



Temocillin gav färre resistenta bakterier i tarmflora jämfört med cefotaxim vid behandling av febril UVI

Denna kliniska studie visade att behandling med temocillin resulterade i färre resistenta bakterier i tarmens bakteriefloora (mikrobiota) hos patienter med febril urinvägsinfektion jämfört med behandling med cefotaxim. Samtidigt var den kliniska och bakteriologiska effekten likvärdig mellan behandlingsgrupperna.

Bakgrund

Ökande antibiotikaresistens och brist på ny antibiotika gör att vi måste optimera användningen av äldre antibiotika. Folkhälsomyndigheten fick i uppdrag av regeringen att göra studier på de antibiotika som finns tillgängliga idag. I samarbete med svenska sjukhus gjordes en studie för att undersöka om temocillin jämfört med cefotaxim leder till mindre resistens i tarmens mikrobiota hos patienter som fått behandlingen. I studien undersöktes även säkerhet och effekt av antibiotikabehandlingarna. Patienter med febril urinvägsinfektion utgör en stor patientgrupp i slutenvården som behandlas med antibiotika.

Temocillin har använts i några europeiska länder sedan 1980-talet. I Sverige kan det idag endast förskrivas på licens. Temocillin har ett smalt spektrum med aktivitet mot gram-negativa tarmbakterier (Enterobacterales) inklusive mot flertalet ESBL-producerande stammar. Det saknar aktivitet mot gram-positiva och anaeroba bakterier samt mot *Pseudomonas aeruginosa*.

Intervention

Patienterna fördelades slumpvis till att få antingen temocillin (2 gram var 8:e timme, enligt EUCAST-rekommendation) eller cefotaxim (1-2 gram var 8:e timme) intravenös i minst tre dagar. Därefter kunde läkarna välja att ge antibiotika i tablettform. Behandlingen med antibiotika pågick i 7-10 dagar, upp till 14 dagar om patienten hade bakteriemi vid behandlingsstart. Doserna justerades vid nedsatt njurfunktion.

Sammanfattning

- Behandling med temocillin, ett penicillin med smalt spektrum, orsakade färre resistenta tarmbakterier i mikrobiota jämfört med cefotaxim, hos patienter med febril urinvägsinfektion.
- Studien visade att temocillin inte var sämre än cefotaxim avseende klinisk och bakteriologisk effekt.
- Detta är den första randomiserade kliniska studien på temocillin där den av [EUCAST](#) nyligen rekommenderade dosen 2 g x 3 studerats.
- Temocillin har potential att vara ett bra behandlingsalternativ vid febril urinvägsinfektion och bidra till minskad spridning av resistenta bakterier på sjukhus.

Patienterna lämnade avföringsprov vid tre tillfällen: före studiestart, direkt efter sista dos studieläkemedel och en vecka efter avslutad antibiotikabehandling.

Metod

Studien var randomiserad, kontrollerad och öppen, men blindad för dem som analyserade avföringsproven vilket var grunden för den primära effektvariabeln. Analyser av urin och blododlingar utfördes på de lokala mikrobiologiska laboratorerna. Analyser av avföringsprov gjordes på Folkhälsomyndighetens mikrobiologiska laboratorium med en framtagen odlingsbaserad metod för studier av antibiotikaorsakade störningar i tarmens mikrobiota.

Utfallsmått

Den primära effektvariabeln mätte störningar i tarmens mikrobiota efter minst tre dagars behandling med studieläkemedlet. För att uppfylla detta skulle minst en av följande två händelser i tarmfloran inträffa; kolonisation med (förekomst av) Enterobacterales med nedsatt känslighet mot tredje generationens cefalosporiner och/eller kolonisation med toxin-bildande *Clostridoides difficile*. Sekundära effektvariabler var klinisk och bakteriologisk

respons, utvärderat som tidig effekt (dag 3-4), och som sen effekt 7-10 dagar efter avslutad antibiotikabehandling. Samtliga patienter följdes upp under studieperioden avseende upplevda biverkningar och med blodprov. Den primära effektvariabeln utvärderades för superiority, det vill säga att vi prövade om vår hypotes att temocillin skulle orsaka färre störningar i mikrobiotan jämfört med cefotaxim var sann. De sekundära effektvariablerna utvärderades för non-inferiority, det vill säga att vi prövade om vår hypotes att temocillin inte hade sämre klinisk eller bakteriologisk effekt än cefotaxim var sann. Non-inferiority gränsen var minus 10 procentenheter, vilket är vedertaget för antibiotikastudier. Detta innebär att man med 95 procents sannolikhet kan se om den sanna skillnaden i utläkning mellan de två grupperna är mindre än 10 procentenheter.

Inklusionskriterier

I studien ingick kvinnor och män från 18 år med minst ett tecken eller symptom på febril urinvägsinfektion (flanksmärta, palpationsömheter över njurlogerna, miktionsbesvär), positiv urinsticka och feber (> 38,0°C), samt behov av intravenös antibiotikabehandling.

