

## Návod pro použití cefotaximu a ceftriaxonu u infekcí vyvolaných *Staphylococcus aureus*

Leden 2023

### Podklady

Dva cefalosporiny 3. generace, cefotaxim a ceftriaxon, se již řadu let používají ve vybraných případech závažnějších infekcí vyvolaných *Staphylococcus aureus* citlivým k meticilinu (MSSA), například při alergii na beta-laktamy, při smíšených infekcích a v případě ceftriaxonu jako postupná (stepdown) ambulantní intravenózní léčba. Jejich použití v těchto podmínkách je kontroverzní vzhledem k jejich ekologickému dopadu na střevní mikrobiom a selekčnímu tlaku na rezistenci. Ceftriaxon se v některých zemích začal široce používat k ambulantnímu intravenóznímu podání, protože umožňuje dávkování jednou denně.

Ke zjištění, zda je v souladu se současným doporučením, že citlivost *Staphylococcus aureus* k těmto antibiotikům lze odvodit za předpokladu, že izoláty jsou fenotypově nebo genotypově negativní na *mecA* nebo *mecC*, provedl EUCAST přezkum PK-PD těchto a podobných parenterálních cefalosporinů, a pokud byly k dispozici, i údajů o klinických výsledcích. Přezkum a návrhy řídicího výboru (Steering Committee) prošly v roce 2022 všeobecnou konzultací (General Consultation) [Příloha].

### Výsledky farmakokinetické/farmakodynamické analýzy

Nedávný přehled EUCAST o farmakokinetice a farmakodynamice cefotaximu a ceftriaxonu a následné konzultace ukázaly, že účinnosti proti divokému typu *S. aureus* lze dosáhnout při vysokých dávkách cefotaximu (2 g x 3-4 iv), ale ne při nejvyšších dávkách ceftriaxonu (2 g x 2 iv nebo 4 g x 1 iv) [viz Příloha]. V modelu, kde byl použit jeden kmen MSSA s modální MIC 4 mg/l, vykazovaly simulované dávky ceftriaxonu nižší než 2 g x 2 iv v intervalu 168 hodin malou nebo jen krátkodobou aktivitu a i při dávce 2 g x 2 iv bylo dosaženo pouze bakteriostáze [1].

### Klinické studie výsledků s cefotaximem

Aldridge shrnul výsledky pro MSSA, které byly pozorovány v několika klinických studiích, které byly provedeny na účinnost cefotaximu do roku 1995 [2]. Klinická míra vyléčení > 90 % byla pozorována v případech bakterémie, pneumonie, infekcí kůže a měkkých tkání, a infekcí kostí a kloubů. Mikrobiologická eradikace byla u těchto stavů rovněž > 90 %, kromě infekcí kůže a měkkých tkání, kde byla eradikace 85 %. Dávkováním se tento přehled nezabýval.

## Klinické studie výsledků s ceftriaxonem

Účinnost ceftriaxonu u infekcí krevního řečiště způsobených MSSA byla nedávno předmětem metaanalýzy [3]. Alsowaida et al. provedli přehled 12 kontrolovaných studií, v nichž byl ceftriaxon použit k léčbě závažných MSSA infekcí spojených s bakteriemií. Dospěli k závěru, že ceftriaxon není horší než srovnávané přípravky, pokud jde o ukazatele klinických parametrů, mikrobiologických parametrů a 30 a 90 denní mortality. V různých studiích patřil mezi srovnávané přípravky nejčastěji cefazolin, ale také isoxazolpeniciliny a nafcilin. Další studie MSSA bakteriémie, publikovaná po metaanalýze, dospěla k podobným závěrům, přičemž ceftriaxon nebyl horší než cefazolin jako postupná (stepdown) ambulantní léčba v ukazatelích selhání léčby (opakovaná pozitivní kultivace krve do 6 měsíců od původní nemoci) nebo 30 denní opakování (readmission) ze všech příčin [4]. V těchto studiích nebylo dávkování ceftriaxonu uváděno, ale pokud ano, nejčastější způsob dávkování byl 2 g x 1 iv. Srovnatelná účinnost byla pozorována také u dětských pacientů, kdy byl ceftriaxon v dávce 50 mg/kg denně srovnáván s flukloxacilinem [5].

## Důsledky pro testování citlivosti

Současné důkazy podporují koncept, že cefotaxim ve vysokých dávkách bude účinný u závažných MSSA infekcí. Důkazy pro ceftriaxon jsou rozporuplné. Studie PK-PD naznačují u ceftriaxonu suboptimální aktivitu i při nejvyšších dávkách.

Podle doporučení EUCAST lze v případě MSSA odvodit citlivost pro:

- cefotaxim za použití dávky 2 g x 3-4;
- ceftriaxon za použití dávky 2 g x 2 iv nebo 4 g x 1 iv, a to nejlépe pouze jako postupná (stepdown) léčba po počáteční odpovědi na jiné, více zavedená antistafylokoková antibiotika.

Pro tyto látky neexistují žádné specifické stafylokokové breakpointy a testování jednotlivých izolátů pro klinické účely, včetně stanovení MIC, např. gradientovou difuzí, se důrazně nedoporučuje.

