

Pivmecillinam voor de behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties met ESBL-producerende Enterobacterales

Sofie Tops-van Kuppevelt, Heiman Wertheim, Roger Brüggemann, Eva Kolwijck

Samenvatting

Urineweginfecties, meestal veroorzaakt door Enterobacterales, zoals *Escherichia coli* en *Klebsiella pneumoniae*, behoren tot de meest voorkomende infecties in de gemeenschap. Ze vormen een belangrijk gezondheidszorgprobleem in zowel de eerste als tweede lijn. De behandeling van patiënten met een urineweginfectie wordt bemoeilijkt door toenemende resistentie van Enterobacterales tegen antibiotica. Extended-spectrum bètalactamasen (ESBL)-producerende bacteriestammen, die zowel resistent zijn tegen penicillines en cefalosporines als tegen trimethoprim/sulfamethoxazol en fluorchinolonen komen steeds vaker voor. Dit beperkt de opties om urineweginfecties in de huisartsenpraktijk en in poliklinische setting oraal te behandelen. Met pivmecillinam wordt een nieuwe orale behandeloptie geïntroduceerd.

Pivmecillinam is een bètalactamantibioticum voor de behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties bij zowel (zwangere) vrouwen als mannen. Een belangrijk voordeel van pivmecillinam is de stabiliteit tegen een grote verscheidenheid aan bètalactamasen (waaronder ESBL en bepaalde carbapenemases). De ervaring met pivmecillinam in Nederland is beperkt en resistentiecijfers uit Nederland ontbreken. In Scandinavische landen, waar veel ervaring is met het middel, wordt weinig resistentie (circa 5 procent) gezien bij Enterobacterales. Bovendien draagt pivmecillinam vanwege het nauwe antimicrobiële spectrum nauwelijks bij aan verdere resistentievorming onder bacteriën. Pivmecillinam wordt momenteel niet vergoed door de Nederlandse zorgverzekeraar en moet door de patiënt zelf worden betaald (€ 17,55 per driedaagse kuur pivmecillinam 3dd 400 mg).

Abstract

Urinary tract infections, usually caused by Enterobacterales such as *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, are among the most common infections in the community. They represent a major health care problem in both primary and secondary care. Extended-spectrum bètalactamasen (ESBL)-producing Enterobacterales, which are resistant to penicillins and cephalosporins as well as to trimethoprim/sulfamethoxazole and fluoroquinolones, are becoming increasingly common, limiting the options for treating urinary tract infections orally in general practice and the outpatient setting. With the availability of pivmecillinam, a new treatment option has been introduced.

Pivmecillinam is a bètalactam antibiotic for the treatment of uncomplicated urinary tract infections in both (pregnant) women and men. An important advantage of pivmecillinam is its stability against a wide variety of bètalactamasen (including ESBL and certain carbapenemases). Experience with pivmecillinam in the Netherlands is limited and Dutch resistance rates are lacking. In Scandinavian countries, where pivmecillinam has been used for years, resistance rates in Enterobacterales are low (approximately 5 per cent).

Radboudumc Nijmegen, afdeling Medische Microbiologie, dr. S.C.M. Tops-van Kuppevelt, arts-microbioloog in opleiding, prof. dr. H.F.L. Wertheim, arts-microbioloog; afdeling Apotheek, prof. dr. R.J.M. Brüggemann, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog. Jeroen Bosch ziekenhuis, afdeling Medische Microbiologie, 's-Hertogenbosch, dr. E. Kolwijck, arts-microbioloog. Correspondentieadres: dr. Sofie Tops-van Kuppevelt (sofie.tops@radboudumc.nl).

Moreover, due to its narrow antimicrobial spectrum, pivmecillinam hardly contributes to the development of antimicrobial resistance among bacteria. Pivmecillinam is currently not reimbursed by Dutch healthcare insurance companies and therefore must be paid by patients themselves (€ 17.55 per 3-day treatment pivmecillinam 400 mg t.i.d).

Wat is pivmecillinam?

