

# Antibiotikabehandling af infektion med carbapenemase-producerende *Enterobacterales* (CPE)

Udarbejdet af: Ulrik Stenz Justesen<sup>1</sup>, Mikala Wang<sup>2</sup>, Barbara Holznecht<sup>3</sup>, Jurgita Samulioniené<sup>4</sup>, Dennis Schrøder Hansen<sup>3</sup>.

Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, <sup>1</sup>Odense Universitetshospital, <sup>2</sup>Aarhus Universitetshospital, <sup>3</sup>Herlev og Gentofte Hospital og <sup>4</sup>Aalborg Universitetshospital

Der findes ingen evidensbaserede retningslinjer baseret på randomiserede forsøg for behandling af infektioner med carbapenemase-producerende *Enterobacterales* (CPE) med OXA-48 "like" 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 (2-6). 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)

Der er data for mange forskellige foci og det anføres i litteraturen, at kombinationsbehandling synes at være det mest effektive ved såkaldte infektioner med høj mortalitetsrisiko (high-risk patients), såsom septisk shock og pneumoni (6). Der findes dog endnu ikke kontrollerede randomiserede studier, der understøtter effekten af kombinationsbehandling ved infektion med CPE. Monoterapi kan formentlig anvendes ved infektioner med lav mortalitetsrisiko.

**Tabel 1. Kombinationsbehandling af CPE infektioner med høj mortalitetsrisiko**

<b>Isolat følsomt eller intermediært følsomt for betalaktam:</b>	
Backbone:	Ceftazidim-avibactam eller meropenem (ved MIC ≤ 8 mg/L), alternativt ceftazidim eller aztreonam. Meropenem med MIC ≤ 16 mg/L, hvilket er resistent, anføres af nogle som en mulighed.
Kombiner med:	Colistin, aminoglykosid, tigecyclin eller fosfomycin (hvis isolatet er intermediært følsomt til backbone antibiotikum, overvej at bruge 2 af disse)
<b>Isolat resistent overfor alle betalaktam:</b>	
Backbone:	Colistin
Kombiner med:	Tigecyclin, aminoglykosid (øget risiko for nefrotoxicitet) eller fosfomycin
<b>Isolat resistent overfor alle betalaktam og colistin</b>	
Backbone:	Tigecyclin eller aminoglykosid
Kombiner med:	Tigecyclin, aminoglykosid eller fosfomycin
<b>Isolat panresistent eller kun følsomt for et antibiotikum</b>	
Backbone:	Ertapenem og meropenem eller Ceftazidim-avibactam og aztreonam (ved MBL-producerende isolat)
Kombiner med:	Eventuelt aktivt antibiotikum og overvej <i>in vitro</i> synergi test

Modificeret efter Tabel 3 i reference 6.

**Tabel 2. Doseringskema**

Antibiotikum	Normaldosering (iv)	Dosering til behandling af CPE infektioner (iv)	Vigtigste bivirkninger	Kommentar(er)
Meropenem	1 g 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.
Aztreonam	1 g x 3	2 g x 3		Ikke indregistreret i Danmark til iv brug, men kan skaffes ved særtilladelse. Aktivt overfor MBL-producerende bakterier, hvis de ikke samtidig har ESBL eller AmpC.
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 (7,8). Kan også administreres som inhalation og intratekalt (9,10). Monoterapi bør undgås som følge af risiko for resistensudvikling.
Tigecyclin	Loading dose 100 mg, så 50 mg x 2	Loading dose 200 mg, så 100 mg x 2 (off label)	Gastrointestinale bivirkninger, forhøjede leverenzymmer, pankreatitis. Risiko for nedsat fibrinogen niveau, især ved højdosis behandling (11)	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	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.

**Tabel 3. Dosering af antibiotika til inhalation**

Antibiotikum	Dosering	Kommentar(er)
Aztreonam	75 mg x 3	
Colistin	2 MIE x 2 125 mg x 2 (pulver)	Til inhalation bruges enten Promixin pulver til inhalation opløst i sterilt vand eller Colobreathe Turbospin pulverinhalator
Tobramycin	300 mg x 2 (inhalation) 112 mg x 2 (pulver)	Inhalation gives enten som væske eller pulverinhalator (Podhaler)

**Colistin dosering ved nyreinsufficiens - fra Produktresumé (7):**

*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 dosisbefalinger. 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. Tzouveleakis 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. Hawkey PM et al. Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(suppl\_3):iii2-iii78.
6. Rodríguez-Baño J et al. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31:e00079-17.
7. Lægemedelstyrelsens produktresumé (14. august 2018): <http://www.produktresume.dk>
8. 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.
9. Imberti R et al. Pharmacokinetics of colistin in cerebrospinal fluid after intraventricular administration of colistin methanesulfonate. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:4416-21.
10. Fotakopoulos G et al. Outcomes in meningitis/ventriculitis treated with intravenous or intraventricular plus intravenous colistin. *Acta Neurochir.* 2016;158:603-61.
11. Zhang Q et al. Tigecycline treatment causes a decrease in fibrinogen levels. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:1650-5.