## Reference

- [1] Heffernan AJ, Sime FB, Lim SMS, Adiraju S, Wallis SC, Lipman J, Grant GD, Roberts JA. Pharmacodynamics of ceftriaxone for the treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*: is it a viable treatment option? *Int J Antimicrob Agents*. 2022 Mar;59(3):106537.
- [2] Aldridge, Kenneth E. Cefotaxime in the treatment of staphylococcal infections: Comparison of in vitro and in vivo studies. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 1995, Vol.22 (1), p.195-201
- [3] Alsowaida YS, Benitez G, Saleh KB, Almangour TA, Shehadeh F, Mylonaki E. Effectiveness and Safety of Ceftriaxone Compared to Standard of Care for Treatment of Bloodstream Infections Due to Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Antibiotics* 2022; 11, 375.
- [4] Ganguly A, de la Flor C, Alvarez K, Brown LS, Mang NS, Smartt J, King H, Perl TM, Filizola H, Bhavan KP. Safety and efficacy of ceftriaxone in the treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: a noninferiority retrospective cohort study. *Ann Pharmacother* 2022 Aug 9;10600280221115460. Online ahead of print.
- [5] Ibrahim LF, Hopper SM, Orsini F et al. Efficacy and safety of intravenous ceftriaxone at home versus intravenous flucloxacillin in hospital for children with cellulitis (CHOICE): a single-centre, open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2019; 19:477-86.

## PŘÍLOHA

# Staphylococcus spp. a parenterální cefalosporinové breakpointy

## Obecná konzultace

26. září 2022

Připomínky zasílejte vědeckému tajemníkovi EUCAST na adresu jturnidge@gmail.com do **7. listopadu 2022**  
Současné „breakpointy“

Cefalosporiny <sup>1</sup>	Breakpointy MIC (mg/l)			Poznámky Číslované poznámky se vztahují k obecným poznámkám a/nebo breakpointům MIC. Poznámky označené písmeny se vztahují k diskové difuzní metodě.	Související dávkování
	C ≤	R >	ATU		
Cefazolin	Poznámka <sup>1</sup>	Poznámka <sup>1</sup>		<b>1/A.</b> Citlivost stafylokoků k cefalosporinům se odvozuje od citlivosti k cefoxitinu, s výjimkou cefiximu, ceftazidimu, ceftazidim-avibaktamu, ceftibutenu a ceftolozan-tazobaktamu, u nichž nejsou stanoveny breakpointy a neměly by se používat u stafylokokových infekcí. U přípravků podávaných perorálně je třeba dbát na dosažení dostatečné expozice v místě infekce. Pokud jsou cefotaxim a ceftriaxon hlášeny pro stafylokoky citlivé k meticilinu, měly by být hlášeny jako „citlivé, zvýšená expozice“ (I). Některé <i>S. aureus</i> rezistentní k meticilinu jsou citlivé k ceftarolinu a ceftobiprolu, viz <b>Poznámky 5/D a 7/F</b> . <b>2.</b> Viz tabulka dávkování.	S: 1 g x 3, H 2 g x 3
Cefepim	Poznámka <sup>1</sup>	Poznámka <sup>1</sup>			S: 1 G x 3 nebo 2 g x 2; H: 2 g x 3
Cefotaxim <sup>2</sup>	Poznámka <sup>1</sup>	Poznámka <sup>1</sup>			S: 1 g x 3, H 2 g x 3 <i>S. aureus</i> ; pouze vysoká dávka
Ceftriaxon <sup>2</sup>	Poznámka <sup>1</sup>	Poznámka <sup>1</sup>			S: 2 g x 1; H: 2 g x 2 nebo 4 g x 1
Cefuroxim iv	Poznámka <sup>1</sup>	Poznámka <sup>1</sup>			S: 0.75 g x 3; H: 1.5 g x 3 <i>S. aureus</i> ; pouze vysoká dávka

## Návrhy

Cefalosporiny <sup>1</sup>	Breakpointy MIC (mg/l)		
	C ≤	R >	Speciální situace
Cefazolin	Poznámka <sup>1</sup>	Poznámka <sup>1</sup>	<i>S. aureus</i> pouze vysoká dávka
Cefepim	Poznámka <sup>1</sup>	Poznámka <sup>1</sup>	<i>S. aureus</i> pouze vysoká dávka
Cefotaxim	Poznámka <sup>1</sup>	Poznámka <sup>1</sup>	<i>S. aureus</i> pouze vysoká dávka
Ceftriaxon	Poznámka <sup>1</sup>	Poznámka <sup>1</sup>	<i>S. aureus</i> pouze vysoká dávka a nezávažné infekce
Cefuroxim iv	Poznámka <sup>1</sup>	Poznámka <sup>1</sup>	<i>S. aureus</i> pouze vysoká dávka

Poznámka 1/A upravena na:

**1/A.** Citlivost stafylokoků k cefalosporinům se odvozuje od citlivosti k cefoxitinu, s výjimkou cefiximu, ceftazidimu, ceftazidim-avibaktamu, ceftibutenu a ceftolozan-tazobaktamu, u nichž nejsou stanoveny breakpointy a neměly by se používat u stafylokokových infekcí. U přípravků podávaných perorálně je třeba dbát na dosažení dostatečné expozice v místě infekce. Pokud jsou cefazolin, cefepim, cefotaxim, ceftriaxon nebo cefuroxim hlášeny pro *Staphylococcus aureus* citlivý k met icilinu, měly by být hlášeny jako „citlivé, zvýšená expozice“ (I) a ceftriaxon by měl být navíc hlášen jako „vhodný pouze pro nezávažné infekce“. Některé met icilin rezistentní *S. aureus* jsou citlivé k ceftarolinu a ceftobiprolu, viz Poznámky 5/D a 7/F.

