

Pivmecillinam – ett osäkert alternativ vid pyelonefrit

Antibiotikaresistens är ett ökande problem, framför allt vid behandling av infektioner som orsakas av gramnegativa bakterier. Behandlingsmöjligheterna vid pyelonefrit är redan begränsade på grund av ökad förekomst av resistens mot bland annat ciprofloxacin och trimetoprim hos primärpatogenen *Escherichia coli* (12 procent respektive 21 procent i urinisolat) samt spridning av ESBL (betalaktamaser med utvidgat spektrum)-producerande stammar [1]. Mecillinam administreras oralt som prekursorerna pivmecillinam (Selexid, Penomax) och har indikationen nedre okomplicerad urinvägsinfektion. Preparatet har hög aktivitet mot *E. coli*, inklusive flertalet ESBL-producerande stammar, en gynnsam ekologisk profil och låg risk för biverkningar. Referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF) har noterat att pivmecillinam på senare år har använts och rekommenderats i lokala riktlinjer även vid pyelonefrit, vilket inte är en godkänd indikation i Sverige, och vill mana till försiktighet.

Mecillinam rekommenderas för behandling av pyelonefrit i Norge och Danmark, men kliniska data som stöder behandlingseffekt saknas [2]. Det är oklart i hur stor utsträckning preparatet används i praktiken och huruvida det förskrivs huvudsakligen som empirisk eller uppföljande behandling och som monoterapi eller i kombination med andra antibiotika vid infektioner med olika svårighetsgrad. I gemensamma amerikanska och europeiska behandlingsriktlinjer avråds från användning av mecillinam vid misstänkt pyelonefrit på grund av otillräcklig antibiotikakonzentration i njurparenkymet [3].



Elisabeth Freyhult, ST-läkare, Klinisk mikrobiologi, Västermanlands sjukhus, Västerås



Daniel Bremell, med dr, överläkare, VO infektion, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg



Thomas Tängdén, docent, överläkare, VO infektionssjukdomar, Akademiska sjukhuset, Uppsala; samtliga Referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF)

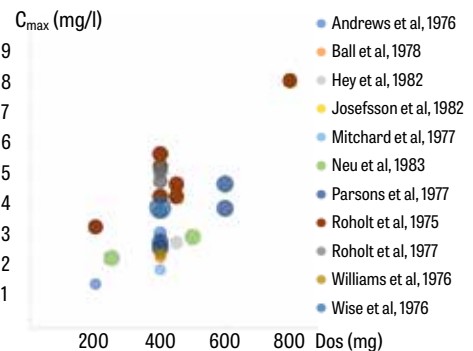
● thomas.tangden@medsci.uu.se

Traditionen att behandla pyelonefrit med pivmecillinam grundar sig bland annat på ett teoretiskt resonemang baserat på att oral administrering av 400 mg i engångsdos ger en maximal koncentration (C_{max}) i serum på 8 mg/l [4]. Vid genomgång av litteraturen framkommer att uppmätta serumkoncentrationer i publicerade studier oftast har varit betydligt lägre (Figur 1) [5-15]. Rapporterade medelvärden för C_{max} i serum av mecillinam har varit 1,4-3,3 mg/l efter oralt intag av dosen 200 mg pivmecillinam, vilken normalt används i Sverige vid cystit, och 1,9-5,7 mg/l vid dosen 400 mg. Den aktiva, icke-proteinbundna fraktionen av mecillinam är ca 90-95 procent [16]. Mecillinam utsöndras i urin, och koncentrationen i njurparenkym har beräknats vara 1,4 gånger högre än serumkoncentrationen [3], medan betydligt högre koncentrationer uppnås i urinblåsan; i en studie var C_{max} 176-1324 mg/l i urin efter intag av 400 mg pivmecillinam [17]. Detta måste ställas i relation till farmakodynamiken och bakteriens känslighet. Effekten är beroende av tiden som den fria antibiotikakonzentrationen överstiger minsta hämmande koncentration ($ft > MIC$) för den aktuella bakterien, som bör vara åtminstone 35-40 procent för bakteriostatisk effekt [18].

Det är viktigt att notera att den kliniska brytpunkt ($MIC \leq 8$ mg/l) som används för att avgöra om *E. coli* är känsliga för mecillinam endast gäller vid okomplicerad cystit. Att bakterien klassificeras som känslig i provsvar betyder alltså inte att pivmecillinam är ett säkert behandlingsalternativ om patienten har pyelonefrit. Kliniska brytpunkter saknas i dag för systemiska infektioner eftersom det inte finns tillräckliga data som stöder klinisk effekt. I teorin skulle en sådan brytpunkt vara betydligt lägre för pyelonefrit än för cystit eftersom betydligt lägre koncentrationer uppnås i serum och njurparenkym jämfört med urin, och en högre exponering (ft/MIC) krävs vid allvarigare infektioner. Det gynnsamma resistensläget för pivmecillinam gäller därför bara

vid okomplicerad cystit, medan en högre andel bakterier skulle klassificeras som resistenta mot mecillinam om man avser att behandla pyelonefrit.

