

Antibiotikabehandling af infektion med carbapenemase-producerende organismer (CPO)

Vejledning udarbejdet af en arbejdsgruppe under Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi

Forfattere i alfabetisk rækkefølge: Magnus Glindvad Ahlström¹, Katrine Hartung Hansen², Frederik Boetius Hertz³, Dennis Back Holmgaard⁴, Barbara Holzkecht¹, Ulrik Stenz Justesen⁵, Jurgita Samulionienė⁶ og Mikala Wang⁷

Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, ¹Herlev og Gentofte Hospital, ²Amager og Hvidovre Hospital, ³Rigshospitalet, ⁴Region Sjælland, ⁵Odense Universitetshospital, ⁶Aalborg Universitetshospital og ⁷Aarhus Universitetshospital

Kontakt: barbara.juliane.holzkecht@regionh.dk

Baggrund

Carbapenemer er de mest bredspektrede β -laktamantibiotika og resistens overfor carbapenemer er derfor særdeles kritisk. Begrebet Carbapenemase-producerende organismer (CPO) dækker over: Carbapenemase-producerende *Enterobacterales* (CPE), *Pseudomonas aeruginosa* og *Acinetobacter baumannii*. I Danmark har forekomsten af CPO siden de første rejserelaterede tilfælde i 2009 været stigende med et stigende antal af ikke-rejserelaterede tilfælde og langvarige hospitalsudbrud (1). I 2018 udgav Sundhedsstyrelsen en vejledning om forebyggelse af spredning af CPO (2) og samtidig blev fund af CPE anmeldelsespligtig (3). De danske klinisk mikrobiologiske afdelinger udfører lokal diagnostik til karakterisering af carbapenemase vha. lateral-flow-tests, PCR og/eller fænotypisk karakterisering og sender CPO-isolater til referencelaboratoriet på Statens Serum Institut til overvågning vha. helgenomsekventering.

Der findes mange forskellige carbapenemaser. Et overblik over de hyppigste, samt inhibitorer er angivet i tabel 1. I Danmark tilhører langt de fleste carbapenemaser i *Enterobacterales* oxacillinase (OXA)-48 like enzymer og New Delhi Metallo- β -laktamase (NDM). I *P. aeruginosa* er carbapenemaser sjældne, men der forekommer metallo- β -laktamaser (Verona Integron-encoded Metallo- β -laktamase (VIM) og NDM). I *Acinetobacter baumannii* findes der overvejende oxacillinase (OXA-23). Den samme bakterie kan producere flere forskellige carbapenemaser.

Tabel 1: Overblik over de hyppigste carbapenemasetyper: virkningsmekanismer og inhibitorer

Carbapenemase	Ambler klasse	Inhibitorer til diagnostisk brug	Inhibitorer til terapeutisk brug
<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase (KPC)	A	Borsyre	Avibactam, relebactam, vaborbactam
Metallo- β -laktamaser: – New Delhi metallo- β -laktamase (NDM) – Verona Integron-encoded Metallo- β -laktamase (VIM) – Imipenemase (IMP)	B	Dipikolinsyre, EDTA	Ingen
Oxacillinaser: OXA-48 og OXA-48-like	D	Ingen	Avibactam
OXA-23	D	Ingen	Ingen

Formålet med denne vejledning er at give anbefalinger til den antibiotiske behandling af infektioner med CPO som kan være vanskelig. Vejledningen erstatter den tidligere vejledning "Antibiotikabehandling af infektion med carbapenemase-producerende *Enterobacterales* (CPE)", version 2.0 fra september 2018 (4). Den tager udgangspunkt i antibiotika som er indregistreret i Danmark eller som anses som essentielle i behandlingen af de hyppigst forekommende carbapenemaser i Danmark. Vejledningen læner sig op ad nylige internationale kliniske retningslinjer (5,6,7) som opsummerer den foreliggende evidens.

Anbefalinger

Den anbefalede behandling er forskellig for de forskellige infektionstyper/foci, bakteriearter og carbapenemasetyper og er afhængig af den fænotypiske følsomhedsbestemmelse. Behandling af infektioner med CPO er en specialistopgave og varetages i samråd med en klinisk mikrobiologisk speciallæge.

