



## Peroral behandling av urinveisinfeksjoner med amoksisillin eller mecillinam: Farmakokinetikk og -dynamikk og konsekvenser for tolkning av resistensbestemmelse

Martin Steinbakk, Per Espen Akselsen, Arnfinn Sundsfjord og Dagfinn Skaare for AFA  
Versjon 1.1, 2012-05-10 ISBN 978-82-92345-22-1

### Bakgrunn

Kliniske brytningspunkter fra NordicAST (versjon 2012-01-01) for Enterobacteriaceae og aminopenicilliner / mecillinam gjelder ved ukompliserte nedre urinveisinfeksjoner. I Norge (og Danmark) er det imidlertid klinisk tradisjon for å behandle milde tilfeller av pyelonefritt med amoksisillin og mecillinam peroralt. Nedenfor drøftes denne praksisen i lys av farmakokinetiske og -dynamiske (PK/PD-) beregninger.

### Oppsummering og anbefalinger

#### *Mecillinam*

Ut fra PK/PD-beregninger skal mecillinam 400 mg x 3 peroralt teoretisk dekke villtypepopulasjonen (WT) av *E. coli* og vil dermed kunne være egnet til behandling av ukomplisert pyelonefritt forårsaket av slike isolater (tabellene 1-3 og vedlegg 1). Det mangler imidlertid kliniske studier som dokumenterer dette.

I tillegg må man være oppmerksom på at de kliniske MIC- og sonebrytningspunktene (henholdsvis 8/8 mg/L og 15/15 mm) kategoriserer isolater med lavgradig resistens (MIC 2-8 mg/L) som følsomme (S). For slike isolater kan klinisk effekt ikke påregnes<sup>1</sup>.

AFA tilrår derfor varsomhet ved behandling av øvre urinveisinfeksjoner med mecillinam. Vi vil anbefale at resultatet for mecillinam svares med følgende kommentar:

*De kliniske brytningspunktene gjelder for ukomplisert nedre urinveisinfeksjoner. Det er teoretiske holdepunkter for at mecillinam kan være effektivt i behandling av ukomplisert pyelonefritt forårsaket av E. coli-isolater med MIC-verdi  $\leq 1$  mg/L, men foreløpig mangler klinisk dokumentasjon.*

#### *Amoksisillin*

Ut fra PK/PD-beregninger er det ikke holdepunkter for at amoksisillin 500 mg x 3 eller 1 g x 3 peroralt gir tilstrekkelige vevskonsentrasjoner til at midlet trygt kan brukes mot følsomme Enterobacteriaceae ved pyelonefritt (tabellene 1-3 og vedlegg 2).

AFA fraråder derfor behandling av øvre urinveisinfeksjoner med amoksisillin og anbefaler at følgende kommentar medfølger amoksisillinsvaret:

*De kliniske brytningspunktene gjelder for ukomplisert nedre urinveisinfeksjoner. Klinisk effekt av amoksisillin ved pyelonefritt kan ikke påregnes.*

<sup>1</sup>For å lette informasjonen til klinikere har AFA i 2011 benyttet ECOFF som S-brytningspunkt for mecillinam og kategorisert isolater med lavgradig resistens som intermediært følsomme (I). Pga mangelfull klinisk dokumentasjon på effekt ved pyelonefritt kan vi ikke lenger tillate slik notasjon og må derfor endre vår praksis.



**Tabell 1.** Sentrale farmakokinetiske data for amoksicillin og mecillinam.

	Amoksicillin			Mecillinam	
	500 mg x 1 oral	1000 mg x 1 oral	1 g iv	200 mg x 1 oral	400 mg x 1 oral
Biotilgjengelighet	80-85 %	80-85 %	100 %	60-75 %	60-75 %
Halveringstid	1 t	1 t	1 t	1 t	1 t
Proteinbinding	20 %	20 %	20 %	5-10 %	5-10 %
Target attainment T>MIC (stasis) <sup>2</sup>	30-35 %	30-35 %	30-35 %	30-35 %	30-35 %
Cmax (mg/L)	8 (6-10)	16 (12-20)	120	3,5	7
WT MIC (mg/L) <sup>3</sup>	1-8	1-8	1-8	0,064-1	0,064-1
MIC-bp (S≤/R>)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8

**Tabell 2.** Dosering (oral) og maksimal serumkonsentrasjon (Cmax) for amoksicillin og mecillinam. Begge midlene har lineær kinetikk (dobbel dose gir om lag dobling i maksimal serumkonsentrasjon).