Pivmecillinam is een oraal bètalactamantibioticum met een goede activiteit tegen Enterobacterales. Het middel, ook wel bekend onder de merknaam Selexid®, is effectief als behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties bij zowel gezonde (zwangere) vrouwen als mannen. Er is geen centrale Europese registratie voor pivmecillinam, maar het middel wordt per individuele lidstaat geregistreerd. Het is al meer dan 30 jaar een van de meest empirisch gebruikte antibiotica voor de behandeling van cystitis in Scandinavische landen [1]. In Nederland was het middel tot 1991 geregistreerd. Met de opkomst van nieuwere en beter werkzame middelen zoals de fluorchinolonen is het in ongebruik geraakt en van de markt gehaald. Vanwege de toenemende resistentie tegen gangbare middelen ontstond echter ook buiten Scandinavië een hernieuwde vraag naar pivmecillinam. In 2013 werd pivmecillinam opnieuw geïntroduceerd in Frankrijk. Niet veel later werd het door de Franse vereniging voor infectieziekten (SPILF) benoemd als een van de eerstelijnsmiddelen voor de behandeling van cystitis. De afgelopen jaren volgden andere Europese landen zoals Duitsland (2016) en België (2020). In Nederland werd het middel in 2023 opnieuw door de fabrikant op de markt gebracht.

Wat zijn de eigenschappen van pivmecillinam?

Pivmecillinam is een synthetisch penicillinederivaat voor oraal gebruik met op de 6-bèta-plaats van het 6-aminopenicillaanzuur een amidinogroep in tegenstelling tot andere penicillinen die op deze plaats een acylaminogroep hebben. Farmacologische eigenschappen van pivmecillinam zijn terug te vinden in tabel 1. Pivmecillinam-hydrochloride is de prodrug van mecillinam die in het lichaam wordt gehydrolyseerd tot mecillinam, het werkzame antimicrobiële middel. Na orale toediening van 400 mg pivmecillinam worden binnen 1 tot 1,5 uur na dosering piekconcentraties van

Tabel 1. Farmacologische eigenschappen van pivmecillinam

Indicatie	Ongecompliceerde urineweginfecties
Standaarddosering	3dd 400 mg oraal gedurende drie dagen
Biologische beschikbaarheid	60 tot 70 procent
T _{max}	1 tot 1,5 uur
Halfwaardetijd (T½)	Ongeveer 1 uur
Eliminatie	60 tot 70 procent onveranderd in de urine; via gal

ongeveer 3 µg/ml bereikt. De biologische beschikbaarheid van oraal toegediende pivmecillinam is circa 60 tot 70 procent en wordt niet beïnvloed door de tabletten met voedsel in te nemen [2]. Het bacteriologisch effect van mecillinam als bètalactamantibioticum zal bij de behandeling van een ongecompliceerde urineweginfectie naar verwachting afhankelijk zijn van de tijd boven de Minimale Inhiberende Concentratie (MIC). Circa 60 tot 70 procent van de mecillinam die de systemische circulatie bereikt wordt binnen zes uur na toediening onveranderd in de urine uitgescheiden. Dit gebeurt door filtratie en actieve tubulaire secretie in de nieren. Hierdoor worden hoge urineconcentraties van > 200 µg/ml bereikt na orale toediening van één tablet van 400 mg pivmecillinam [2,3]. Dit maakt pivmecillinam op basis van farmacokinetiek in het bijzonder geschikt voor de behandeling van cystitis. In de nier worden 1,4 keer hogere concentraties mecillinam bereikt dan in het serum [4]. Mecillinam wordt ook gedeeltelijk uitgescheiden in de gal, waardoor galconcentraties ontstaan die ongeveer driemaal hoger zijn dan de serumspiegels [5]. De renale excretie van mecillinam is vertraagd bij patiënten met verminderde nierfunctie, maar aanzienlijke accumulatie van het geneesmiddel is onwaarschijnlijk bij de aanbevolen dosering van pivmecillinam voor volwassenen. Aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk [2]. Op basis van de beschikbare literatuur is bij vrouwen van 50 jaar of ouder, zwangeren en mannen mogelijk een langere

behandelduur van pivmecillinam geïndiceerd. De fabrikant doet geen uitspraak over aanpassing van de dosering bij een verminderde nierfunctie én een behandelduur langer dan drie dagen.

Wat is het werkingsspectrum?