### **Podklady**

EUCAST neuvádí breakpointy pro *Staphylococcus* spp. a většinu cefalosporinů. Místo toho se citlivost/rezistence odvozuje z výsledku testu citlivosti k cefoxitinu, jak je popsáno v Poznámce 1/A.

Breakpointy jsou uvedeny pro dva cefalosporiny, které byly specificky vyvinuty a uvedeny na trh pro léčbu meticilin rezistentního *S. aureus*, ceftobiprol and ceftarolin. EUCAST navrhuje, že *Staphylococcus* spp. citlivé k meticilinu mohou být hlášeny bez testování specificky na tyto přípravky.

Při revizi záložky Dávkování v Tabulkách breakpointů v11.0 se objevily otázky, zda jsou v současnosti uvedené vysoké dávky cefalosporinů vhodné pro stafylokokové infekce. Tyto dávky jsou:

Cefalosporiny	Standardní dávka	Vysoká dávka	Nekomplikované IMC	Speciální situace
<b>Cefaklor</b>	0,25-0,5 g x 3 perorálně v závislosti na druhu a/nebo typu infekce	1 g x 3 perorálně		<b>Staphylococcus spp.:</b> Minimální dávka 0,5 g x 3 perorálně
<b>Cefadroxil</b>	0,5-1 g x 2 perorálně	Žádná	0,5-1 g x 2 perorálně	
<b>Cefalexin</b>	0,25-1 g x 2-3 perorálně	Žádná	0,25-1 g x 2-3 perorálně	
<b>Cefazolin</b>	1 g x 3 iv	2 g x 3 iv		
<b>Cefepim</b>	1 g x 3 iv nebo 2 g x 2 iv	2 g x 3 iv		
<b>Cefiderokol</b>	2 g x 3 iv po dobu 3 hodin	Žádná		
<b>Cefixim</b>	0,2-0,4 g x 2 perorálně	Žádná	0,2-0,4 g x 2 perorálně	<b>Nekomplikovaná kapavka:</b> 0,4 g perorálně v jedné dávce
<b>Cefotaxim</b>	1 g x 3 iv	2 g x 3 iv		<b>Meningitida:</b> 2 g x 4 iv <b>S. aureus:</b> Pouze vysoká dávka
<b>Cefpodoxim</b>	0,1-0,2 g x 2 perorálně	Žádná	0,1-0,2 g x 2 perorálně	
<b>Ceftarolin</b>	0,6 g x 2 iv po dobu 1 hodiny	0,6 g x 3 iv po dobu 2 hodin		<b>S. aureus u nekomplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání:</b> Existuje několik PK-PD důkazů, které naznačují, že izoláty s MIC 4 mg/l by mohly být léčeny vysokou dávkou.
<b>Ceftazidim</b>	1 g x 3 iv	2 g x 3 iv nebo 1 g x 6 iv		
<b>Ceftazidim-avibaktam</b>	(2 g ceftazidimu + 0,5 g avibaktamu) x 3 iv po dobu 2 hodin			
<b>Ceftibuten</b>	0,4 g x 1 perorálně	Žádná		
<b>Ceftobiprol</b>	0,5 g x 3 iv po dobu 2 hodin	Žádná		
<b>Ceftolozan-tazobaktam</b> (nitrobřišní infekce a IMC)	(1 g ceftolozanu + 0,5 g tazobaktamu) x 3 iv po dobu 1 hodiny	Žádná		
<b>Ceftolozan-tazobaktam</b> (nemocniční pneumonie, včetně ventilátorové pneumonie)	(2 g ceftolozanu + 1 g tazobaktamu) x 3 iv po dobu 1 hodiny	Žádná		
<b>Ceftriaxon</b>	2 g x 1 iv	2 g x 2 iv nebo 4 g x 1 iv		<b>Meningitida:</b> 2 g x 2 iv nebo 4 g x 1 iv <b>S. aureus:</b> Pouze vysoká dávka y <b>Nekomplikovaná kapavka:</b> 0,5-1 g im v jedné dávce
<b>Cefuroxim iv</b>	0,75 g x 3 iv	1,5 g x 3 iv		
<b>Cefuroxim perorálně</b>	0,25 g x 2 perorálně	0,5 g x 2 perorálně	0,25 g x 2 perorálně	

Tato konzultace se zaměřuje pouze na ty cefalosporiny, u nich nejsou formální breakpointy, ale jsou používány některými nebo všemi lékaři při léčbě stafylokokových infekcí, a to na intravenózní přípravky:

