;50(12):1051-9.
 44. Prybylski JP. A Strategy for Dosing Vancomycin to Therapeutic Targets Using Only Trough Concentrations. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(3):263-72.
 45. Haeseker M, Croes S, Neef C, Bruggeman C, Stolk L, Verbon A. Evaluation of Vancomycin Prediction Methods Based on Estimated Creatinine Clearance or Trough Levels. *Ther Drug Monit*. 2016;38(1):120-6.
 46. Revilla N, Martin-Suarez A, Perez MP, Gonzalez FM, Fernandez de Gatta Mdel M. Vancomycin dosing assessment in intensive care unit patients based on a population pharmacokinetic/pharmacodynamic simulation. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(2):201-12.
 47. Blot S, Koulenti D, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study. *Crit Care*. 2014;18(3):R99.
 48. Rehm SJ, Boucher H, Levine D, Champion M, Eisenstein BI, Vigliani GA, et al. Daptomycin versus vancomycin plus gentamicin for treatment of bacteraemia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: subset analysis of patients infected with methicillin-resistant isolates. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2008;62(6):1413-21.
 49. Chang FY, Peacock JE, Jr., Musher DM, Triplett P, MacDonald BB, Mylotte JM, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia: recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(5):333-9.
 50. Kalil AC, Van Schooneveld TC, Fey PD, Rupp ME. Association between vancomycin minimum inhibitory concentration and mortality among patients with *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2014;312(15):1552-64.
 51. Bassetti M, Nicco E, Ginocchio F, Ansaldi F, de Florentiis D, Viscoli C. High-dose daptomycin in documented *Staphylococcus aureus* infections. *International journal of antimicrobial agents*. 2010;36(5):459-61.
 52. Kullar R, Sakoulas G, Deresinski S, van Hal SJ. When sepsis persists: a review of MRSA bacteraemia salvage therapy. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2016;71(3):576-86.
 53. D'Avolio A, Pensi D, Baietto L, Pacini G, Di Perri G, De Rosa FG. Daptomycin Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Septic and Critically Ill Patients. *Drugs*. 2016;76(12):1161-74.
 54. Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, Puttagunta S, Das AF, Dunne MW. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *N Engl J Med*. 2014;370(23):2169-79.

55. Corey GR, Kabler H, Mehra P, Gupta S, Overcash JS, Porwal A, et al. Single-dose oritavancin in the treatment of acute bacterial skin infections. *N Engl J Med*. 2014;370(23):2180-90.