Pivmecillinam heeft een nauw antimicrobieel werkingsspectrum. Net als andere bètalactam-antibiotica remt het de synthese van peptidoglycaan in de bacteriële celwand. Mecillinam is werkzaam tegen de meeste Enterobacterales, maar niet tegen *Pseudomonas* species en andere non-fermenters. Lagere gevoeligheidspercentages zijn beschreven voor *Morganella morganii* (34 procent) en *Serratia marcescens* (12 procent), om nog onopgehelderde redenen [6]. In tegenstelling tot andere bètalactam-antibiotica is het nauwelijks werkzaam tegen grampositieve bacteriën en anaerobe bacteriën. Een uitzondering hierop vormt *Staphylococcus saprophyticus*, die in vitro een MIC voor mecillinam heeft van 8 tot 64 mg/l, maar in vivo gevoelig is gebleken (klinische respons 72 procent) door de hoge concentratie mecillinam die de urine bereikt [7].

Vanwege zijn afwijkende chemische structuur is het werkingsspectrum van pivmecillinam anders dan die van andere penicillinderivaten. Hierdoor is het middel redelijk stabiel tegen een grote verscheidenheid aan bètalactamasen, waaronder AmpC-enzymen, ESBL en enkele carbapenemasen (IMI, NDM en OXA-48-like) [6,8,9]. VIM en KPC carbapenemasen hydrolyseren mecillinam [6,8].

Hoe wordt de in-vitrogevoeligheid van pivmecillinam bepaald?

Laboratoriumrichtlijnen en referentiewaarden voor gevoeligheidsbepaling van uropathogenen voor pivmecillinam zijn beschikbaar vanuit het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST). Breekpunten zijn alleen beschikbaar voor *E. coli*, *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Raoultella* spp., *Enterobacter* spp. en *Proteus mirabilis* voor de behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties [10]. Gevoeligheidsbepalingen worden verricht met mecillinam. Pivmecillinam is in vitro niet actief aanzien het de prodrug betreft. De referentie-methode voor het bepalen van de in-vitrogevoeligheid van mecillinam is agardilutie ($S \leq 8$ mg/l en $R > 8$ mg/l) [10]. Een agargradiëntdiffusietest is ook mogelijk ($S \leq 8$ mg/

l en $R > 8$ mg/l). Daarnaast geeft EUCAST zones af voor diskdiffusie met 10 µg mecillinam per disk ($S \geq 15$ mm en $R < 15$ mm). Geïsoleerde kolonies zichtbaar binnen de inhibitiezone rondom het antibioticumschijfje dienen te worden genegeerd.

De kanttekening moet worden geplaatst dat agargradiënt- en diskdiffusie op basis van literatuur duidelijk inferieur zijn aan de referentiemethoden [8,11]. In Scandinavië waar pivmecillinam veel wordt gebruikt, test men met name met de diskdiffusiemethode. In een studie met diskdiffusie (10 µg, Oxoid) werden in 8,5 procent van de isolaten *very major errors* (VME) gezien ten opzichte van de referentiemethode bij 105 moleculair getypeerde Enterobacteralesstammen [8]. In deze collectie waren relatief veel stammen aanwezig die resistent waren voor pivmecillinam. Een andere studie toonde een *categorical agreement* (CA) voor diskdiffusie (Mast Diagnostics) van gemiddeld 90 procent ten opzichte van de referentiemethode voor Enterobacterales. De CA voor *Proteus mirabilis* viel lager uit (84 procent). Een vergelijkbaar patroon werd gezien voor de agargradiëntdiffusietest (bioMérieux) [11].

Is er veel resistentie bij bacteriën tegen pivmecillinam?

Omdat pivmecillinam pas sinds kort in Nederland beschikbaar is, ontbreken resistentiecijfers voor de Nederlandse situatie. In Scandinavië wordt ondanks decennialang groot verbruik slechts beperkt resistentie (ongeveer 5 procent) gezien bij *E. coli* en *Klebsiella* species tegen mecillinam [1,12]. Vergelijkbare cijfers worden gezien in Duitsland [13]. In Frankrijk, waar het middel in 2013 werd geïntroduceerd, is ongeveer 10 procent van de *E. coli*- en *K. pneumoniae*-stammen resistent voor mecillinam [14].