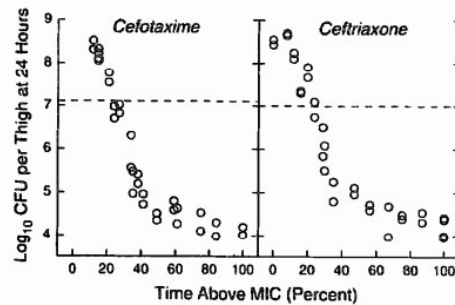
Cefazolin, cefepim, cefotaxim, ceftriaxon a cefuroxim

## Distribuce MIC pro *Staphylococcus aureus*

PŘÍPRAVEK	0,002	0,004	0,008	0,016	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	Distribuce	(T)ECOFF
Cefazolin	0	0	0	0	0	18	359	3277	7870	4718	878	250	181	157	1343	0	0	0	201	5	2
Cefepim	0	0	1	12	10	4	8	34	180	548	2043	854	98	33	13	64	8	12	0	38	8
Cefotaxim	0	0	2	0	1	3	18	103	383	2174	2383	400	92	25	242	10	6	15	0	41	4
Ceftriaxon	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	119	211	8	9	1	3	1	1	0	3	(8)
Cefuroxim	0	0	0	2	3	2	55	363	1265	7230	1429	234	124	890	247	1	0	8	0	8	4

## Farmakokinetiky a farmakodynamiky

Údaje ze zvířecích modelů ukazují, že rozhodujícím faktorem účinnosti in vivo je  $\% T > MIC$  [1]. U dvou cefalosporinů s rozšířeným spektrem, cefotaximu a ceftriaxonu, jsou hodnoty  $\% T > MIC$  pro bakteriostázu, 1- $\log_{10}$  kill a 2- $\log_{10}$  kill přibližně 25 %, 30 % a 35 % (Obrázek).



**FIGURE 5** Relationship between percentage of time serum levels exceed the minimum inhibitory concentration (MIC) and the number of *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 in the thighs of neutropenic mice after 24 h of therapy with cefotaxime (left panel) and ceftriaxone (right panel). Animals were infected by thigh injection 2 h before treatment. The dotted lines reflect the number of bacteria at the initiation of therapy. Free, unbound concentrations were used for ceftriaxone as estimated from protein binding measurements in murine serum.

Podobné hodnoty byly zjištěny v in vitro PK-PD modelu pro ceftarolin [2]:  $24,5 \pm 8,9$  % pro bakterioostázu,  $27,8 \pm 9,5$  % pro  $1\text{-log}_{10}$  kill a  $32,1 \pm 8,1$  % pro  $2\text{-log}_{10}$  kill, což naznačuje, že tyto hodnoty mohou platit pro celou třídu. Zelenitsky et al. identifikovali v in vitro modelu PD pro cefazolin a ceftriaxon odlišné cíle: pro bakterioostázu je to 55 %, pro  $1\text{-log}_{10}$  kill 75 % a pro  $3\text{-log}_{10}$  kill 100 % [4]. Důvod rozdílů mezi těmito hodnotami a hodnotami zjištěnými v předchozích studiích není jasný.

U ceftobiprolu byly cílové hodnoty bakterioostáze na modelu myšího stehna 21 % (rozmezí 14-24 %), přičemž cílové hodnoty  $2\text{-log}$  kill byly 29 % (rozmezí 24-39 %) [5]. Podobné hodnoty byly pozorovány v režimu myší pneumonie [5,6,7].

V nedávném modelu in vitro byly pro ceftriaxon získány odlišné cílové hodnoty. Zelenitsky et al. zjistili, že bakterioostatická cílová hodnota  $fT > MIC$  je 55 % a hodnota pro  $1\text{-log}_{10}$  kill je 75 % [8]

### **Simulace Monte Carlo**

Pokud byly k dispozici, byly vyhledány původní publikace. Vazba na proteiny byla čerpána převážně z Reference [3]. Zkoumané dávkovací režimy odpovídaly režimům uvedeným v záložce Dávkování v Tabulce breakpointů v11.0. Byly zkoumány další (vyšší) režimy, aby se zjistilo, zda mohou u některých přípravků poskytnout lepší PTA. Simulace byly provedeny pomocí doplňku RiskAMP (2020) pro MS Excel.



**Cefazolin [ECOFF = 2]**

Zdraví dobrovolníci. PB(%): 91,6 ± 6,7; Vd (L): 6,94 ± 2,2; t<sub>1/2β</sub> (h): 1,45 ± 0,15 [3,9]

	f%T>MIC 25%				f%T>MIC 30%				f%T>MIC 35%			
	Režim				Režim				Režim			
	1 g x 3	1 g x 4	2 g x 3	2 g x 4	1 g x 3	1 g x 4	2 g x 3	2 g x 4	1 g x 3	1 g x 4	2 g x 3	2 g x 4
0,125	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
0,25	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
0,5	100	100	100	100	100	100	100	100	99	100	100	100
1	99	99	100	100	99	99	100	100	99	99	99	100
2	99	99	99	99	98	99	99	99	97	99	99	99
4	94	97	99	99	90	95	98	99	83	93	97	99
8	68	82	94	97	53	74	90	95	37	64	84	93

Červený text a šedé stínování představují ECOFF a divoký typ *Staphylococcus aureus*

Fialové jsou dávky, které jsou již uvedeny jako Standardní nebo Vysoké na kartě Dávkování

