

Antibiotikabehandling af infektion med carbapenemase-producerende *Enterobacteriaceae* (CPE)

Udarbejdet af: Ulrik Stenz Justesen, Mikala Wang, Barbara Holzknacht, Jurgita Samulioniené, Dennis Schrøder Hansen.

Der findes ingen evidensbaserede retningslinjer for behandlinger af infektioner med carbapenemase-producerende *Enterobacteriaceae* (CPE) med OXA-48 og NDM. Data i litteraturen angår først og fremmest infektioner med KPC producerende *Klebsiella pneumoniae* (1). Der findes behandlingsresultater for et meget lille antal patienter med infektioner med OXA-48 producerende bakterier (2-4). Der findes ligeledes data fra meget få patienter, som er behandlet med fluorquinoloner, formentlig grundet resistens.

Det er derfor vanskeligt at udtale sig om behandling, når det gælder

- 1) OXA-48, herunder behandling med cefalosporin,
- 2) NDM og
- 3) behovet for kombinationsbehandling med et carbapenem, hvis isolatet er fuldt følsomt for fluorquinolon
- 4) andre arter end *Klebsiella pneumoniae* (der er en rimelig formodning om, at andre enterobakterie-arter ikke er mere vanskelige at behandle)

Som udgangspunkt anbefales der kombinationsbehandling med carbapenem, hvis isolatet er intermedieært følsomt i henhold til EUCAST (meropenem eller imipenem MIC \leq 8 mg/L: eventuelt op til meropenem MIC \leq 16 mg/L) (1-4). Der er data for mange forskellige foci og det anføres i litteraturen, at kombinationsbehandling synes at være det mest effektive ved alle typer af infektioner. Der findes endnu ikke kontrollerede randomiserede studier, der understøtter effekten af kombinationsbehandling ved infektion med CPE.

Som første valg anbefales, hvis der er in vitro følsomhed for de anførte antibiotika udover carbapenem:

Carbapenem + aminoglykosid

Alternativt:

Carbapenem + colistin

Afhængig af følsomhedsbestemmelse og fokus eventuelt 3- og 4-stofs kombinationer med nedenstående stoffer. Ved infektion med panresistente isolater er der kasuistisk beskrevet effekt af behandling med 2 carbapenemer.

Doseringskema

Antibiotikum	Normaldosering (iv)	Dosering til behandling af CPE-infektioner (iv)	Vigtigste bivirkninger	Kommentar
Meropenem	1g x 3	2 g x 3		Gives evt. som forlænget infusion over 4 timer for at maksimere t/MIC.
Imipenem		1 g x 4		Gives evt. som forlænget infusion over 4 timer for at maksimere t/MIC.
Ceftazidim/ avibactam		2000 mg/500 mg x 3		Hæmmer ikke MBL-producerende bakterier. Infusion over 2 timer.
Gentamicin	5mg/kg x 1	7-10 mg/kg x 1	Oto/nefrotoxicitet	Kan også administreres intratekalt.
Tobramycin	5mg/kg x 1	7-10 mg/kg x 1	Oto/nefrotoxicitet	Kan også administreres som inhalation.
Amikacin		15-20 mg/kg x 1	Oto/nefrotoxicitet	
Colistin		Loading dose 9 MIE x 1, så 4,5 MIE x 2 eller 3 MIE x 3 (dosis kan øges til 12 MIE)	Nefro/neurotoxicitet	Dosisjustering ved nyreinsufficiens og dialyse, se tabel nedenfor (5,6). Kan også administreres som inhalation og intratekalt (7,8). Monoterapi bør undgås som følge af risiko for resistensudvikling.
Tigecycline	Loading dose 100 mg x 1, så 50 mg x 2	Loading dose 200 mg x 1, så 100 mg x 2 (off label)	Gastrointestinale bivirkninger, forhøjede leverenzymmer, pankreatitis	Monoterapi bør undgås som følge af risiko for resistensudvikling. Ikke til urinvejsinfektion.
Fosfomycin		4 g x 4 Kan øges til 6 g x 4 ved livstruende infektioner, herunder meningitis	Lav bivirkningsprofil. Hypokaliæmi	Ikke indregistreret i Danmark, men kan skaffes ved særtilladelse Monoterapi bør undgås som følge af risiko for resistensudvikling.
Rifampicin		600 mg x 3		Kun kasuistisk beskrevet effekt. Monoterapi bør undgås af som følge af risiko for resistensudvikling.

Colistin dosering ved nyreinsufficiens - fra Produktresumé (5):

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er nødvendig ved nedsat nyrefunktion, men der foreligger kun meget begrænsede farmakokinetiske data fra patienter med nedsat nyrefunktion.

Følgende dosisjusteringer er vejledende forslag.

Det anbefales, at dosis reduceres hos patienter med kreatininclearance < 50 mL/min:
Det anbefales, at døgndosis fordeles på 2 doser.

Kreatininclearance (mL/min)	Døgndosis
< 50-30	5,5-7,5 MIE
< 30-10	4,5-5,5 MIE
< 10	3,5 MIE

MIE = millioner IE

Hæmodialyse og kontinuerlig hæmo(dia)filtrering:

Colistin ser ud til at kunne dialyseres ved traditionel hæmodialyse og kontinuerlig venovenøs hæmo(dia)filtrering (CVVHF, CVVHDF). Der er yderst begrænsede data fra populations-farmakokinetiske studier fra et meget lille antal patienter i nyreerstatningsbehandling. Der kan ikke gives faste dosis anbefalinger. Følgerne regimer bør overvejes:

Hæmodialyse:

Ikke-HD-dage: 2,25 MIE/døgn (2,2-2,3 MIE/døgn).

HD-dage: 3 MIE/døgn på hæmodialysedage, givet efter HD-sessionen.

Det anbefales, at døgndosis fordeles på 2 doser.

CVVHF/ CVVHDF:

Som hos patienter med normal nyrefunktion. Det anbefales, at døgndosis fordeles på 3 doser.

Referencer

1. Tumbarello M et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:2133-43.
2. Tzouveleki et al. Treating infections caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:862-72.
3. Yamamoto M et al. Treatment for infections with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: what options do we still have? *Crit Care.* 2014;18:229.
4. Morrill HJ et al. Treatment Options for Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections. *Open Forum Infect Dis.* 2015;2.
5. Lægemedelstyrelsens produktresumé (9. september 2016):
<http://www.produktresume.dk/docushare/dsweb/Get/Document-31750/Colistimethatnatrium+Xellia,+pulver+til+injektions-+og+infusionsv%C3%A6ske,+opl%C3%B8sning+1+million+IE.docx>.
6. Garonzik SM et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:3284-94.
7. Imberti R et al. Pharmacokinetics of colistin in cerebrospinal fluid after intraventricular administration of colistin methanesulfonate. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:4416-21.
8. Fotakopoulos G et al. Outcomes in meningitis/ventriculitis treated with intravenous or intraventricular plus intravenous colistin. *Acta Neurochir.* 2016;158:603–61