Vanwege zijn smalle gramnegatieve aerobe werkingsspectrum draagt pivmecillinam nauwelijks bij aan verdere ontwikkeling van resistentie bij bacteriën. Het specifieke aangrijpingspunt van mecillinam is het penicillinebindende proteïne 2 (PBP-2) in de gramnegatieve celwand. Hierin onderscheidt mecillinam zich van de andere bètalactamantibiotica, die vooral binden aan PBP-1A, PBP-1B of PBP-3. Door de specifieke werking van pivmecillinam op PBP-2 is er weinig kruisresistentie met andere bètalactamantibiotica. Om dezelfde reden treedt een synergetisch effect op als pivmecillinam gecombineerd wordt met andere bètalactamantibiotica.

Wat is bekend over de behandeling van cystitis met pivmecillinam bij gezonde, niet-zwangere vrouwen?

De eerste klinische onderzoeken naar de werkzaamheid van pivmecillinam werden reeds verricht in de jaren 70 en 80 van de vorige eeuw. Bij vrouwen met cystitis leidde empirische behandeling met pivmecillinam bij 85 procent van de patiënten tot genezing [15-17]. Daarop volgde wijdverbreid gebruik van pivmecillinam in Scandinavische landen, wat heeft geleid tot veel klinische ervaring met het middel. In de afgelopen jaren zijn twee grote, prospectieve, gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische studies verricht naar de rol van pivmecillinam bij de behandeling van acute cystitis bij gezonde, niet-zwangere vrouwen [18,19]. Deze onderzoeken bevestigen de eerdere rapporten en klinische ervaring dat pivmecillinam effectief is voor de behandeling van cystitis en goed wordt verdragen.

Pivmecillinam is even effectief als nitrofurantoïne [19] en trimethoprim/sulfamethoxazol [20] voor de behandeling van cystitis. Norfloxacin toont in vergelijking met pivmecillinam betere bacteriologische (respectievelijk 91 en 75 procent) en klinische genezings-cijfers (respectievelijk 88 en 82 procent) [18]. Momenteel wordt een gerandomiseerde trial (NCT04959331) verricht waarin de klinische en bacteriologische genezingspercentages van pivmecillinam, fosfomycine en nitrofurantoïne voor de behandeling van cystitis bij gezonde, niet-zwangere vrouwen worden vergeleken [21]. De bijsluiter van pivmecillinam vermeldt een dosering van 3dd 400 mg gedurende drie dagen. Een behandelduur van 3dd 400 mg gedurende vijf dagen bij vrouwen van 50 jaar of ouder is mogelijk geassocieerd met minder therapiefalen dan een behandelduur van drie dagen [22].

Wat is bekend over cystitisbehandeling met pivmecillinam bij zwangeren?

Pivmecillinam is in Scandinavië het meest voorgeschreven antibioticum aan zwangeren met een cystitis. Een groot aantal gegevens bij zwangere vrouwen (meer dan 1000 zwangerschapsresultaten) geeft geen misvorming of foetale/neonatale toxiciteit van pivmecillinam/mecillinam aan. Pivmecillinam kan, indien klinisch noodzakelijk, tijdens de zwangerschap

en borstvoedingsperiode worden gebruikt. Mecillinam is in lage concentratie aangetoond in de foetus, moedermelk en vruchtwater [3].

De effectiviteit van pivmecillinam bij zwangeren is aangetoond in klinische studies en vergelijkbaar met die bij gezonde, niet-zwangere vrouwen [16]. De optimale behandelduur van pivmecillinam voor cystitis bij zwangeren is onzeker en varieert tussen verschillende richtlijnen. Er zijn aanwijzingen dat een behandelduur van vijf dagen bij zwangeren gepaard gaat met minder therapiefalen dan een behandelduur van drie dagen [22]. Het beschikbare bewijs is echter onvoldoende om met zekerheid aanbevelingen te doen over de meest adequate behandelduur. Een aandachtspunt is dat gebruik van pivmecillinam kort voor de bevalling foutpositieve resultaten voor isovaleriaanacidemie kan geven, een van de stofwisselingsziekten waarop wordt gescreend bij de hielproef [2].

Wat is bekend over cystitisbehandeling met pivmecillinam bij mannen?

Het gebruik van pivmecillinam bij mannen beperkt zich in de internationale richtlijnen tot de behandeling van urineweginfecties zonder tekenen van weefselinvasie. Farmacokinetisch onderzoek bij honden suggereert dat pivmecillinam gebruikt zou kunnen worden bij de behandeling van bacteriële prostatitis, maar dit is (nog) niet bewezen in klinische humane studies [23,24].