	Normal dosering	Cmax (mg/L)	Høy dosering	Cmax (mg/L)
Amoksicillin	500 mg x 3	8	1000 mg x 3	16
Mecillinam <sup>4</sup>	200 mg x 3	3,5	400 mg x 3	7

<sup>2</sup> Revisiting Beta-lactams - PK/PD improves dosing of old antibiotics. MacGowan A. Current Opinion in Pharmacology 2011, 11:470-476

<sup>3</sup> [www.eucast.org/mic\\_distributions](http://www.eucast.org/mic_distributions). Se vedlegg 1-2

<sup>4</sup> For å lette beregningene er Cmax for pivmecillinam forhøyet fra 3,5 til 4 mg/L ved dosering 200 mg x 1 og til 8 mg/L for dosering 400 mg x 1 i de påfølgende regneeksemplene (tabell 3)



**Tabell 3.** Serumkonsentrasjoner for peroralt (po) dosert amoksicillin og mecillinam etter 1-8 halveringstider i forhold til MIC-verdi for villtypepopulasjon (WT) av *E. coli*.

Betalaktamantibiotika har tidsavhengig bakteriedrap og for god klinisk effekt må serumkonsentrasjonen overstige MIC-verdien i 35 % av doseringsintervallet<sup>2</sup>. For disse to midlene tilsvarer det ca 3 halveringstider, markert med blått. Serumkonsentrasjoner som overstiger MIC-verdi for hele eller 2/3 av WT er markert med henholdsvis grønt eller gult.

	<b>Amoksicillin 500 mg po</b>	<b>Amoksicillin 1 g po</b>		<b>Mecillinam 200 mg po</b>	<b>Mecillinam 400 mg po</b>
Doseringsintervall	8 t	8 t		8 t	8 t
Cmax (mg/L)	8	16		4	8
Serumkonsentrasjon etter ulike halveringstider (mg/L)					
Halveringstid 1	4	8		2	4
Halveringstid 2	2	4		1	2
Halveringstid 3	1	2		0,5	1
Halveringstid 4	0,5	1		0,25	0,5
Halveringstid 5	0,25	0,5		0,125	0,25
Halveringstid 6	0,125	0,25		0,064	0,125
Halveringstid 7	0,064	0,125		0,032	0,064
Halveringstid 8	0,032	0,064		0,016	0,032

