

Flukloxacillin - dosering

Dosering av flukloxacillin vid behandling av infektioner orsakade av *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (GAS) och *Streptococcus agalactiae* (GBS)

Referensgruppen för
antibiotikafrågor **RAF**

Sammanfattning

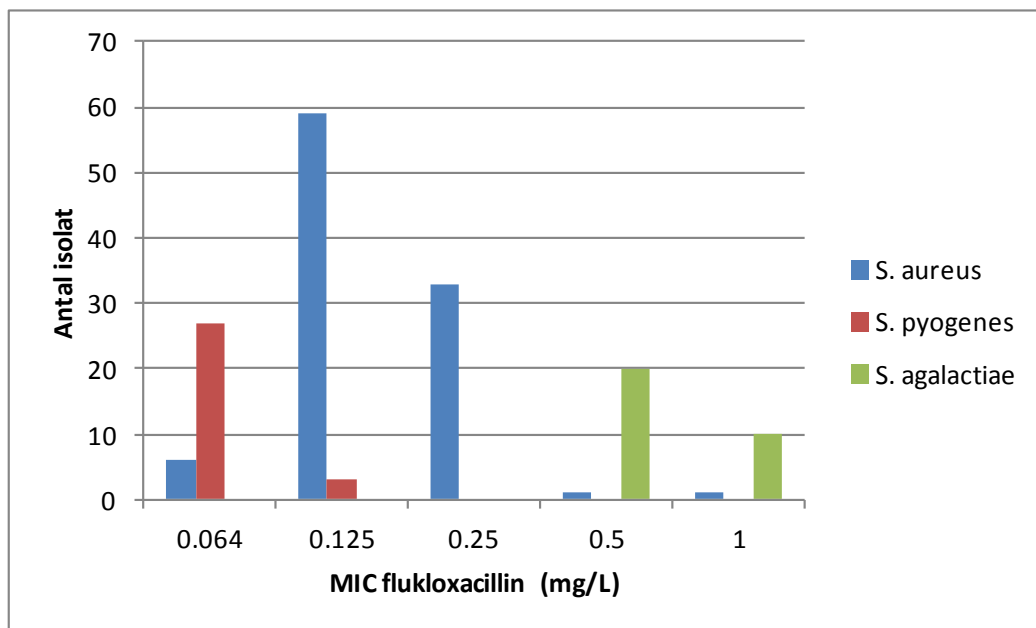
RAF har beslutat att rekommendera flukloxacillin 1g, 1 x 3 som normaldos till njurfriska vid oral behandling av hud- och mjukdelsinfektioner orsakade av stafylokocker samt vid infektioner i lungor. Beslutet baseras på in vitro-test (MIC-bestämning) av flukloxacillin mot svenska *Staphylococcus aureus* isolat och matematisk simulering av serumkoncentrationer. Kliniska data visar stor interindividuell variation. Med doseringen 1g x 3 säkerställs därför att flertalet patienter har ett tillräckligt långt tidsintervall då serumkoncentrationen ligger över MIC-värdet, vilket är den parameter som styr den kliniska effekten av betalaktamantibiotika. Även ur säkerhetssynpunkt är dosökningen acceptabel. En liknande dosändring genomfördes 2009 i Danmark och ingen ökad frekvens av exempelvis leverbiverkningar har noterats, trots en ökad användning av flukloxacillin.

Utredning

MIC-bestämning av aktuella målbakterier vid hud- och mjukdelsinfektioner

Det fanns inga MIC-data för flukloxacillin att tillgå i EUCASTs databas över MIC-fördelningar, varför nya data behövde tas fram för den aktuella utredningen (1). För blodisolat av *S. aureus* från Karolinska Solna (n=100) bestämdes minsta hämmande koncentration (MIC) av flukloxacillin med buljongspädningsmetod i mikrotiterplattor enligt ISO-standard. Samtliga testade isolat var känsliga för meticillin (utesluten förekomst av *mecA/mecC*). Normalt kan vildtypen för en viss art-antibiotika-kombination endast definieras när det finns åtminstone ett 3-siffrigt antal testade isolat från minst 3 oberoende laboratorier. Ett tentativt epidemiologiskt cut-off-värde (ECOFF) på $\leq 0,25$ mg/L eller 0,5 mg/L kunde definieras mot bakgrund av aktuella data (Figur 1). För *S. pyogenes* (grupp A streptokocker) och *S. agalactiae* (grupp B streptokocker) testades 30 isolat vardera, varför data är otillräckliga för att definiera även en tentativ ECOFF. Det är dock tydligt från presenterade resultat att grupp B streptokocker har klart förhöjda MIC-värden jämfört med både *S. aureus* och grupp A streptokocker.

Figur 1. MIC-fördelning (baserad på buljongspädning i mikrotiterbrickor) av flukloxacillin testat mot kliniska isolat av *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (grupp A streptokocker) och *Streptococcus agalactiae* (grupp B streptokocker).