Er zijn geen gerandomiseerde klinische studies beschikbaar waarin de behandeling van cystitis bij mannen is vergeleken. Een Zweeds retrospectief onderzoek toonde vergelijkbare klinische uitkomstmaten voor mannen met een cystitis die behandeld werden met pivmecillinam (n = 5234), nitrofurantoïne (n = 3223) of trimethoprim (n = 920) [20]. Wel geeft pivmecillinam, vergelijkbaar met nitrofurantoïne, mogelijk een iets hoger risico op een recidief van cystitis dan trimethoprim [25-27]. Progressie naar een gecompliceerde urineweginfectie of sepsis trad echter niet vaker op [25]. Met betrekking tot de behandelduur van pivmecillinam lijkt op basis van retrospectieve data een dosering van 400 mg 3dd gedurende vijf dagen bij mannen superieur aan een behandelduur van drie dagen, terwijl een behandelduur van zeven dagen geen significant betere klinische uitkomst leek te geven [22]. Dit zou idealiter bevestigd moeten worden in prospectief onderzoek. Sommige richtlijnen adviseren

momenteel een behandelduur van zeven dagen in een dosering 3dd 200 mg [28].

Kan pivmecillinam ook gebruikt worden voor gecompliceerde urineweginfecties?

In Denemarken en Noorwegen wordt pivmecillinam sinds enkele jaren ook gebruikt voor de behandeling van pyelonefritis zonder tekenen van sepsis. Er zijn enkele studies verricht naar het gebruik van pivmecillinam bij een geselecteerde groep patiënten met pyelonefritis of als orale step-downtherapie bij de behandeling van patiënten met *E. coli*-bacteriëmie vanuit een gecompliceerde urineweginfectie [29,30]. Uit de studie van Hansen et al. bleek dat 88 procent van de patiënten die na een *E.coli*-bacteriëmie pivmecillinam kregen als orale step-downtherapie, hiermee adequaat werd uitbehandeld [30]. Er zijn echter nog geen gerandomiseerde studies beschikbaar om een betrouwbare uitspraak te doen over de effectiviteit van pivmecillinam voor deze indicaties.

Wat zijn de bijwerkingen van pivmecillinam?

Pivmecillinam wordt goed verdragen en heeft een gunstig bijwerkingenprofiel. De meest gerapporteerde bijwerkingen zijn misselijkheid, diarree en vulvovaginale schimmelinfectie (1 per 10 tot 100 patiënten). Andere gastro-intestinale klachten komen soms voor (1 per 100 tot 1000 patiënten) bij gebruik van pivmecillinam. De tabletten moeten ten minste met een half glas vloeistof worden ingenomen vanwege het risico op oesofagus-ulcera. Pseudomembraneuze colitis veroorzaakt door *Clostridioides difficile* kan voorkomen. Hiermee moet rekening worden gehouden in geval van diarree na gebruik van pivmecillinam. Daarnaast kunnen hoofdpijn, duizeligheid, huiduitslag, trombocytopenie en een afwijkende leverfunctie voorkomen bij pivmecillinamgebruik (1 per 100 tot 1000 patiënten). Anafylactische reacties zijn gemeld [2].

Wat zijn de contra-indicaties voor pivmecillinam?

Een belangrijke contra-indicatie voor pivmecillinam is overgevoeligheid voor bètalactamantibiotica. Pivmecillinam dient met voorzichtigheid gedurende een langdurige of regelmatige herhaalde behandeling

te worden gebruikt in verband een risico op carnitinedepletie. Symptomen van carnitinedepletie omvatten spierpijn, vermoeidheid en verwardheid. Omwille van een toegenomen risico op carnitinedepletie moet gelijktijdige behandeling met valproïnezuur of valproaat eveneens worden vermeden. Ook dient het niet te worden gebruikt door patiënten die lijden aan porfyrie, aangezien pivmecillinam in verband is gebracht met acute aanvallen van porfyrie. Pivmecillinam is ook gecontra-indiceerd bij patiënten met een verminderde passage via de slokdarm [2].

Wat zijn de kosten van pivmecillinam?