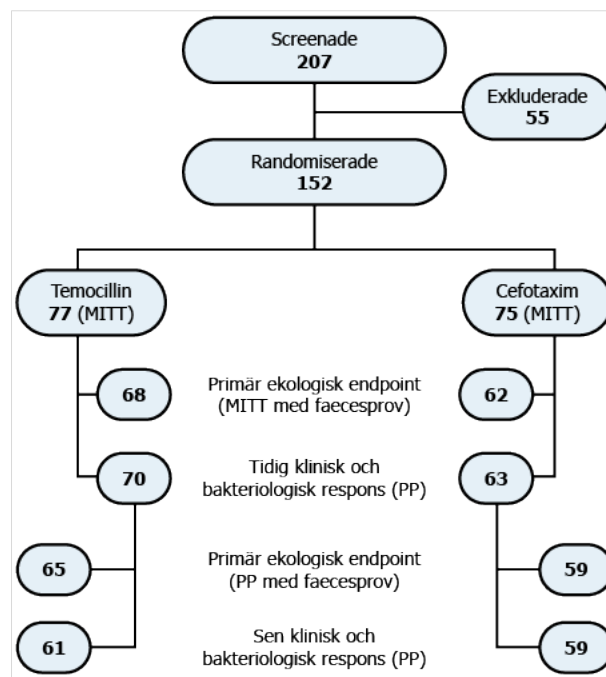
Resultat

I studien, som pågick mellan 2016 och 2019, deltog 152 patienter från tolv sjukhus (figur 1). Studien visade att behandling med temocillin ledde till lägre grad av störning i mikrobiotan, främst på grund av färre antibiotikaresistenta bakterier i tarmen jämfört med cefotaxim; 18/68 (26%) i temocillingruppen och 30/62 (48%) i cefotaximgruppen (riskskillnad -22% [95% konfidensintervall -42% till -3%]). Klinisk och bakteriologisk effekt, både efter tre dagars behandling med studieläkemedel (tidig effekt) och 7-10 dagar efter avslutad antibiotikabehandling (sen effekt) var likvärdig mellan behandlingsgrupperna (figur 2). Antal rapporterade biverkningar i de båda grupperna låg på ungefär samma låga nivå, de flesta var av mild till måttlig svårighetsgrad. Bland läkemedelsrelaterade biverkningar var diarré och buksmärta de vanligaste symptomen i båda studiegrupperna.

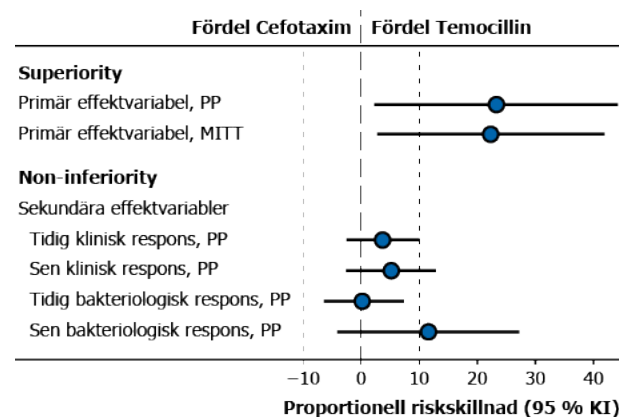
Slutsats

Sammanfattningsvis fann vi att temocillin gav mindre störning i tarmens mikrobiota jämfört med cefotaxim med likvärdig säkerhet, klinisk och bakteriologisk effekt. Det finns flera potentiella fördelar både för patienter och samhället om ett antibiotikum med en mer gynnsam ekologisk profil väljs. En lägre förekomst av resistenta tarmbakterier kan minska risken för sjukvårdsrelaterade

Figur 1. Flödesschema.



Figur 2. Resultat primär och sekundära effektvariabler. MITT = modified-intention-to-treat population (patienter som har fått minst en dos studieläkemedel). PP = per-protokoll population (patienter som följt protokollet).



infektioner av dessa bakterier. Eftersom temocillin har aktivitet mot flertalet ESBL-producerande stammar kan det även ha förutsättningar att i vissa situationer ersätta så kallade sista linjens antibiotika.

Referens

Edlund C, Ternhag A, Skoog Ståhlgren G, Edquist P, Östholm Balkhed Å, Athlin S, Månsson E, Tempé M, Bergström J, Giske CG, Hanberger H; Temocillin Study Group. The clinical and microbiological efficacy of temocillin versus cefotaxime in adults with febrile urinary tract infection, and its effects on the intestinal microbiota: a randomised multicentre clinical trial in Sweden. *Lancet Infect Dis.* 2021 Oct 28:S1473-3099(21)00407-2. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00407-2.