Monte Carlo simulering av serumkoncentrationer

Monte Carlo simulering är en statistisk teknik där en patientpopulation av intresse simuleras med hjälp av befintliga kliniska data, såsom från en farmakokinetisk /farmakodynamisk studie. Metodiken är erkänd och väl beskriven för att kunna förutsäga ett läkemedels effektivitet (2, 3).

Först erhålls en underliggande statistisk fördelning. Sedan kan variationer i tiden av exempelvis C_{\max} skapas med hjälp av olika simulerade doseringsregimer. Sannolikheten att nå ett visst effektmått, t.ex. $T > \text{MIC}$, med olika doseringsregimer kan beräknas.

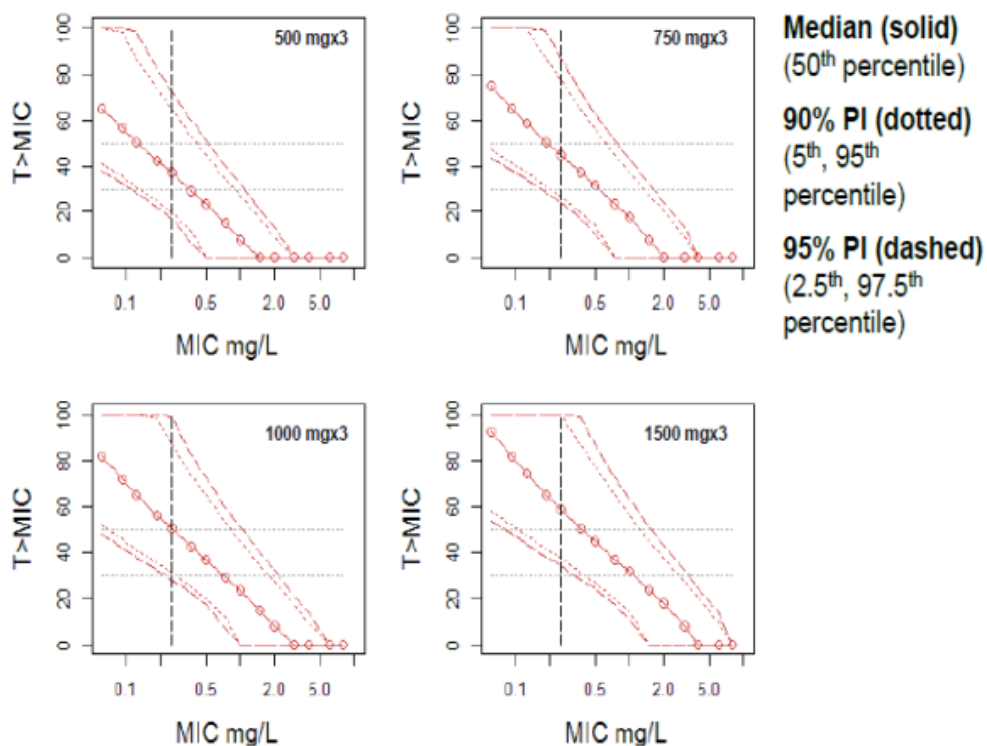
Vid allvarliga infektioner bör koncentrationen av den fria fraktionen av antibiotika normalt överskrida bakteriens MIC under 40-50 % av doseringsintervallet ($fT > \text{MIC}$ 40-50 %). För stafylokocker har det diskuterats att den nödvändiga $fT > \text{MIC}$ kan vara lägre vid mindre allvarliga infektioner, då man in vivo observerat en postantibiotisk effekt för stafylokocker exponerade för betalaktamantibiotika (4, 5).

Den stora interindividuella variationen i upptag av flukloxacillin gör dock sammantaget att $fT > \text{MIC}$ på 40-50 % säkerställer bactericid effekt hos flertalet patienter, och $fT > \text{MIC}$ på >30 % är absolut nödvändigt för bakteriostatisk effekt.

För att uppnå detta är doseringen 1 g x 3 den lägsta möjliga hos njurfriska individer enligt Monte Carlo simulering (1), med en beräknad proteinbindning på 95 % (Figur 2).

Vid den tidigare rekommenderade doseringen 750 mg x 3 når man inte 30 % $T > \text{MIC}$ för alla patienter vid MIC-värden på 0,25 mg/L. Motsvarande vid doseringen 500 mg x 3 är c:a 20 % $T > \text{MIC}$. Först med doseringen 1 g x 3 närmar man sig 40 % $T > \text{MIC}$ och säkerställer att $fT > \text{MIC}$ på 30 % nås.

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.



Referenser

1. Nielsen E, Giske CG 2013. Target attainment analysis to support dosing regimens of oral flucloxacillin. Poster 23rd ECCMID, Berlin.
2. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. Nat Rev Microbiol 2004; 2(4):289-300.
3. Turnidge J, Paterson DL. Setting and revising antibacterial susceptibility breakpoints. Clin Microbiol Rev 2007; 20(3):391-408.
4. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998; 26(1):1-10.
5. Turnidge JD. The pharmacodynamics of beta-lactams. Clin Infect Dis 1998 Jul; 27(1):10-22.