## Vurderinger

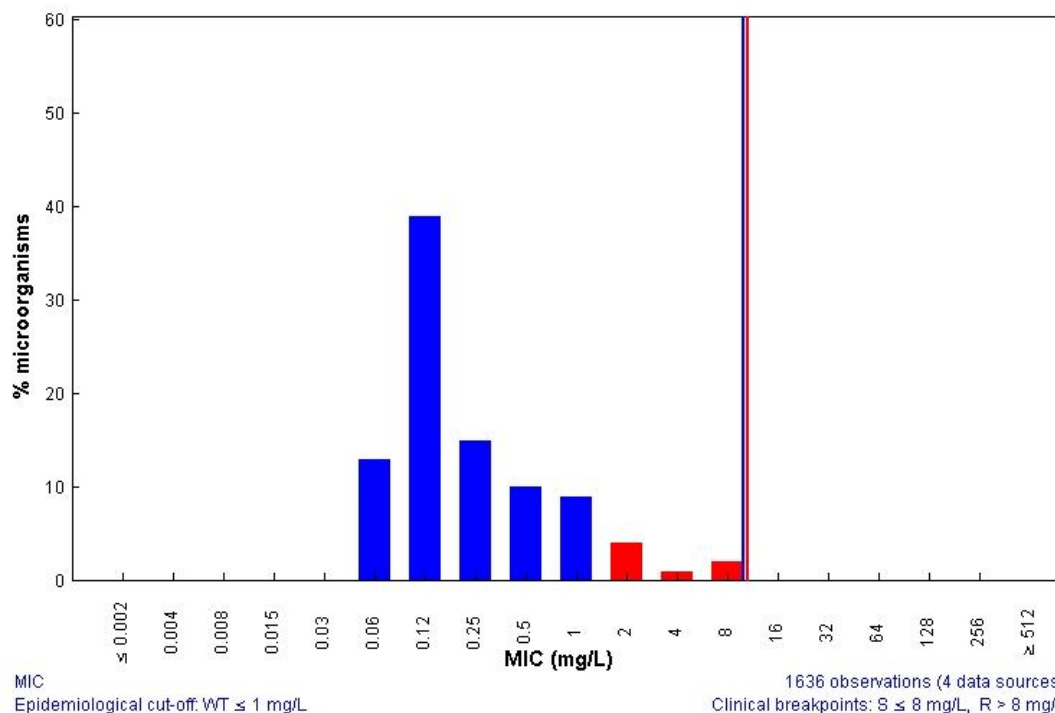
For mecillinam har villtype *E. coli* MIC fra 0,06 til 1 mg/L. Mecillinam dosert 400 mg x 3 vil ut fra teoretiske PK/PD-beregninger kunne gi høy nok serumkonsentrasjon til at midlet kan virke ved infeksjon utenfor urinveier (f.eks ukomplisert pyelonefritt). Dette forutsetter imidlertid at serumkonsentrasjonsmålinger gir et representativt bilde av konsentrasjon i vev (f.eks nyreparenchym). Det foreligger heller ikke kliniske studier som dokumenterer effekt av slik behandling. Dette tilsier at man bør utvise varsomhet ved bruk av mecillinam på andre indikasjoner enn nedre ukompliserte urinveisinfeksjoner.

For amoksicillin har villtype *E. coli* MIC fra 1 til 8 mg/L. Selv ved peroral dosering av amoksicillin 1000 mg x 3 vil mesteparten av villtypepopulasjonen ha for høy MIC-verdi til at målet om serumkonsentrasjon høyere enn MIC i minst 35 % av doseringsintervallet kan oppnås. Det er dermed svært tvilsomt om man kan få høy nok vevskonsentrasjon til å forvente god effekt ved pyelonefritt. Behandling av øvre urinveisinfeksjoner med amoksicillin frarådes.

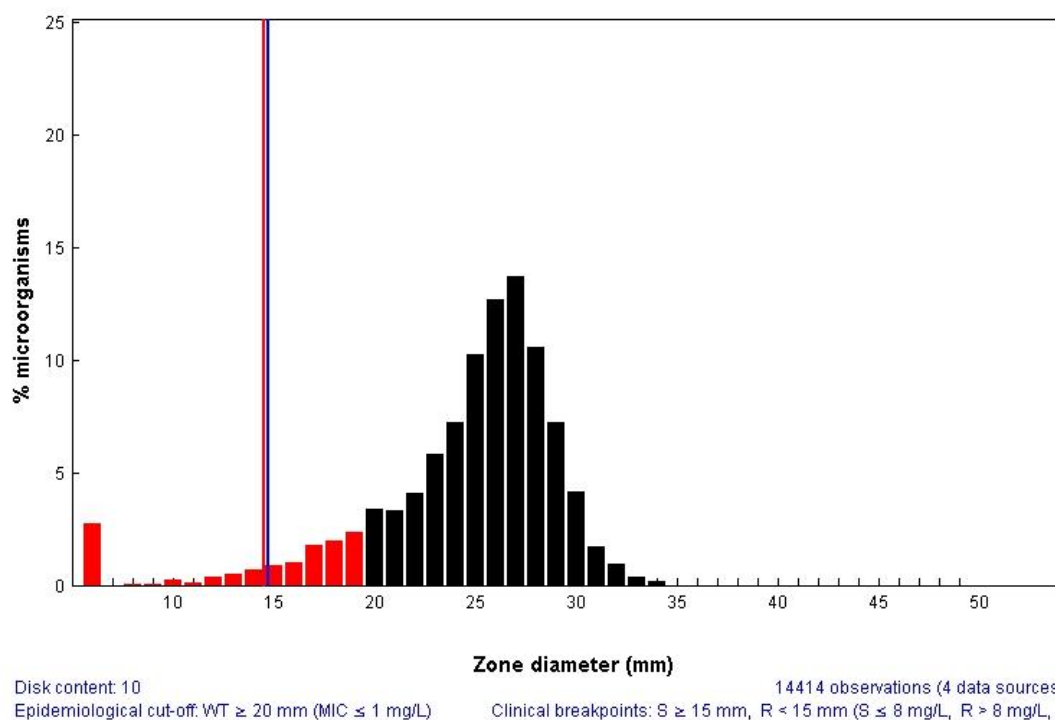
Versjon	Dato	ISBN	Endring
1.1	2012-05-10	978-82-92345-22-1	ISBN-nr. Sidetall. Endringslogg.
1.0	2012-01-06	-	Første utgave