Det är inte uteslutet att mecillinam kan ha en plats i terapin vid pyelonefrit under vissa förutsättningar (till exempel till lindrigt sjuka patienter, som peroral uppföljning, vid låga MIC-värden eller hög dosering), men i nuläget saknas klinisk evidens för detta. Preparatets farmakokinetik och farmakodynamik talar för att det är svårt att uppnå tillräcklig effekt vid andra indikationer än okomplicerad cystit. ○



Figur 1. Medelvärden för total toppkoncentration (C_{max}) av mecillinam i serum efter oral administrering av 200-800 mg pivmecillinam. Punkternas storlek motsvarar antalet försökspersoner ($n = 6-22$) i respektive studie.

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2020;117:20048

HUVUDBUDSKAP

- Klinisk evidens för behandling med pivmecillinam (Selexid, Penomax) vid pyelonefrit saknas.
- Mecillinams farmakokinetik och farmakodynamik talar för att det är svårt att uppnå tillräcklig effekt vid andra indikationer än okomplicerad cystit.

REFERENSER

1. SWEDRES/SVARM 2018. Consumption of antibiotics and occurrence of resistance in Sweden. Solna/Uppsala: Folkhälsomyndigheten/Statens veterinärmedicinska anstalt; 2018.
2. Jansaker F, Frimodt-Møller N, Benfield TL, et al. Mecillinam for the treatment of acute pyelonephritis and bacteremia caused by Enterobacteriaceae: a literature review. *Infect Drug Resist.* 2018;11:761-71.
3. Ostri P, Frimodt-Møller C. Concentrations of mecillinam and ampicillin determined in serum and renal tissue: a single-dose pharmacokinetic study in patients undergoing nephrectomy. *Curr Med Res Opin.* 1986;10(2):117-21.
4. Steinbakk M, Akselsen PE, Sundsfjord A, et al. Peroral behandling av urinveisinfeksjoner med amokisicillin eller mecillinam: farmakokinetikk og -dynamikk og konsekvenser for tolkning av resistensbestemmelse. Tromsø: Universitetssykehuset Nord-Norge, Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål; 2012.
5. Andrews J, Kendall MJ, Mitchard M. Factors influencing the absorption and disposition of mecillinam and pivmecillinam in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1976;3(4):627-32.
6. Ball AP, Viswan AK, Mitchard M, et al. Plasma concentrations and excretion of mecillinam after oral administration of pivmecillinam in elderly patients. *J Antimicrob Chemother.* 1978;4(3):241-6.
7. Hey H, Frederiksen HJ, Andersen JT. Gastroscopic and pharmacokinetic evaluation of a new pivmecillinam tablet. *Eur J Clin Pharmacol.* 1982;22(1):63-9.
8. Josefsson K, Bergan T, Magni L, et al. Pharmacokinetics of bacmecillinam and pivmecillinam in volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1982;23(3):249-52.
9. Mitchard M, Andrews J, Kendall MJ, et al. Mecillinam serum levels following intravenous injection: a comparison with pivmecillinam. *J Antimicrob Chemother.* 1977;3(Suppl B):83-8.
10. Neu HC, Srinivasan S, Francke EL, et al. Pharmacokinetics of amdinocillin and pivamdinocillin in normal volunteers. *Am J Med.* 1983;75(2A):60-4.
11. Parsons RL, Hossack GA, Paddock GM. Pharmacokinetics of pivmecillinam. *Br J Clin Pharmacol.* 1977;4(3):267-73.
12. Roholt K. Pharmacokinetic studies with mecillinam and pivmecillinam. *J Antimicrob Chemother.* 1977;3(Suppl B):71-81.
13. Roholt K, Nielsen B, Kristensen. Pharmacokinetic studies with mecillinam and pivmecillinam. *Chemotherapy.* 1975;21(3-4):146-66.
14. Williams JD, Andrews J, Mitchard M, et al. Bacteriology and pharmacokinetics of the new amidinopenicillin-mecillinam. *J Antimicrob Chemother.* 1976;2(1):61-9.
15. Wise R, Reeves DS, Symonds JM, et al. A clinical investigation of pivmecillinam. A novel beta-lactam antibiotic in the treatment of urinary tract infections. *Chemotherapy.* 1976;22(5):335-9.
16. Tybring L. Mecillinam (FL 1060), a 6beta-amidopenicillanic acid derivative: in vitro evaluation. *Antimicrob Agents Chemother.* 1975;8(3):266-70.
17. Kern MB, Frimodt-Møller N, Espersen F. Urinary concentrations and urine ex-vivo effect of mecillinam and sulphamethizole. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10(1):54-61.
18. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Mecillinam. Rationale for the EUCAST clinical breakpoints, version 1.0. 22 nov 2010. <https://www.yumpu.com/en/document/read/49183981/mecillinam-eucast>