Červená čára označuje nejvyšší MIC, která při daném dávkovacím režimu poskytuje dosažení alespoň 95 % cílové hodnoty

**Cefazolin [ECOFF = 2]**

Pacienti. PB(%): 91,6 ± 6,7; Vd (L): 13,01 ± 4,4; t<sub>1/2β</sub> (h): 1,8 ± 0,38 [3,10]

	f%T>MIC 25%				f%T>MIC 30%				f%T>MIC 35%			
	Režim				Režim				Režim			
	1 g x 3	1 g x 4	2 g x 3	2 g x 4	1 g x 3	1 g x 4	2 g x 3	2 g x 4	1 g x 3	1 g x 4	2 g x 3	2 g x 4
0,125	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
0,25	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
0,5	99	99	100	100	99	99	100	100	99	99	100	100
1	99	99	99	99	99	99	99	99	98	99	99	99
2	95	97	99	99	93	96	98	99	89	95	97	99
4	79	87	96	97	71	82	93	97	61	77	90	95
8	34	47	79	87	24	38	71	83	17	31	60	77

**Cefepim [ECOFF = 8]**

Pacienti. PB(%): 20,0 ± 5,0; Vd (L): 21,3 ± 6,5; t<sub>1/2β</sub> (h): 2,4 ± 0,7 [11,12]

**f%T>MIC 25%**  
Režim

	1 g x 3	2 g x 2	2 g x 3
0,5	100	100	100
1	100	100	100
2	100	100	100
4	100	99	100
<b>8</b>	98	98	99
16	76	92	98
32	13	46	76

**f%T>MIC 30%**  
Režim

	1 g x 3	1 g x 4	2 g x 3
0,5	100	100	100
1	100	100	100
2	100	99	100
4	99	99	100
<b>8</b>	96	96	99
16	64	84	96
32	9	31	64

**f%T>MIC 35%**  
Režim

	1 g x 3	1 g x 4	2 g x 3
0,5	100	100	100
1	100	99	100
2	99	99	100
4	99	98	100
<b>8</b>	93	93	98
16	52	73	93
32	6	20	52

**Cefotaxim [ECOFF = 4]**

Zdraví dobrovolníci. PB(%): 36,6 ± 5,9; Vd (L): 16,6 ± 8,1; t<sub>1/2β</sub> (h): 1,1 ± 0,4 [3,13]

**f%T>MIC 25%**  
Režim

	1 g x 3	2 g x 3	1 g x 4	2 g x 4
0,25	98	99	99	99
0,5	98	98	99	99
1	97	98	98	99
2	94	97	97	98
<b>4</b>	88	94	94	97
8	65	88	82	94
16	25	65	42	82

**f%T>MIC 30%**  
Režim

	1 g x 3	2 g x 3	1 g x 4	2 g x 4
0,25	98	98	99	99
0,5	97	98	98	99
1	95	97	97	98
2	91	95	96	98
<b>4</b>	80	91	91	95
8	51	80	73	91
16	17	51	31	72

**f%T>MIC 35%**  
Režim

	1 g x 3	2 g x 3	1 g x 4	2 g x 4
0,25	97	98	98	99
0,5	95	97	98	98
1	92	95	96	97
2	86	92	94	96
<b>4</b>	71	86	86	93
8	38	71	62	86
16	12	38	22	62

**Ceftriaxon (Cíle Craiga [1]) [ECOFF = 8]**

Pacienti. PB(%): 92,7 ± 3,2; Vd (L): 7,8 ± 6,4; t<sub>1/2β</sub> (h): 8,1 ± 3,9 [3,14]

**f%T>MIC 25%**  
Režim

	1 g x 1	1 g x 2	2 g x 1	2 g x 2
0,5	95	97	96	98
1	92	95	95	97
2	83	90	92	95
4	58	71	82	90
<b>8</b>	27	38	58	72
14	11	15	25	38
32	5	6	10	15

**f%T>MIC 30%**  
Režim

	1 g x 1	1 g x 2	2 g x 1	2 g x 2
0,5	94	97	96	97
1	90	95	94	97
2	79	88	90	95
4	53	69	79	88
<b>8</b>	24	35	53	69
14	9	14	23	35
32	4	6	9	14

**f%T>MIC 35%**  
Režim

	1 g x 1	1 g x 2	2 g x 1	2 g x 2
0,5	93	96	95	97
1	88	94	93	96
2	75	87	88	94
4	48	66	75	86
<b>8</b>	21	33	48	56
14	8	13	20	33
32	4	5	8	13

**Ceftriaxon (Cíle Craiga [1]) [ECOFF = 8]**

Zdraví dobrovolníci. PB(%): 92,7 ± 3,2; Vd (L): 14,0 ± 2,1; t<sub>1/2β</sub> (h): 5,8 ± 1,2 [3,15]

**f%T>MIC 25%**  
Režim

	1 g x 1	1 g x 2	2 g x 1	2 g x 2
0,5	96	98	98	98
1	91	95	96	98
2	65	83	90	95
4	13	40	65	83
<b>8</b>	0	1	13	41
14	0	0	0	2
32	0	0	0	0

