

# Prodloužení infuze oxacilinu u pacienta se stafylokokovou bakteriemií

Martin Vodička<sup>1</sup>, Ilja Ryšavý<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lékárna, Krajská nemocnice T. Bati, a. s.

<sup>2</sup>Interní oddělení, Krajská nemocnice T. Bati, a. s.

Oxacilin je účinný v léčbě sepse způsobené zlatým stafylokokem citlivým k meticilinu (MSSA). Vzhledem ke krátkému eliminačnímu poločas, stabilitě, bezpečnostnímu profilu a typu léčených infekcí, může být oxacilin vhodným kandidátem pro podávání v prodloužené infuzi. Předmětem odborné diskuze je dále úprava dávkování při renálním selhání. Prezentujeme případ polymorbidního chronicky dialyzovaného pacienta s hypoalbuminemií přijatého na jednotku intenzivní péče pro sepsi způsobenou MSSA. Zatímco septický stav se upravil standardním – intermitentním intravenózním dávkováním oxacilinu 2 g v 15minutové infuzi po 4 hodinách, následná přetrvávající bakteriémie a stagnace zánětlivých markerů vedly k prodloužení infuzí oxacilinu na 3 hodiny, zlepšení stavu, sterilním hemokulturám a následnou možností překladu na standardní oddělení. Po zkrácení infuzí došlo k opětovnému vzestupu zánětlivých markerů. Infuze byly následně opět prodlouženy na 3 hodiny za dobré klinické odpovědi. Případ potvrzuje vliv prodloužené/kontinuální infuze na bakteriemii a naznačuje význam non-renální clearance. Jsou navržena opatření pro bezpečné podávání prodloužené infuze a diskutována farmakokinetika léčiva.

**Klíčová slova:** oxacilin, zlatý stafylokok, farmakokinetika.

## Prolonged oxacillin infusion in a patient with staphylococcal bacteraemia

Oxacillin is effective in treating sepsis caused by methicillin sensitive staphylococcus aureus (MSSA). Given its short elimination half-life, safety profile, stability, and the types of infections treated, oxacillin is a suitable candidate for prolonged infusion administration. Its dosage in chronic kidney disease (CKD) is still a matter of expert discussion. The text presents a case of a polymorbid patient with end-stage renal disease and hypoalbuminemia who was admitted to the intensive care unit (ICU) for MSSA-caused sepsis. The sepsis was successfully treated with standard intermittent intravenous dosage of two grams of oxacillin in a 15 minute infusion every four hours. However, bacteremia and elevated inflammatory markers persisted. Oxacillin infusions were prolonged to three hours, which led to the patient's condition improvement and sterile blood cultures. The patient was transferred to the standard ward. After shortening the infusions, the inflammatory markers rose again. The infusions were prolonged back to three hours with good clinical response. The case supports the effect of prolonged / continuous oxacillin infusion on MSSA bacteremia and hints at the significance of non-renal clearance. The authors suggest activities for safe prolonged / continuous infusion administration and discusses the drug's pharmacokinetics.

**Key words:** oxacillin, staphylococcus aureus, pharmacokinetics.

## Úvod

Stafylokoková bakteriémie je příčinou významných onemocnění a mortality. Často se ji nedaří úspěšně léčit – přetrvávající bakteriémie, návrat bakteriémie po přerušení léčby a úmrtí jsou běžné. Úplná eradikace zlatého stafy-

lokoka (SA) je obtížná. Běžně přežívá i ve zdravé populaci na kůži a u léčených pacientů přežívá v místech s nízkou dostupností antibiotika – například v infikovaných trombech a abscesech. Infikovaní pacienti jsou často polymorbidní, s transkutánními intervencemi, permanentními

katetry, oslabenou imunitou a dalšími charakteristikami stěžujícími úspěšnou léčbu.