Voor pivmecillinam is een Nederlandse handelsvergunning beschikbaar. Het middel is op de Nederlandse markt aanwezig; een importvergunning is dan ook niet nodig. Volgens de website www.medicijnkosten.nl bedragen de kosten voor de behandeling van acute cystitis met een driedaagse kuur pivmecillinam € 17,55 (€ 1,95 per 400 mg tablet). Ter vergelijking: een kuur nitrofurantoïne kost € 3,10; een kuur fosfomycine € 2,49 en een kuur trimethoprim € 1,02. Pivmecillinam wordt momenteel niet vergoed door de Nederlandse zorgverzekeraar. In tegenstelling tot andere therapieën zal de patiënt of ziekenhuisafdeling de kosten voor behandeling dus zelf moeten dragen.

Wat is de plaatsbepaling van pivmecillinam in Nederland?

De plaatsbepaling van pivmecillinam is nog onduidelijk. In geval van resistentie of andere bezwaren voor de antibiotica die momenteel worden geadviseerd zou pivmecillinam een goede orale optie kunnen zijn voor de behandeling van cystitis bij (zwangere) vrouwen en mannen. De NHG-standaard Urineweginfecties wordt momenteel herzien. Hierbij wordt de plaatsbepaling van pivmecillinam meegenomen.

Referenties

1. Frimodt-Møller N, Simonsen GS, Larsen AR, Kahlmeter G. Pivmecillinam, the paradigm of an antibiotic with low resistance rates in *Escherichia coli* urine isolates despite high consumption. *J Antimicrob Chemother.* 2022;78(1):289-95.
2. College ter beoordeling van geneesmiddelen. Geneesmiddelen informatiebank: Samenvatting van productkenmerken (SmPc) pivmecillinam. Laatste herziening 16 februari 2024. Geraadpleegd 21 oktober 2024. https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h113967_smpc.pdf.