**f%T>MIC 30%**  
Režim

	1 g x 1	1 g x 2	2 g x 1	2 g x 2
0,5	96	97	98	98
1	87	94	95	97
2	54	80	86	94
4	7	33	55	80
<b>8</b>	0	1	7	34
14	0	0	0	1
32	0	0	0	0

**f%T>MIC 35%**  
Režim

	1 g x 1	1 g x 2	2 g x 1	2 g x 2
0,5	94	97	97	98
1	83	93	94	97
2	43	77	82	93
4	3	27	43	78
<b>8</b>	0	0	3	28
14	0	0	0	0
32	0	0	0	0

**Ceftriaxon (Cíle Zelenitskyho [8]) [ECOFF = 8]**

Pacienti. PB(%): 92,7 ± 3,2; Vd (L): 7,8 ± 6,4; t<sub>1/2β</sub> (h): 8,1 ± 3,9 [3,14]

	f%T>MIC 55%				f%T>MIC 75%			
	Režim				Režim			
	1 g x 1	1 g x 2	2 g x 1	2 g x 2	1 g x 1	1 g x 2	2 g x 1	2 g x 2
0,5	87	95	91	96	80	92	87	95
1	78	91	87	95	66	87	80	92
2	58	80	78	91	43	73	66	87
4	31	55	58	80	20	46	43	73
8	13	25	31	55	8	20	20	46
14	5	10	13	25	3	8	8	20
32	2	4	5	10	2	3	3	8

**Ceftriaxon (Cíle Zelenitskyho [8]) [ECOFF = 8]**

Zdraví dobrovolníci. PB(%): 92,7 ± 3,2; Vd (L): 14,0 ± 2,1; t<sub>1/2β</sub> (h): 5,8 ± 1,2 [3,15]

	fT>MIC 55				fT>MIC 75			
	Režim				Režim			
	1 g x 1	1 g x 2	2 g x 1	2 g x 2	1 g x 1	1 g x 2	2 g x 1	2 g x 2
0,5	83	96	94	98	56	93	83	97
1	50	89	83	96	17	79	56	93
2	9	59	50	89	1	37	17	79
4	0	9	9	59	0	2	1	37
8	0	0	0	9	0	0	0	2
14	0	0	0	0	0	0	0	0
32	0	0	0	0	0	0	0	0

**Cefuroxim [ECOFF = 4]**

Pacienti. PB(%): 37,5 ± 10,6; Vd (L): 11,4 ± 2,6; t<sub>1/2β</sub> (h): 1,32 ± 0,36 [3,16]

fT>MIC 25					fT>MIC 30					fT>MIC 35				
Režim					Režim					Režim				
	0,75 g x 3	1,5 g x 3	0,75 g x 4	1,5 g x 4		0,75 g x 3	1,5 g x 3	0,75 g x 4	1,5 g x 4		0,75 g x 3	1,5 g x 3	0,75 g x 4	1,5 g x 4
0,125	100	100	100	100	0,125	100	100	100	100	0,125	100	100	100	100
0,25	100	100	100	100	0,25	100	100	100	100	0,25	100	100	100	100
0,5	100	100	100	100	0,5	100	100	100	100	0,5	99	100	100	100
1	100	100	100	100	1	99	100	100	100	1	99	99	99	100
2	99	100	100	100	2	98	99	99	100	2	97	99	99	100
4	98	99	99	100	4	95	98	99	99	4	91	97	97	99
8	89	98	97	99	8	78	95	93	98	8	62	91	97	97

**Cefuroxim [ECOFF = 4]**

Zdraví dobrovolníci. PB(%): 37,5 ± 10,6; Vd (L): 13,4 ± 4,5; t<sub>1/2β</sub> (h): 1,41 ± 0,47 [3,17]

fT>MIC 25					fT>MIC 30					fT>MIC 35				
Režim					Režim					Režim				
	0,75 g x 3	1,5 g x 3	0,75 g x 4	1,5 g x 4		0,75 g x 3	1,5 g x 3	0,75 g x 4	1,5 g x 4		0,75 g x 3	1,5 g x 3	0,75 g x 4	1,5 g x 4
0,125	99	100	100	100	0,125	99	99	100	100	0,125	99	99	99	100
0,25	99	99	100	100	0,25	99	99	99	100	0,25	99	99	99	99
0,5	99	99	100	100	0,5	99	99	99	99	0,5	98	99	99	99
1	99	99	99	100	1	98	99	99	99	1	97	98	98	99
2	98	99	99	99	2	96	98	98	99	2	94	97	97	99
4	95	98	98	99	4	91	96	96	98	4	86	94	94	97
8	81	95	92	98	8	69	91	86	96	8	55	85	78	94

## Klinická data

Cefazolin je jediným přípravkem, o jehož účinnosti existuje rozumné množství publikací, většinou podporujících jeho použití jako primární nebo podpůrné léčby MSSA bakteriemií [18-24]. Přetrvávajícím problémem u tohoto přípravku je efekt inokula. Nedávná klinická studie prokázala zvýšenou 30 denní mortalitu ze všech příčin spojenou s kmeny, které mají prokazatelný efekt inokula in vitro [25]. Předpokládá se, že efekt inokula souvisí s typem penicilinázy, kterou infikující kmen obsahuje [26], a byl vyvinut test pro rychlou detekci efektu inokula [27]. Nedávná francouzská studie ukázala, že cefazolin je stejně účinný jako oxacilin nebo kloxacilin při léčbě infekční endokarditidy způsobené *S. aureus*, tedy infekce, u níž by se přítomnost efektu inokula dala očekávat (autoři ji netestovali) [28].