1. Anbefalinger til målrettet antibiotisk behandling af infektioner med carbapenemase-producerende *Enterobacterales* (CPE)

Tabel 2. Målrettet antibiotisk behandling af infektioner med CPE, forudsat *in vitro* følsomhed

<p><u>Alvorlig infektion med</u> OXA-48 like-producerende isolat</p>	<p>Ceftazidim-avibactam i.v.[§] 2. valg: Cefiderocol i.v.*[§] eller Meropenem i.v. (hvis MIC ≤8 og andre stoffer ikke er tilgængelige eller i tilfælde af resistens), i kombination med andet aktiv agens</p>
<p>Metallo-β-laktamase-producerende isolat (fx NDM)</p>	<p>Ceftazidim-avibactam i.v. kombineret med aztreonam* i.v.^{‡§} eller Cefiderocol i.v.*[§]</p>
<p>KPC-producerende isolat</p>	<p>Ceftazidim-avibactam i.v.[§] 2. valg: Cefiderocol i.v.*[§] eller Meropenem-vaborbactam i.v.^{§§}</p>
<p>Isolat resistent overfor alle β-laktamantibiotika (inkl. β-laktamase inhibitor kombinationer) eller ovenstående stoffer er ikke tilgængelige eller kan ikke bruges fx pga. allergi</p>	<p>Ciprofloxacin i.v./p.o., trimethoprim-sulfamethoxazol i.v./p.o., aminoglykosid i.v.^{#^}, colistin i.v.[^], fosfomycin i.v.[^], og/eller tigecyclin i.v.[^]</p>
<p><u>Ikke-alvorlig infektion med fokus i urinveje</u></p>	<p>Nitrofurantoin p.o., pivmecillinam p.o., trimethoprim p.o., trimethoprim-sulfamethoxazol p.o., ciprofloxacin p.o., fosfomycin tromethamine p.o. (kun <i>E. coli</i>), evt. aminoglykosid i.v. monoterapi[#]</p>

[§] Som udgangspunkt i monoterapi. Ud fra et forsigtighedsprincip kan kombinationsbehandling med andet aktiv stof overvejes for at undgå resistensudvikling.

[‡] Ceftazidim-avibactam i.v. kombineret med aztreonam i.v. opfattes som monoterapi.

* Ikke indregistreret i Danmark.

[§] Ikke indregistreret i Danmark. Evt. at foretrække for KPC pga. mindre resistensudvikling eller ved cefalosporin-allergi.

[#] Gentamicin, tobramycin eller amikacin. Gentamicin- og tobramycin-resistente isolater kan være følsomme for amikacin.

[^] Hvis isolatet kun er følsomt for fosfomycin, aminoglykosid, tigecyclin og/eller colistin, anbefales kombinationsterapi med to aktive stoffer fra to stofgrupper, hvor kombinationen af aminoglykosid og colistin bør undgås pga. nefrotoksicitet. For infektioner med fokus i urinveje foretrækkes aminoglykosider, colistin og fosfomycin fremfor tigecyclin. Tigecyclin foretrækkes til infektioner med abdominalt fokus, men ikke til bakteriæmi eller pneumoni.

2. Anbefalinger til målrettet antibiotisk behandling af infektioner med carbapenemase-producerende *P. aeruginosa*

De fleste carbapenem-resistente *P. aeruginosa* producerer ikke en carbapenemase, men er resistente på baggrund af porintab, efflukspumper og produktion af AmpC.

De fleste CPO *P. aeruginosa* producerer metallo- β -laktamaser og især alvorlige infektioner uden for urinvejene er meget vanskelige at behandle. Disse isolater forventes resistente overfor alle β -laktamantibiotika udover cefiderocol*, for hvilket der foreligger meget begrænset klinisk erfaring. Ellers baseres behandlingen på andre *Pseudomonas*-aktive stofklasser: ciprofloxacin, aminoglykosider (tobramycin, amikacin eller evt. gentamicin) eller colistin, forudsat *in vitro* følsomhed. Fosfomycin er også blevet brugt, men der findes ingen kliniske brydepunkter.