U penicilinu rezistentní MSSA bakteriémie, je oxacilin jedním z léčiv volby v dávkování 2 g intravenózně (i.v.) po 4 hodinách (dávkování někdy nazýváno vysoko-dávkové), a to zejména pro dobrou

účinnost a velmi dobrou snášenlivost. Při clearance oxacilinu 279 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a distribučním objemu 13 L/1,73 m<sup>2</sup> a vazbě na albumin 94,2 % (1), dosáhneme dávkováním 2 g po 4 hodinách při MIC 0,5 mg/l poměru času volné frakce v krvi nad MIC (T > MIC) odhadem 56 % (výpočetem při použití zjednodušeného 1kompartimentového modelu, kinetikou 1. řádu pro jednu bolusovou dávku). To je hodnota spojována s terapeutickým úspěchem u penicilinů (T > MIC 50–60 %) (2). Pokud však máme pacienta se stálým zdrojem infekce a oslabenou imunitou, může být tímto dávkováním obtížné dosáhnout sterilních hemokultur, resp. terapeutických cílů. Někteří autoři stanovují cílové hladiny až na 4x MIC na konci dávkového intervalu (3). Takového cíle nelze za obvyklých okolností dosáhnout konvenčním – intermitentním dávkováním.

Ačkoli prodloužením infuze dosáhneme rychleji léčby bakteriemi, primárních cílů léčby infekce – jako je snížení mortality nebo zkrácení doby hospitalizace, nemusí být dosaženo (4). Není tak dostatek klinických dat pro změny v klinických doporučeních a preferenci kontinuální infuze. Intermitentní podání je v doporučeních odborných společností u MSSA endokarditidy, infekcí protézových kostních náhrad a také jej uvádí výrobce (Prostaphlin®). Podání kontinuálních infuzí je tedy off-label a měl by o takovém postupu být informován pacient.

## Kazuistika

61letý výrazně polymorbidní pacient s chronickým selháním ledvin na podkladě diabetické nefropatie, se zavedeným permanentním dialyzačním katetrem (PermCath) byl přijat na interní oddělení pro septický stav. Byla zahájena parenterální hydratace, empiricky byl vstupně podán cefotaxim v redukované dávce s ohledem na renální dysfunkci. V hemokulturách (odebraných 1. den hospitalizace) byla prokázána přítomnost MSSA (MIC oxacilinu byla stanovena na 0,25 mg/L), který byl prokázán i v moči. Při průkazu levostranné hydronefrózy byla založena punkční nefrostomie, s odtokem hnisu. Při znalosti původce septického stavu bylo změněno antibiotikum na oxacilin v dávce 2 g à 4 hodiny, v infuzi podávané 15 minut (den 3). Dále pak byl při znalosti infekčního agens odstraněn PermCath (jako nejpravděpodobnější zdroj infekce z hrotu skutečně MSSA izolován), dialýzy byly nadále prováděny přes nově zavedený dočasný dialyzační katetr.

V rámci došetřování možné diseminace infekce byla diagnostikována septická artritida levého sternoklavikulárního skloubení a nalezen trombus v pravé síni (kde byl dříve zaveden hrot PermCathu) se septickými emboly v plicích bilaterálně. Echokardiograficky nebyly popsány známky postižení chlopní, při intrakardiálním trombu byla zahájena antikoagulační terapie.

7. den hospitalizace byl proveden odběr kontrolních hemokultur, ve kterých byl nadále izolován MSSA. Na kontrolním CT byla popsána progresse kolekce tekutiny kolem levého sternoklavikulárního skloubení, trombus v pravé síni na CT již nebyl patrný. Vzhledem k tomu, že z hemokultur (odebraných v den 10) byl opět izolován dobře citlivý MSSA (MIC oxacilinu 0,125 mg/l), byly od 15. dne prodlouženy délky podávaných infuzí oxacilinu na 3 hodiny (2 g na 3 hodiny, à 4 hodiny).

V dalších laboratorních odběrech byl zaznamenán postupný pokles hladin markerů zánětu a vzestup hladiny albuminu. 18. den již byly odebrané hemokultury sterilní, klinický stav pacienta se stabilizoval. Po překladu na standardní oddělení, kde bylo podání infuze antibiotika zkráceno na 15 minut, opět začala mírně narůstat sérová hodnota CRP, a proto bylo podávání opět prodlouženo na 3 hodiny. Dále probíhaly intermitentní hemodialýzy, rehabilitace, klinicky došlo k ústupu známek artritidy a subjektivně se pacient cítil lépe.