3. Roholt K, Nielsen B, Kristensen. Pharmacokinetic studies with mecillinam and pivmecillinam. *Chemotherapy*. 1975;21(3-4):146-66.
4. Ostri P, Frimodt-Møller C. Concentrations of mecillinam and ampicillin determined in serum and renal tissue: a single-dose pharmacokinetic study in patients undergoing nephrectomy. *Curr Med Res Opin*. 1986;10(2):117-21.
5. Hares MM, Hegarty A, Tomkyns J, Burdon DW, Keighley MR. A study of the biliary excretion of mecillinam in patients with biliary disease. *J Antimicrob Chemother*. 1982;9(3):217-22.
6. Emeraud C, Godmer A, Girlich D, et al. Activity of mecillinam against carbapenem-resistant Enterobacterales. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77(10):2835-9.
7. Jansåker F, Bollestad M, Vik I, et al. Pivmecillinam for Uncomplicated Lower Urinary Tract Infections Caused by Staphylococcus saprophyticus-Cumulative Observational Data from Four Recent Clinical Studies. *Antibiotics (Basel)*. 2019; 8(2):57.
8. Fuchs F, Ahmadzade A, Plambeck L, Wille T, Hamprecht A. Susceptibility of Clinical Enterobacterales Isolates With Common and Rare Carbapenemases to Mecillinam. *Front Microbiol*. 2020;11:627267.
9. Bollestad M, Grude N, Solhaug S, et al. Clinical and bacteriological efficacy of pivmecillinam treatment for uncomplicated urinary tract infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli*: a prospective, multicentre, observational cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(9):2503-9.
10. European Committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST). Clinical breakpoint, version 14, 1 januari 2014. Geraadpleegd 21 oktober 2024. https://www.eucast.org/clinical_breakpoints
11. Massip C, Feletti L, Chagneau CV, et al. Evaluation of several routine methods for fosfomycin and mecillinam susceptibility testing of Enterobacterales urine isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2024;79(10):2645-52. doi:
12. Kornfält Isberg H, Melander E, Hedin K, Mölstad S, Beckman A. Uncomplicated urinary tract infections in Swedish primary care; etiology, resistance and treatment. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):155.
13. Kresken M, Pfeifer Y, Wagenlehner F, Werner G, Wohlfarth E. Resistance to Mecillinam and Nine Other Antibiotics for Oral Use in *Escherichia coli* Isolated from Urine Specimens of Primary Care Patients in Germany, 2019/20. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(6):751.
14. Farfour E, Dortet L, Guillard T, et al. Antimicrobial Resistance in Enterobacterales Recovered from Urinary Tract Infections in France. *Pathogens*. 2022;11(3):356.
15. Brumfitt W, Franklin I, Hamilton-Miller J, Anderson F. Comparison of pivmecillinam and cephadrine in bacteriuria in pregnancy and in acute urinary tract infection. *Scand J Infect Dis*. 1979;11(4):275-9.
16. Wise R, Reeves DS, Symonds JM, Wilkinson PJ. A clinical investigation of pivmecillinam. A novel beta-lactam antibiotic in the treatment of urinary tract infections. *Chemotherapy*. 1976;22(5):335-9.
17. Clarke PD, Geddes AM, McGhie D, Wall JC. Pivmecillinam in urinary tract infections: a correlation of urinary bactericidal activity with clinical efficacy. *J Antimicrob Chemother*. 1977;3(2):169-73.
18. Nicolle LE, Madsen KS, Debeeck GO, et al. Three days of pivmecillinam or norfloxacin for treatment of acute uncomplicated urinary infection in women. *Scand J Infect Dis*. 2002;34(7):487-92.
19. Jansåker F, Boel JB, Thønnings S, et al. Pivmecillinam compared to other antimicrobials for community-acquired urinary tract infections with *Escherichia coli*, ESBL-producing or not - a retrospective cohort study. *Infect Drug Resist*. 2019;12:1691-702.
20. Guttman D. A comparison of pivmecillinam and cotrimoxazole in the treatment of simple cystitis in general practice. *J Antimicrob Chemother*. 1977;3 Suppl B:137-40.
21. Garcia-Sangenís A, Morros R, Aguilar-Sánchez M, et al. SCOUT Study Group. Clinical effectiveness and bacteriological eradication of three different Short-Course antibiotic regimens and single-dose fosfomycin for uncomplicated lower Urinary Tract infections in adult women (SCOUT study): study protocol for a randomised clinical trial. *BMJ Open*. 2021;11(11):e055898.
22. Boel JB, Jansåker F, Hertz FB, et al. Treatment duration of pivmecillinam in men, non-pregnant and pregnant women for community-acquired urinary tract infections caused by *Escherichia coli*: a retrospective Danish cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(9):2767-73.
23. Nielsen OS, Frimodt-Møller N, Maigaard S, Hoyme U, Baumüller A, Madsen PO. Penicillanic acid derivatives in the canine prostate. *Prostate*. 1980;1(1):79-85.
24. Soudais B, Ribeaucoup F, Schuers M. Guidelines for the management of male urinary tract infections in primary care: a lack of international consensus-a systematic review of the literature. *Fam Pract*. 2023;40(1):152-75.
25. Kornfält Isberg H, Hedin K, Melander E, et al. Different antibiotic regimes in men diagnosed with lower urinary tract infection - a retrospective register-based study. *Scand J Prim Health Care*. 2020;38(3):291-9.
26. Montelin H, Forsman KJ, Tängdén T. Retrospective evaluation of nitrofurantoin and pivmecillinam for the treatment of lower urinary tract infections in men. *PLoS One*. 2019;14(1):e0211098.
27. Skow MAH, Vik I, Høye S. Antibiotic switch after treatment with UTI antibiotics in male patients. *Infect Dis (Lond)*. 2020;52(6):405-12.
28. Swedish medical product agency. Läkemedel vid urinvägsinfektioner (UVI) - behandlings-rekommendation. Latste herziening 5 maart 2019. Geraadpleegd 25 februari 2025. <https://www.netdokterpro.se/assets/Uploads/behandlingsrekommandation-urinvagsinfektion.pdf>
29. Jansåker F, Frimodt-Møller N, Benfield TL, Knudsen JD. Mecillinam for the treatment of acute pyelonephritis and bacteremia caused by Enterobacteriaceae: a literature review. *Infect Drug Resist*. 2018;24;11:761-71.
30. Hansen BA, Grude N, Lindbæk M, Stenstad T. The efficacy of pivmecillinam in oral step-down treatment in hospitalised patients with *E. coli* bacteremic urinary tract infection; a single-arm, uncontrolled treatment study. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):478.