Ačkoli cefepim nebyl formálně studován, zdá se, že klinicky dobře funguje u závažných infekcí způsobených *S. aureus*, včetně osteomyelitidy (30). Dávka cefepimu použitá v této studii byla 2 g x 2. Podobně, ačkoli nebyl formálně studován, se cefotaxim zdá být účinný u infekcí dolních cest dýchacích způsobených *S. aureus* (29). Dávky této studii se značně lišily.

Dvě nedávné studie zkoumaly účinnost ceftriaxonu u bakteriémie vyvolané *Staphylococcus aureus* citlivým k meticilinu [23] a u nediferencované celulitidy u dětí [31]. V první z nich byl ceftriaxon, většinou v dávce 2 g jednou denně, prokazatelně horší než cefazolin, většinou v dávce 2 g x 3. Autoři přičítali horší účinnost vysoké vazbě ceftriaxonu na bílkoviny. V poslední studii byl ceftriaxon jako ambulantní léčba v dávce 50 mg/kg denně (což odpovídá dávce 2g x 1 pro dospělé) stejně účinný jako flukloxacilin podávaný při hospitalizaci (32). Tato studie nehledala původce onemocnění a frekvence, s jakou byl *S. aureus* příčinou, nebyla známa. Dále, nedávná metaanalýza naznačila srovnatelnou účinnost (non-inferiority) ceftriaxonu u MSSA bakteriémie v porovnání se standardní péčí, ačkoli studie byly poněkud heterogenní [33].

Účinnost intravenózního podání cefuroximu je nejasná. V nedávné dánské studii srovnávající cefuroxim iv s dikloxacilinem u bakteriémických infekcí vyvolaných *S. aureus* byl cefuroxim spojen s významně vyšší 30 denní mortalitou (34). Bohužel, v této studii nebylo zkoumáno dávkování cefuroximu. Další dánská studie s využitím PK stanoveného u zdravých dobrovolníků ukázala pomocí simulace Monte Carlo, že k dosažení ECOFF pro *S. aureus* 4 mg/l je zapotřebí dávka nejméně 1,5 g x 3 (35),

## Závěry

Dostupné klinické údaje a PK-PD analýzy podporují použití cefazolinu a cefepimu v aktuálně uvedených dávkovacích režimech. Analýzy PK-PD podporují použití cefuroximu iv, ale publikované zkušenosti s jeho použitím jsou omezené a je třeba použít vysoké dávky. Analýzy PK-PD naznačují, že cefotaxim nemusí být spolehlivým přípravkem, zejména u závažných infekcí. To platí i pro ceftriaxon, ačkoli v literatuře se stále vedou spory o jeho roli a účinnosti [32].

## Reference

1. Craig WC. Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broadspectrum cephalosporins. *Diagn Microbiol Infect Di* 1995; 22:89-96.
2. MacGowan AP, Noel AR, Tomaselli S, Bowker KE. Pharmacodynamics of ceftaroline against *Staphylococcus aureus* studies in an in vitro pharmacokinetic model of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:3451-6.
3. Craig WA and Suh B. Protein binding and the antimicrobial effect: methods for determination of protein binding. In *Antibiotics and Laboratory Medicine*, third edition, V. Lorian ed. 1991. Williams and Wilkins, Baltimore.
4. Zelenitsy SA, Beahm NP, Iacovides H et al. Limitations of ceftriaxone compared with cefazolin against MSSA: an integrated pharmacodynamic analysis. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73:1888-94.
5. Craig WA, Andes DR, *Antimicrob Agents Chemother* In vivo pharmacodynamics of ceftobiprole against multiple bacterial pathogens in murine thigh and lung infection models. 2008; 52: 3492-96.
6. Laohavaleeson S, Tessier PR, and Nicolau D. Pharmacodynamic characterization of ceftobiprole in experimental pneumonia caused by phenotypically diverse *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 2389–94.
7. Rodvold KA, Nicolau DP, Lodise, TP, et al. Identifying exposure targets for treatment of staphylococcal pneumonia with ceftobiprole. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 3294–3301.
8. Zelenitsky SA, Beahm NP, Iacovides H, Ariano RE, Zhanel G. Limitations of ceftriaxone compared with cefazolin against MSSA: an integrated pharmacodynamic analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Jul 1;73(7):1888-1894
9. Rattie ES, Ravin LJ. Pharmacokinetic interpretation of blood levels and urinary excretion data for cefazolin and cephalothin after intravenous and intramuscular administration in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1975; 7:606-13.
10. Naik BI, Roger C, Ikeda K et al. Comparative total and unbound pharmacokinetics of cefazolin administered by bolus versus continuous infusion in patients undergoing major surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2017; 118:876-82.
11. Maxipime™ FDA-approved package insert. 06/2012.

