

# Das neue Guidance Dokument zum Gebrauch von Cephalosporinen bei Infektionen durch Staphylococcus aureus

Ordensklinikum Linz Elisabethinen

Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Tropenmedizin, NRZ

Rainer Hartl



## Guidance Document on Cephalosporins for *Staphylococcus aureus* Infection

**24 February 2025**

# Hintergrund

- Verschiedene Cephalosporine werden zur Behandlung einer Vielzahl von Infektionen durch MSSA eingesetzt
- Die Cephalosporine der dritten Generation, Cefotaxim und Ceftriaxon, werden in ausgewählten Fällen schwererer MSSA-Infektionen verwendet, wie z. B. bei Penicillinallergien, Mischinfektionen und im Fall von Ceftriaxon als Folgebehandlung in der ambulanten parenteralen antimikrobiellen Therapie (OPAT)
- Ihr Einsatz in diesen Situationen ist umstritten da sie negative Auswirkungen auf das Darmmikrobiom haben und den Selektionsdruck für Resistenzen erhöhen

# Fragestellung

- Ist die derzeitige Empfehlung weiterhin gültig, dass eine Empfindlichkeit von *S. aureus* gegenüber Cephalosporinen abgeleitet werden kann, sofern die Isolate
  - phänotypisch Cefoxitin-Screening negativ sind oder
  - genotypisch negativ für das Vorhandensein von *mecA* oder *mecC* sind
- Dazu wurden pharmakokinetische/pharmakodynamische (PK/PD) Eigenschaften intravenöser applizierter Cephalosporine sowie klinische Ergebnisse sowohl für orale als auch für intravenöse Cephalosporine überprüft

# Conclusio

## Implications for Susceptibility Testing

The current evidence supports concept that parenteral cephalosporins in high dosage will be effective in serious MSSA infections. However, the evidence for cefuroxime is conflicting. PK/PD studies suggest suboptimal activity even at the highest dosages. The clinical evidence for the use of cefuroxime is also unclear but a dosage of 1.5 g x 3 is most likely effective even in severe infections.

The EUCAST recommendation is that for MSSA, susceptibility can be inferred for the following parenteral agents:

- Cefazolin, provided a dosage of 2 g x 3
- Cefuroxime iv, provided a dosage of 1.5 g x 3
- Cefotaxime, provided dosages of 2 g x 3-4
- Ceftriaxone, provided dosages of 2 g x 2 iv or 4 g x 1 iv are used, and preferably only as follow-on therapy after initial response to other more established agents
- Cefepime, provided a dosage of 2 g x 3

Further, for MSSA in less severe infections or as oral follow-on therapy, susceptibility can be inferred for the following oral agents:

- Cefalexin and Cefadroxil
- Cefaclor
- Cefpodoxime
- Cefuroxime oral

There are no specific staphylococcal breakpoints for these agents, and testing of individual isolates for clinical purposes, including MIC determination by e.g. gradient diffusion should not be performed. If these agents are reported for MSSA, they should be reported as "Susceptible, increased exposure" (I).

# Einschränkungen

- Dokument beschränkt sich auf orale und parenterale Cephalosporine, die
  - entweder eine **dokumentierte klinische Wirkung bei Infektionen durch Methicillin-empfindliche *Staphylococcus aureus* (MSSA)** aufweisen
  - oder die **häufig zur Behandlung solcher Infektionen** eingesetzt werden.
- Orale Cephalosporine: die meisten klinischen Studien zu oralen Cephalosporinen wurden bei unkomplizierten oder nicht-schweren Haut- und Weichteilinfektionen (uSSTI) durchgeführt. Cave hohe Placebo-Ansprechrage bei diesen Infektionen!
- Cephalosporine mit nachgewiesener Aktivität gegen Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA) können gemäß ihren jeweiligen klinischen Grenzwerten interpretiert werden und werden in dem Dokument nicht weiter behandelt.
- Bei anderen Cephalosporinen, die nicht in diesem Dokument behandelt werden und allgemein als unterlegen bei der Behandlung von Staphylokokken-Infektionen gelten, ist Vorsicht geboten, wenn eine Empfindlichkeit berichtet wird.



# Breakpoint Table

## Staphylococcus spp.

Expert Rules and Expected Phenotypes

Guidance documents

EUCAST Clinical Breakpoint Tables v. 15.0, valid from 2025-01-01

For abbreviations and explanations of breakpoints, see the Notes sheet

Cephalosporins <sup>1</sup>	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)			Notes
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU	
Cefaclor <sup>2</sup>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>			Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		1/A. Susceptibility of staphylococci to cephalosporins is inferred from the cefoxitin susceptibility except for cefixime, ceftazidime, ceftazidime-avibactam, ceftibuten and ceftolozane-tazobactam, which do not have breakpoints and should not be used for staphylococcal infections. For agents given orally, care to achieve sufficient exposure at the site of the infection should be exercised. If cefotaxime and ceftioxime are reported for methicillin-susceptible staphylococci, these should be reported "Susceptible, increased exposure" (I). Some methicillin-resistant <i>S. aureus</i> are susceptible to
Cefadroxil	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>			Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		
Cefalexin	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>			Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		
Cefazolin <sup>2</sup>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>			Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		

**1/A.** Susceptibility of staphylococci to cephalosporins is inferred from the cefoxitin susceptibility except for cefixime, ceftazidime, ceftazidime-avibactam, ceftibuten and ceftolozane-tazobactam, which do not have breakpoints and should not be used for staphylococcal infections. For agents given orally, care to achieve sufficient exposure at the site of the infection should be exercised. If cefotaxime and ceftioxime are reported for methicillin-susceptible staphylococci, these should be reported "Susceptible, increased exposure" (I). Some methicillin-resistant *S. aureus* are susceptible to ceftaroline and ceftobiprole, see Notes 7/D and 9/F.