Oxacilin byl podáván celkem po dobu 8 týdnů. Jednalo se primárně o katetrovou infekci, která vedla sekundárně k hematogenní diseminaci zlatého stafylokoka – do kloubu, močového traktu a plic.

V dalších měsících byl pak stav pacienta nadále vážný, vzhledem k imunopresi byl komplikován dalšími infekcemi, po eradikaci oxacilinem však v žádném dalším kultivačním nálezu již zlatý stafylokok nebyl prokázán.

## Diskuse

V případech popisovaného pacienta byly opakované nálezy infikovaných hemokultur dobře citlivým MSSA spíše překvapivé vzhledem k renálnímu selhání. U pacientů s konečným stadiem onemocnění ledvin je clearance oxacilinu snížena asi o polovinu (159 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (5). Při MIC oxacilinu 0,25 mg/l bychom tedy měli dosahovat relativně uspokojivých farmakokinetických parametrů (T > MIC > 100 %). Zvýšená expozice

k antibiotiku, kumulace metabolitů eliminovaných močí s obavou o bezpečnost terapie, pak může být řádným argumentem pro redukcí dávky (6, 7). Při hypoalbuminemii je dále zvětšen zdánlivý distribuční objem (Vd) pacienta, současně bychom tedy mohli očekávat prodloužení T1/2 oxacilinu v krvi, a tedy ještě delší dobu T > MIC (T1/2 je nepřímo úměrný Vd při konstantní clearance). Pro vysvětlení tohoto paradoxu navrhuje následující, nikoli však novou hypotézu (3):

1. Snížená renální eliminace je zastoupená non-renální clearance, především eliminací žlučí, jak potvrzuje ve své práci také Nesseler a kol. (3), který našel sice signifikantní, ale pouze slabou korelaci mezi clearance kreatininu a koncentrací volné oxacilinu, která navíc může být variabilní (5).

2. Snížené množství albuminu, případně možné vytěsnění z vazby na bílkovinu metabolity oxacilinu při renálním selhání, vede ke zvýšení volné frakce (3), což by mohlo vést ke zvýšené non-renální clearance a eliminaci vlivu zvýšení Vd na T1/2.

Rizika prodloužené infuze: Mezi kritéria určujícími délku podávání antibiotika patří také nálezy sterilních hemokultur. Prodloužením infuze můžeme dosáhnout časnějšího nálezu sterilních hemokultur. Je tak potřeba vzít na vědomí, že toto kritérium pro délku podávání může být nespolehlivé. Rizikem by také mohla být změna koncentrace antibiotika v cílové tkáni, či zvýšení účinnosti antibiotika (zvýšení T > MIC) v místech, kde je jeho účinek nežádoucí. U některých antibiotik může jít např. o vliv na přirozenou mikroflóru a potenciální oslabení imunity. Výhodou je, že oxacilin nemá účinnost na gram-negativní bakterie, střední mikroflóru (*E. coli*) a je tak zřídka příčinou pseudo-membranózní kolitidy.

Stabilita oxacilinu v infuzi je stanovena výrobcem na 6 hodin. Jako vhodná a méně pracná tak může být kontinuální 6hodinová infuze, případně při ověření stability léčiva infuze 24hodinová. Práce na ověření stability léčiva, klinické studie a monitorování lékových hladin by mohlo dále objasnit roli prodloužené/kontinuální infuze v klinické praxi.

## Závěr

Prodloužení infuze oxacilinu je zajímavou alternativou ke standardnímu dávkování či kontinuální infuzi. Prodloužení infuze vede k rychlejšímu dosažení sterilních hemokultur se zatím nepotvrzeným klinickým užitekem.