Tabel 3. Målrettet antibiotisk behandling af infektioner med carbapenemase-producerende *P. aeruginosa* forudsat *in vitro* følsomhed[§]

Infektion med	
Metallo- β -laktamase producerende isolat	Ciprofloxacin p.o./i.v., aminoglykosider (tobramycin, amikacin eller evt. gentamicin) i.v. eller colistin i.v. eller Cefiderocol i.v.*
KPC-producerende isolat [#]	Ceftazidim-avibactam i.v. 2. valg: Meropenem-vaborbactam i.v.* eller Cefiderocol i.v.*

[§] Der er ingen anbefalinger i internationale retningslinjer om kombinationsbehandling, såfremt der bruges β -laktamantibiotika. Dette kan overvejes med hensyn til fokus og alvorligheden af infektionen. For ikke- β -laktamantibiotika anbefales i Danmark som udgangspunkt kombinationsbehandling.

* Ikke indregistreret i Danmark

[#] Sjældent, men findes i Sydamerika

3. Anbefalinger til målrettet antibiotisk behandling af infektioner med carbapenemase-producerende *A. baumannii*

De fleste CPO *A. baumannii* isolater diagnosticeret i Danmark producerer carbapenemase OXA-23 som ikke hæmmes af β -laktamasehæmmere. Disse isolater er resistente overfor alle β -laktamantibiotika bortset fra cefiderocol*.

De europæiske retningslinjer udtrykker forbehold overfor behandling af carbapenem-resistente *A. baumannii* med cefiderocol, men behandlingsalternativer kan være meget begrænsede. For alvorlige infektioner anbefales kombinationsbehandling. Andre aktive stoffer kan være ciprofloxacin, aminoglykosider (gentamicin, tobramycin, amikacin), tigecyclin, trimethoprim-sulfamethoxazol og/eller colistin. For infektioner med fokus i urinveje foretrækkes aminoglykosider og colistin fremfor tigecyclin. Tigecyclin foretrækkes til infektioner med abdominalt fokus, men ikke til bakteriæmi eller pneumoni.

I de internationale retningslinjer (5,7) bliver ampicillin-sulbactam nævnt som behandlingsmulighed. Da de fleste CPO *A. baumannii* i Danmark er OXA-23-producerende og derfor ikke forventes følsom for ampicillin-sulbactam, anses dette sjældent relevant i dansk sammenhæng.

*Ikke indregistreret i Danmark

4. Doseringer

Tabel 4: Doseringsskema til i.v. behandling af alvorlige CPO-infektioner

Antibiotikum	Standarddosering (i.v.)	Dosering til behandling af alvorlige CPO-infektioner (i.v.)	Vigtigste bivirkninger	Kommentar
Cefalosporiner				
Ceftazidim-avibactam [§]	2/0,5 g x 3	2/0,5 g x 3		Infusion over 2 timer
Cefiderocol*	2 g x 3	2 g x 3		Infusion over 3 timer
Monobaktam				
Aztreonam*	1 g x 3	2 g x 3		Ved behandling i kombination med ceftazidim-avibactam skal stofferne gives samtidigt. Kan også administreres som inhalation, se tabel 6.
Carbapenemer				
Meropenem	1 g x 3	2 g x 3, Infusion over 3 timer		
Meropenem-vaborbactam* [§]	2/2 g x 3	2/2 g x 3		Infusion over 3 timer
Aminoglykosider				
Gentamicin	5-7 mg/kg x 1	5-7 mg/kg x 1	Oto-/nefrotoxicitet	Kan også administreres intratekalt.
Tobramycin	5-7 mg/kg x 1	5-7 mg/kg x 1	Oto-/nefrotoxicitet	Kan også administreres som inhalation, se tabel 6.
Amikacin	25-30 mg/kg x 1	25-30 mg/kg x 1	Oto-/nefrotoxicitet	
Andre				
Ciprofloxacin til <i>Enterobacterales</i> (S)	400 mg x 2	400 mg x 2		
til <i>Enterobacterales</i> (I)	600 mg x 2	600 mg x 2		
til <i>P. aeruginosa</i> og <i>A. baumannii</i>	600 mg x 2	600 mg x 2		