Ceftaroline (indications other than pneumonia), <i>S. aureus</i>	1 <sup>1</sup>	2 <sup>1,8</sup>	1	5	20 <sup>11</sup>	17 <sup>11,8</sup>	19-20	B. If coagulase-negative staphylococci are not identified to species level, use zone diameter breakpoints S≥25, R<25 mm, with an ATU of 22-24 mm. For isolates with results inside the ATU: identify species, perform PCR for mecA/mecC or report resistant.
Ceftaroline (pneumonia), <i>S. aureus</i>	1 <sup>1</sup>	1 <sup>1</sup>	1	5	20 <sup>11</sup>	20 <sup>11</sup>	19-20	
Ceftazidime	-	-			-	-		
Ceftazidime-avibactam	-	-			-	-		
Ceftibuten	-	-			-	-		
Ceftobiprole, <i>S. aureus</i>	2 <sup>3</sup>	2 <sup>3</sup>	2	5	17 <sup>7</sup>	17 <sup>7</sup>	16-17	
Ceftolozane-tazobactam	-	-			-	-		
Ceftioxime <sup>2</sup>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>			Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		
Cefuroxime iv <sup>2</sup>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>			Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		
Cefuroxime oral	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>			Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		

# Breakpoint Table

Dosages used to define breakpoints

EUCAST Clinical Breakpoint Tables v. 15.0, valid from 2025-01-01

Cephalosporins	Standard dosage	High dosage	Uncomplicated UTI	Special situations
Cefazolin	0.25-0.5 g x 3 oral Depending on species and/or infection type	1 g x 3 oral		<i>S. aureus</i> : Minimum dose 0.5 g x 3 oral
Cefadroxil	0.5-1 g x 2 oral	None	0.5-1 g x 2 oral	
Cefalexin	0.25-1 g x 2-3 oral	None	0.25-1 g x 2-3 oral	
Cefazolin	1 g x 3 iv	2 g x 3 iv		<i>S. aureus</i> : High dose only
Cefepime	1 g x 3 iv or 2 g x 2 iv	2 g x 3 iv		Severe <i>P. aeruginosa</i> infections: 2 g x 3 with extended 4-hour infusion <i>S. aureus</i> : High dose only
Cefepime-meropenem (UTI)	0.2 g cefepime + 0.5 g meropenem x 3 iv over 2 hours			
Cefepime-meropenem (hospital-acquired pneumonia, including ventilator-associated pneumonia)	0.2 g cefepime + 0.5 g meropenem x 3 iv over 4 hours			
Cefiderocol	2 g x 3 iv over 3 hours	None		
Ceftriaxone	0.5-1-4 g x 2 oral	None	0.2-0.4 g x 2 oral	Uncomplicated gonorrhoea: 0.4 g oral as a single dose Meningitis: 2 g x 4 iv <i>S. aureus</i> : High dose only
Cefuroxime	1 g x 3 iv	2 g x 3 iv		
Cefuroxime	0.5-1 g x 2 oral	None	0.1-0.2 g x 2 oral	
Cefazolin	0.5 g x 2 iv over 1 hour	0.5 g x 3 iv over 2 hours		<i>S. aureus</i> : In complicated skin and skin structure infections. There is some PK/PD evidence to suggest that isolates with MICs of 4 mg/L could be treated with high dose.
Cefazolin	1 g x 3 iv	2 g x 3 iv or 1 g x 6 iv		
Cefazolin-avibactam	0.5 g cefazolin + 0.5 g avibactam x 3 iv over 2 hours			
Cefibuten	0.4 g x 1 oral	None		
Cefixime	0.3 g x 3 iv over 2 hours	None		
Cefixime-azobactam (intra-abdominal infections and UTI)	0.2 g cefixime + 0.5 g azobactam x 3 iv over 1 hour			
Cefixime-azobactam (hospital-acquired pneumonia, including ventilator-associated pneumonia)	0.2 g cefixime + 1 g azobactam x 3 iv over 1 hour			
Cefixime	2 g x 1 iv	2 g x 2 iv or 4 g x 1 iv		Meningitis: 2 g x 2 iv or 4 g x 1 iv <i>S. aureus</i> : High dose only
Cefuroxime iv	0.75 g x 3 iv	1.5 g x 3 iv		Uncomplicated gonorrhoea: 0.5-1 g oral as a single dose
Cefuroxime oral	0.25 g x 2 oral	0.5 g x 2 oral	0.25 g x 2 oral	<i>S. aureus</i> : High dose only



Lokale  
Therapieempfehlungen  
anpassen!

**Vielen Dank für die Aufmerksamkeit**