12. Cheatham SC, Shea KM, Healy DP et al., Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefepime administered by prolonged infusion in hospitalised patients. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 37:46-50
13. Kemmerich B, Lode H, Belmuga G et al. Comparative pharmacokinetics of cefoperazone, cefotaxime and moxalactam. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23:429-34.
14. Goonetilleke AKE, Dev D, Aziz I et al.; A comparative analysis of pharmacokinetics of ceftriaxone in serum and pleural fluid in humans: a study of once daily administration by intramuscular and intravenous routes. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38:969-76.
15. Myers BR, Srulevitch ES, Jacobsen J, Hirschman SZ. Crossover study of the pharmacokinetics of ceftriaxone administered intravenously or intramuscularly to healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 34:812-4.
16. Viberg A, Lannergård A, Larsson A et al. A population pharmacokinetic model of cefuroxime using cystatin C as a marker of renal function. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62:397-303.
17. Thønnings S, Jensen KS, Nielsen NB et al. Cefuroxime pharmacokinetics and pharmacodynamics for intravenous dosage regimens with 750 mg and 1500 mg doses in healthy volunteers. *J Med Microbiol* 2020; 69:387-95.
18. Li J, Echevarria KJ, Traugott KA. Beta-lactam therapy for -susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a comparative review of ceftazidime versus antistaphylococcal penicillins. *Pharmacotherapy* 2017; 37:346-60.
19. Bidell MR, Patel N, O'Donnell JN. Optimal treatment of MSSA bacteraemias: a meta-analysis of ceftazidime versus antistaphylococcal penicillins. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73:2643-2651.
20. Davis JS, Turnidge J, Tong SYC. A large retrospective cohort study of ceftazidime compared with flucloxacillin for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents* 2018; 52:297-300.
21. Shi C, Xiao Y, Zhang Q et al., Efficacy and safety of ceftazidime versus antistaphylococcal penicillins for the treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2018; 18:208.
22. Loubet P, Burdet C, Vindrios W et al. Ceftazidime versus anti-staphylococcal penicillins for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a narrative review. *Clin Microbiol Infect* 2018; 125-32.
23. Carr DR, Stiefel U, Bonomo RA et al. A comparison of ceftazidime versus ceftriaxone for the treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia in a tertiary care VA medical center. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5(5): ofy089
24. Miller MA, Fish DN, Barber GR et al. A comparison of safety and outcomes of ceftazidime versus nafcillin for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *J Microbiol Immunol Infect* 2020; 53:321-7.
25. Miller WR, Seas C, Carvajal LP et al. The ceftazidime inoculum effect is associated with increases mortality in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5(6): ofy123.
26. Carvajal LP, Rincon S, Echeverri AM et al. Novel insights into the classification of staphylococcal beta-lactamases in relation to the ceftazidime inoculum effect. *Antimicrob Agents Chemother* 202; 64:e02511-19.



27. Rincon S, Carvajal LP, Gomez-Villegas SI et al. A test for the rapid detection of the cefazolin inoculum effect in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 2021; 59:e01938-20.
28. Lecomte R, Bourreau A, Deschanvres C, Issa N, Le Turnier P, Gaborit B, Chauveau M, Leroy AG, Le Tourneau T, Caillon J, Camou F, Bouteille D. Comparative outcomes of cefazolin versus antistaphylococcal penicillins in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infective endocarditis: a post hoc 30-analysis of a prospective multicentre French cohort study. Clin Microbiol Infect. 2021; 27(7):1015-1021.
29. Perkins RL. Clinical trials of cefotaxime for the treatment of bacterial infections of the lower respiratory tract. Rev Infect Dis. 1982;4 Suppl:S421-31.
30. Jauregui L, Matzke D, Scott M, Minns P, Hageage G. Cefepime as treatment for osteomyelitis and other severe bacterial infections J Antimicrobial Chemother 1993; 32,(suppl\_B): 141–149.
31. Ibrahim LF, Hopper SM, Orsini F et al. Efficacy and safety of intravenous ceftriaxone at home versus intravenous fucloxacillin in hospital for children with cellulitis (CHOICE): a single-centre, open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2019; 19:477-86.
32. Heffernan AJ, Sime FB, Lim SMS, Adiraju S, Wallis SC, Lipman J, Grant GD, Roberts JA. Pharmacodynamics of ceftriaxone for the treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*: is it a viable treatment option? Int J Antimicrob Agents. 2022 Mar;59(3):106537.
33. Alsowaida YS, Benitez G, Saleh KB, Almangour TA, Shehadeh F, Mylonaki E. Effectiveness and Safety of Ceftriaxone Compared to Standard of Care for Treatment of Bloodstream Infections Due to Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*: A Systematic Review and Meta-Analysis, Antibiotics 2022; , 11, 375.
34. Rasmussen JB, Knudsen JD, Arpi M, Schønheyder 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. J Antimicrob Chemother. 2014; 69(2):506-14.
35. Thønnings S, Jensen KS, Nielsen NB, Skjønnemand M, Hansen DS, Lange KHW, Frimodt-Møller N. Cefuroxime pharmacokinetics and pharmacodynamics for intravenous dosage regimens with 750 mg or 1500 mg doses in healthy young volunteers. J Med Microbiol. 2020; 69(3):387-395.