Antibiotikum	Standarddosering (i.v.)	Dosering til behandling af alvorlige CPO-infektioner (i.v.)	Vigtigste bivirkninger	Kommentar
Tigecyclin	Loading dose 100 mg, så 50 mg x 2	Loading dose 100-200 mg, så 50-100 mg x 2	Gastrointestinale bivirkninger, forhøjede leverenzymmer, pankreatitis	Overvej dobbeltdosis (loading dose 200 mg, så 100 mg x 2; off label) til komplicerede infektioner, bl.a. pneumoni eller afhængig af MIC. Monoterapi bør undgås af hensyn til risiko for resistensudvikling. Ikke førstevalg til urinvejsinfektion, pneumoni eller bakteriæmi.
Colistin	Loading dose 9 MIE, så 4,5 MIE x 2	Loading dose 9 MIE, så 4,5 MIE x 2 [#] (dosis kan øges til 12 MIE)	Nefrotoxicitet, neurotoxicitet	Dosisjustering ved nyreinsufficiens og dialyse, se tabel 5. Kan også administreres som inhalation (se tabel 6) og intratekalt (8,9). Monoterapi bør undgås af hensyn til risiko for resistensudvikling.
Fosfomycin	4 g x 4	4 g x 4 Kan øges til 6 g x 4 ved livstruende infektioner, herunder meningitis	Hypokaliæmi	Monoterapi bør undgås af hensyn til risiko for resistensudvikling.
Trimethoprim-sulfamethoxazol	(160 mg trim-800 mg sulfa) x 2	Se kommentar	Gastrointestinale bivirkninger, hududslæt, knoglemarvs-depression	Højere dosis kan overvejes afhængigt af infektionsfokus.

* Ikke indregistreret i Danmark

Første vedligeholdelsesdosis gives 12-24 timer efter loading dose.

§ Avibactam og vaborbaktam er non-betalaktam betalaktamase-inhibitorer.

Tabel 5: Dosering af colistin ved påvirket nyrefunktion (10)

eGFR (ml/min)	Colistin (Million IE /dag), fordelt på 2 doser
< 5	3,95
5 - 9	4,40
10 – 19	4,85
20 – 29	5,30
30 – 39	5,90
40 – 49	6,65
50 – 59	7,40
60 – 69	8,35
70 – 79	9,00
80 – 89	10,30
≥ 90	10,90

Tabel 6: Dosering af antibiotika til inhalation

Antibiotikum	Dosering	Kommentar(er)
Aztreonam	75 mg x 2-3	Til inhalation bruges Cayston
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)
Levofloxacin	240 mg x 2 (inhalation)	Inhalationsvæske til nebulisator

Referencer

1. DANMAP 2021 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. ISSN 1600-2032. Tilgængelig hos: www.danmap.org. 2022.
2. Sundhedsstyrelsen, 2018. Vejledning om forebyggelse af spredning af CPO. Tilgængelig hos: https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2018/CPO/Vejledning-om-forebyggelse-af-spredning-af-CPO.ashx?sc_lang=da&hash=2FA55ECC14B3648121FDFD43F8462445
3. Retsinformation. Bekendtgørelse om anmeldelse af tilfælde af Carbapenemase-Producerende Organismer (CPO) påvist hos personer. Tilgængelig hos: <https://www.retsinformation.dk/eli/ta/2018/1091>
4. Justesen US, Wang M, Holzknacht B, Samulionienė J, Hansen DS: Antibiotikabehandling af infektion med carbapenemase-producerende Enterobacterales (CPE), september 2018.

5. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, m.fl. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect* 2021;S1198-743X(21)00679-0.
6. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clin Infect Dis* 2021;72(7):1109-1116.
7. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β -lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections. *Clin Infect Dis*. 2022 Jul 6;74(12):2089-2114.
8. Imberti R, Cusato M, Accetta G, Marinò V, Procaccio F, Del Gaudio A, m.fl. Pharmacokinetics of colistin in cerebrospinal fluid after intraventricular administration of colistin methanesulfonate. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(8):4416–21.
9. Fotakopoulos G, Makris D, Chatzi M, Tsimitrea E, Zakyntinos E, Fountas K. Outcomes in meningitis/ventriculitis treated with intravenous or intraventricular plus intravenous colistin. *Acta Neurochir* 2016;158(3):603–10.
10. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A, m.fl. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy* 2019;39(1):10–39.

Interessekonflikter

Alle forfattere: ingen.