## LITERATURA

1. Oxacillin: Pharmacokinetics. Micromedex (Columbia Basin College Library ed.) [Electronic version]. Greenwood Village, CO: Truven Health Analytics. Last modified: August 14, 2019, <http://www.micromedexsolutions.com/>
2. Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother.* 2015; 21(5): 319–329.
3. Nesselner N, Verdier M-C, Launey Y, Malherbe A, Dermu M, Piau C, et al. High-Dose Continuous Oxacillin Infusion Results in Achievement of Pharmacokinetics Targets in Critically Ill Patients with Deep Sternal Wound Infections following Cardiac Surgery. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(9): 5448–5455.
4. Hughes DW, Frei CR, Maxwell PR, Green K, Patterson JE, Crawford GE, et al. Continuous versus intermittent infusion of oxacillin for treatment of infective endocarditis caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53(5): 2014–2019.
5. Kampf D. Effects of mezlocillin on the pharmacokinetics of oxacillin and dicloxacillin. *J Antimicrob Chemother.* 1983; 11 Suppl C: 25–32.
6. Neuville M, El-Helali N, Magalhaes E, Radjou A, Smonig R, Soubirou J-F, et al. Systematic overdosing of oxacillin and cloxacillin in severe infections treated in ICU: risk factors and side effects. *Ann Intensive Care.* 2017; 7(1): 34.
7. Beneš Jiří. *Antibiotika: systematika, vlastnosti, použití.* Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-271-0636-3.

## TIRÁŽ

## Klinická farmakologie a farmacie

Ročník 33, 2019, číslo 4, vychází 4x ročně

Šéfredaktor: doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

**Redakční rada:** prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc., Olomouc, doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D., Brno, PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D., Praha, prof. MUDr. Milan Grundmann, CSc., Ostrava, doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc, doc. Ing. Jaroslav Chládek, Ph.D., Hradec Králové, doc. MUDr. Ivana Kacířová, Ph.D., Ostrava, prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D., Olomouc, prof. MUDr. Jan Krejsek, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Milan Kříška, DrSc., Bratislava, prof. RNDr. Dr.h.c. Jaroslav Květina, DrSc., FCMA, Hradec Králové, prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc., Olomouc, prof. Momir Mikov, MD, Ph.D., Novi Sad, prof. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc., Olomouc, MUDr. David Suchý, Ph.D., Plzeň, doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D., Olomouc, doc. MUDr. Jitka Patočková, Ph.D., Praha, prof. MUDr. Martin Wawruch, Ph.D., Bratislava.

**Poradní sbor:** prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc., Plzeň, prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc., Bratislava, doc. MUDr. Ladislav Hess, DrSc., Praha, doc. MUDr. Jiří Hovorka, CSc., Praha, prof. MUDr. Jaroslav Jezdinský, CSc., Olomouc, PharmDr. Blanka Kořístková, Ph.D., Ostrava, doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc., Brno, doc. MUDr. Karel Němeček, CSc., Praha, doc. MUDr. Zoltán Paluch, Ph.D., MBA, Praha, prof. MUDr. František Perlík, DrSc., Praha, doc. MUDr. Petr Petr, Ph.D., České Budějovice, doc. MUDr. Jan Přiborský, CSc., Praha, doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc., Brno, MUDr. Věra Strnadová, CSc., Brno, MUDr. Jan Strojil, Ph.D., Olomouc, MUDr. Josef Šedivý, CSc., Praha, prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc., Praha, prof. MUDr. Tomáš Trnovec, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., Brno, prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Pavel Weber, CSc., Brno

## Vydavatel:

SOLEN, s.r.o., Lazická 297/51, 779 00 Olomouc

## Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazická 297/51, 779 00 Olomouc  
tel: 582 397 407, [www.solen.cz](http://www.solen.cz), IČ 25553933

## Redaktorka:

Mgr. Michaela Nováková  
[m.novakova@solen.cz](mailto:m.novakova@solen.cz), 733 663 833

## Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Kristýna Javůrková, [javurkova@solen.cz](mailto:javurkova@solen.cz)

## Obchodní oddělení:

PhDr. Marie Brandejsová, Ph.D., [brandejsova@solen.cz](mailto:brandejsova@solen.cz)  
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, tel.: 608 938 632Všechny publikované články  
procházejí recenzí.

Registrace MK ČR pod číslem E 7223.

Citační zkratka: *Klin. farmakol. farm.*

ISSN 1803–5353 (online)

## Časopis je indexován v:

Embase, Scopus, Bibliographia Medica Českoslovac  
a v Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik  
vydáváných v ČR.Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory  
autorů jednotlivých článků či inzerátů. Reprodukce  
obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit  
či stylisticky upravovat. Na publikování rukopisu  
není právní nárok.