

Isoxazolympenicilliner (kloxacillin och flukloxacillin)

DEKLARATION

Kloxacillin (J01CF02) och **flukloxacillin** (J01CF05) är semisyntetiska derivat av penicillansyra med en disubstituerad 4-isoxazolylsidokedja. Båda preparat är syrastabila och kan ges oralt. Kloxacillin finns även för parenteral behandling.

RAFS BEDÖMNING

Kloxacillin/Flukloxacillin har god aktivitet mot *Staphylococcus aureus* och betahemolytiska streptokocker med undantag för grupp B streptokocker. Det är ett förstahandsmedel vid parenteral eller oral behandling av hud- och mjukdelsinfektioner samt infektioner i leder och skelett då *S. aureus* misstänks. Preparaten bör doseras minst 3 gånger dagligen och vid allvarliga infektioner bör kloxacillin ges 2 g x 4.

FARMAKODYNAMIK

Betalaktamantibiotika har i huvudsak baktericid effekt. Isoxazolympenicillinerna verkar genom hämning av bakteriers cellväggssyntes. Den antibakteriella effekten är bäst korrelerad till tiden som antibiotikakoncentrationen överstiger MIC ($T > MIC$).

Aktivitet isoxazolympenicilliner

- **God aktivitet:** Stafylokocker, *Streptococcus pyogenes* (GAS) och streptokocker grupp C och G.
- **Lägre aktivitet (nativ population i I-grupp):** -
- **Otillräcklig aktivitet:** gramnegativa bakterier, anaeroba bakterier, övriga streptokocker samt pneumokocker.

MIC-distributioner för isoxazolympenicilliner kan hittas på EUCASTs webbsidor: (<http://217.70.33.99/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=init>)

BRYTPUNKTER

- **Icke-artrelaterade brytpunkter:** Data saknas.
- **Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt):** Stafylokockers känslighet tolkas utifrån känslighet för cefoxitin, medan streptokockers känslighet tolkas utifrån känslighet för bensylpenicillin.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i separat tabell

(<http://www.srga.org/MICTAB/Brytpunktstabeller%20RAF-M%20v1.1.xls>).

RESISTENSUTVECKLING

- **Resistensmekanismer:** Resistens mot isoxazolympenicilliner (sk meticillin-resistens) orsakas av att bakterien producerar ett alternativt penicillinbindande protein, benämnt PBP2a (synonym: PBP2') som är en produkt av *mecA*-genen. Meticillinresistenta stafylokocker benämns beroende på art MRSA (*Staphylococcus aureus*) eller MRSE (*Staphylococcus epidermidis*)
 - **Korsresistens:** Meticillinresistenta stafylokocker med *mecA*-gen (MRSA, MRSE, m fl) anses resistenta mot *samtliga* betalaktamantibiotika, inklusive nyare cefalosporiner och imipenem.
 - **Resistens förekommer ej:** *Streptococcus pyogenes* (GAS) samt streptokocker grupp C och G.
 - **Resistens förekommer (1 – 10 %):** MRSA är ovanligt i Sverige. Dock förekommer epidemier på sjukhus och i kommunala vårdformer
 - **Resistens är vanlig (>10 %):** Koagulasnegativa stafylokocker med meticillinresistens (MRSE) är vanliga (40 - 80 % är vanligt i Sverige).
 - **Internationella trender:** MRSA har ökat dramatiskt i många länder de senaste två decennierna. Utanför Norden är det inte helt ovanligt att 20 - 40 % av *Staphylococcus aureus* på sjukhus är MRSA och ofta också multiresistenta (resistenta mot aminoglykosider, erytromycin, klindamycin, kinoloner mfl).
-

FARMAKOKINETIK

- **Biotillgänglighet (% av given dos):** Absorberas till 80-90 % på fastande mage. Absorptionen är försämrad vid administrering i samband med måltid.
- **Serumkoncentration:** Efter en dos av 2g kloxacillin iv uppnås maximal serumkoncentration på 100 mg/L. Efter en dos på 500 mg flukloxacillin uppnås en serumkoncentration efter 1-2 tim på 10-25 mg/L.
- **Skenbar distributionsvolym:** 0,1 - 0,2 L/kg.
- **Serumproteinbindning:** 94-98 %
- **Halveringstid (timmar):** 30 min för kloxacillin, , 90 min för flukloxacillin.
- **Metabolism och elimination:** Vid normal njurfunktion utsöndras inom 6-8 timmar 30-65 % i urinen.
- **Aktiva metaboliter:** -
- **Viktig interaktion:** Minskad effekt av medel tillhörande dikumarolgruppen.

Referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF)

Uppdaterat 2010-12-16