**Vedlegg 1. MIC- og sonedistribusjoner for mecillinam / *E. coli* ([www.eucast.org](http://www.eucast.org))**
**Mecillinam / *Escherichia coli*  
 EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2012-01-05**

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance


**Mecillinam / *Escherichia coli*  
 EUCAST zone diameter distribution - Reference database 2012-01-04  
 EUCAST disk diffusion method**

Distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance

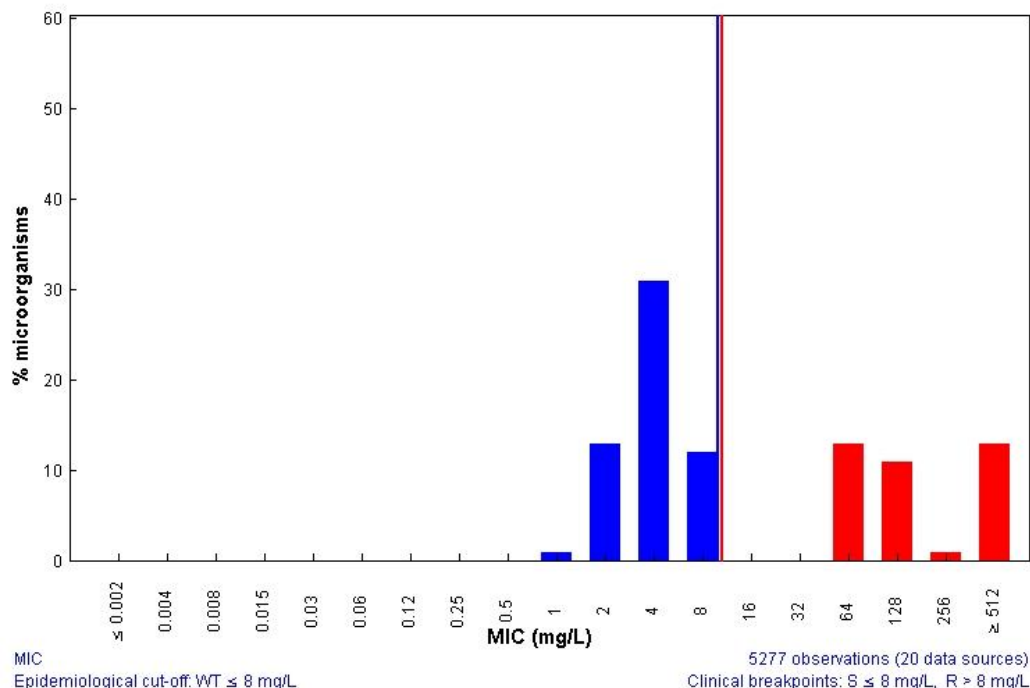




**Vedlegg 2. MIC- og sonedistribusjoner for amoksisillin/ampicillin / *E. coli* ([www.eucast.org](http://www.eucast.org))**

**Amoxicillin / Escherichia coli**  
**EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2012-01-05**

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



**Ampicillin / Escherichia coli**  
**EUCAST zone diameter distribution - Reference database 2012-01-04**  
**EUCAST disk diffusion method**

Distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance

