

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 Ahlström^{1,2}, Katrine Hartung Hansen², Frederik Boetius Hertz³, Dennis Back Holmgaard⁴, Barbara Holzkecht^{1,5}, Ulrik Stenz Justesen⁶, Jurgita Samulionienė⁷ og Mikala Wang⁸

¹Klinisk Mikrobiologisk Afdeling (KMA) Herlev og Gentofte Hospital, ²KMA Amager og Hvidovre Hospital, ³KMA Rigshospitalet, ⁴KMA Region Sjælland, ⁵Reference laboratoriet for Antibiotikaresistens, Statens Serum Institut, ⁶KMA Odense Universitetshospital, ⁷KMA Aalborg Universitetshospital, ⁸KMA Aarhus Universitetshospital

Kontakt: barbara.juliane.holzkecht@regionh.dk

Ændringer fra seneste udgave (6.1.23):

- Hele dokumentet: *Pseudomonas aeruginosa* ændret til *Pseudomonas* spp. og *Acinetobacter baumannii* til *Acinetobacter* spp.
- Baggrund: Beskrivelsen over de hyppigst forekommende carbapenemaser opdateret jf. aktuell epidemiologi.
- Anbefalinger til målrettet antibiotisk behandling af infektioner med CPE:
 - o Kombinationen ceftazidim-avibactam med aztreonam erstattet med aztreonam-avibactam som siden september 2024 har været markedsført i Danmark.
 - o Cefiderocol-fodnote slettet, da stoffet siden 2023 har været markedsført i Danmark.
 - o For KPC-producerende isolater foretrækkes evt. meropenem-vaborbactam (ikke markedsført i Danmark) for alvorlige infektioner.
 - o Fosfomycin fodnote tilføjet: EUCAST brydepunkter gælder kun *E. coli*, test af andre species anbefales ikke.
 - o Tigecyclin fodnote tilføjet: EUCAST brydepunkter gælder kun *E. coli* og *Citrobacter koseri*.
- Anbefalinger til målrettet antibiotisk behandling af infektioner med carbapenemase-producerende *Pseudomonas* spp.: *P. aeruginosa* ændret til *Pseudomonas* spp. og tilføjet information, hvilke EUCAST brydepunkter kun gælder *P. aeruginosa*.
- Anbefalinger til målrettet antibiotisk behandling af infektioner med carbapenemase-producerende *Acinetobacter* spp.: tilføjet afsnit om sulbactam-durlobactam (ikke EMA-godkendt) og teoretisk mulighed at kombinere ampicillin-sulbactam og ceftazidim-avibactam.
- Doseringer:
 - o Kolonne med standarddoseringer slettet, nu kun én kolonne med anbefalede doseringer for behandling af CPO
 - o Aztreonam-avibactam tilføjet
 - o Tigecyclin: kommentar opdateret, bl.a. bruges til *Acinetobacter* spp. loading dose 200 mg i.v. , så 100 mg x 2 i.v.
- Referencer opdaterede.

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, fx *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*), *Pseudomonas* spp. og *Acinetobacter* spp. 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/helgenomsekventering og/eller fænotypisk karakterisering. CPO-isolater bliver sendt til referencelaboratoriet på Statens Serum Institut til overvågning vha. helgenomsekventering, evt. suppleret med plasmidkarakterisering.

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 *Pseudomonas* spp. er carbapenemaser sjældne, og der forekommer overvejende metallo- β -laktamaser (Verona Integron-encoded Metallo- β -laktamase (VIM), Imipenemase (IMP) og NDM). I *Acinetobacter* spp. findes der overvejende oxacillinase (OXA-23), men også andre OXA-enzymen samt NDM (1).

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-like	D	Ingen	Avibactam
Oxacillinaser: OXA-23	D	Ingen	(Durlobactam ²)

¹ Avibactam hæmmer klasse D β -laktamaser, men findes ikke i kombination med et β -laktam som er virksom mod *Acinetobacter* spp.

² Findes i kombination sulbactam-durlobactam; ikke-godkendt af European Medicines Agency (EMA)

Formålet med denne vejledning er at give anbefalinger til den antibiotiske behandling af infektioner med CPO som kan være vanskelig. Den tager udgangspunkt i antibiotika som er markedsført 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 (4,5) 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 specialisopgave 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

<u>Alvorlig infektion med</u> OXA-48 like-producerende isolat	Ceftazidim-avibactam i.v. ¹ 2. valg: Cefiderocol i.v. ¹ eller Meropenem i.v. (hvis MIC ≤8 mg/L og andre stoffer ikke er tilgængelige eller i tilfælde af resistens), i kombination med andet aktiv agens
Metallo-β-laktamase-producerende isolat (fx NDM)	Aztreonam-avibactam i.v. ^{1,2} eller Cefiderocol i.v. ¹
KPC-producerende isolat	Ceftazidim-avibactam i.v. ¹ eller Meropenem-vaborbactam i.v. ^{1,3} 2. valg: Cefiderocol i.v. ¹
Isolat resistent overfor alle β-laktamantibiotika (inkl. β-laktamase inhibitor kombinationer) eller ovenstående stoffer er ikke tilgængelige eller kan ikke bruges fx pga. allergi	Ciprofloxacin i.v./p.o., trimethoprim-sulfamethoxazol i.v./p.o., aminoglykosid i.v. ^{4,5} , colistin i.v. ⁵ , fosfomycin i.v. ^{5,6} , og/eller tigecyclin i.v. ^{5,7}
<u>Ikke-alvorlig infektion med fokus i urinveje</u>	Nitrofurantoin p.o., pivmecillinam p.o., trimethoprim p.o., trimethoprim-sulfamethoxazol p.o., ciprofloxacin p.o., fosfomycin tromethamine p.o. ⁸ (kun <i>E. coli</i>), evt. aminoglykosid i.v. monoterapi ⁴

¹ Som udgangspunkt i monoterapi. Ud fra et forsigtighedsprincip kan kombinationsbehandling med andet aktiv stof overvejes for at undgå resistensudvikling.

² I tilfælde, hvor aztreonam-avibactam ikke er tilgængeligt, kan kombinationen af præparaterne ceftazidim-avibactam og aztreonam⁸ overvejes. Dette giver dog ikke den anbefalede avibactam dosering.

³ Ikke markedsført i Danmark, kræver [udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen](#). Evt. at foretrække for alvorlige infektioner med KPC pga. lidt bedre klinisk effekt og mindre resistensudvikling. Alternativ ved cefalosporin-allergi.

⁴ Gentamicin, tobramycin eller amikacin. Gentamicin- og tobramycin-resistente isolater kan være følsomme for amikacin.

⁵ Hvis isolatet kun er følsomt for aminoglykosid, tigecyclin, fosfomycin 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 urinvejsinfektioner, bakteræmi eller pneumoni.

⁶ EUCAST brydepunkter gælder kun *E. coli* i infektioner udgående fra urinveje. EUCAST anbefaler ikke test af andre species. Der er ikke evidens for at MIC kan associeres med behandlingseffekt, når det bruges i kombinationsbehandling (6).

⁷ EUCAST brydepunkter gælder kun *E. coli* og *Citrobacter koseri*.

⁸ Ikke markedsført i Danmark, kræver [udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen](#).

2. Anbefalinger til målrettet antibiotisk behandling af infektioner med carbapenemase-producerende *Pseudomonas* spp.

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 og brydepunkter gælder kun *P. aeruginosa*. Ellers baseres behandlingen på andre *Pseudomonas*-aktive stofklasser: ciprofloxacin, aminoglykosider (tobramycin, amikacin eller evt. gentamicin) eller colistin, forudsat *in vitro* følsomhed. Fosfomycin i kombinationsterapi er også blevet brugt, men der findes ingen kliniske brydepunkter.

Tabel 3. Målrettet antibiotisk behandling af infektioner med carbapenemase-producerende *Pseudomonas* spp. forudsat *in vitro* følsomhed¹

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. ²
KPC-producerende isolat ³	Ceftazidim-avibactam i.v. ² 2. valg: Meropenem-vaborbactam i.v. ^{2,4} eller Cefiderocol i.v. ²

¹ 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.

² EUCAST brydepunkter gælder kun *P. aeruginosa*.

³ Sjældent, men findes i Sydamerika.

⁴ Ikke markedsført i Danmark, kræver [udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen](#).

3. Anbefalinger til målrettet antibiotisk behandling af infektioner med carbapenemase-producerende *Acinetobacter* spp.

De fleste CPO *Acinetobacter* spp. diagnosticeret i Danmark tilhører *A. baumannii* komplekset og producerer carbapenemase OXA-23. Disse isolater er resistente overfor alle β -laktamantibiotika som er godkendt af European Medical Agency (EMA), 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.

Sulbactam-durlobactam, som har været godkendt af Food and Drug Administration (FDA) i USA siden 2023, men er ikke EMA-godkendt, anbefales i det amerikanske guidance dokument (5) i kombination med et carbapenem som første valg til behandling af carbapenem-resistente *A. baumannii*.

I de europæiske retningslinjer (4) 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 (7), anses dette sjældent relevant i dansk sammenhæng.

Der er påvist *in vitro* synergistisk effekt af kombinationen sulbactam og avibactam (8,9). Kombination af de tilgængelige præparater ampicillin-sulbactam og ceftazidim-avibactam har været brugt til et fransk udbrud af OXA-23 *A. baumannii* (10).

Andre aktive stoffer kan være ciprofloxacin, aminoglykosider (gentamicin, tobramycin, amikacin), tigecyclin (for dosering, se tabel 4), 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 urinvejsinfektioner, bakteræmi eller pneumoni.

4. Doseringer

Tabel 4: Doseringsskema til behandling af CPO-infektioner

Antibiotikum	Dosering til behandling af CPO-infektioner	Vigtigste bivirkninger	Kommentar
β-laktam antibiotika			
Ceftazidim-avibactam ¹	2+0,5 g x 3 i.v.		Infusion over 2 timer
Cefiderocol	2 g x 3 i.v.		Infusion over 3 timer
Meropenem	2 g x 3 i.v.		Infusion over 3 timer
Meropenem-vaborbactam ^{1,2}	2+2 g x 3 i.v.		Infusion over 3 timer
Aztreonam ²	2 g x 3 i.v.		Ved behandling i kombination med ceftazidim-avibactam skal stofferne gives samtidigt. Kan også administreres som inhalation, se tabel 6.
Aztreonam-avibactam ¹	Loading dose 2+0,67 i.v., så 1,5+0,5 g x 4 i.v.		Infusion over 3 timer (gælder loading og vedligeholdelsesdoser)
Aminoglykosider			
Gentamicin	5-7 mg/kg x 1 i.v.	Oto-/nefrotoxicitet	Kan også administreres intratekalt.
Tobramycin	5-7 mg/kg x 1 i.v.	Oto-/nefrotoxicitet	Kan også administreres som inhalation, se tabel 6.
Amikacin	25-30 mg/kg x 1 i.v.	Oto-/nefrotoxicitet	
Andre			
Ciprofloxacin til <i>Enterobacterales</i> (S) til <i>Enterobacterales</i> (I) til <i>Pseudomonas</i> spp. og <i>Acinetobacter</i> spp.	400 mg x 2 i.v. eller 500 mg x 2 p.o. 600 mg x 2 i.v. eller 750 mg x 2 p.o. 600 mg x 2 i.v. eller 750 mg x 2 p.o.		

Antibiotikum	Dosering til behandling af CPO-infektioner	Vigtigste bivirkninger	Kommentar
Tigecyclin	Loading dose 100-200 mg i.v., så 50-100 mg x 2 i.v.	Gastrointestinale bivirkninger, forhøjede leverenzymmer, pankreatitis	Anbefales ikke til urinvejsinfektioner eller bakteriæmi Overvej dobbeltdosis (loading dose 200 mg, så 100 mg x 2; off label) til komplicerede infektioner, bl.a. pneumoni. Brug dobbeltdosis (loading dose 200 mg, så 100 mg x 2; off label) til <i>Acinetobacter</i> spp. Monoterapi bør undgås af hensyn til risiko for resistensudvikling.
Colistin	Loading dose 9 MIE i.v., så 4,5 MIE x 2 i.v. (Første vedligeholdelsesdosis gives 12-24 timer efter loading dose.)	Nefrotoxicitet, neurotoxicitet	Dosisjustering ved nyreinsufficiens og dialyse, se tabel 5. Kan også administreres som inhalation (se tabel 6) og intratekalt (11,12). Monoterapi bør undgås af hensyn til risiko for resistensudvikling.
Fosfomycin	4 g x 4 i.v. Kan øges til 6 g x 4 i.v. ved livstruende infektioner, herunder meningitis	Hypokaliæmi	Monoterapi bør undgås af hensyn til risiko for resistensudvikling.
Fosfomycin tromethamine ²	3 g p.o. som engangsdosis		
Trimethoprim- sulfamethoxazol	160+800 mg x 2 p.o. Højere dosis og i.v. administration kan overvejes afhængigt af infektionsfokus.	Gastrointestinale bivirkninger, hududslæt, knoglemarvs-depression	

¹ Avibactam og vaborbactam er non- β -laktam β -laktamase-inhibitorer.

² Ikke markedsført i Danmark, kræver [udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen](#).

Tabel 5: Dosering af colistin ved påvirket nyrefunktion (13)

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 2023 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. ISSN 1600-2032.
<https://www.danmap.org/reports/2023>
2. Sundhedsstyrelsen, 2018. Vejledning om forebyggelse af spredning af CPO.
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. (BEK nr 1091 af 30/08/2018; historisk). Bekendtgørelse om anmeldelse af smitsomme sygdomme (BEK nr 1260 af 27/10/2023; gældende:
<https://www.retsinformation.dk/eli/lt/2023/1260>).
4. 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.

5. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. Clin Infect Dis. 2024 Aug 7;ciae403. Online ahead of print.
6. EUCAST guidance on use of fosfomycin i.v. breakpoints, May 2024.
https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Guidance_documents/Use_of_fosfomycin_iv_breakpoints_General_advice_20240528.pdf
7. Yang Y, Xu Q, Li T, Fu Y, Shi Y, Lan P, et al. OXA-23 Is a Prevalent Mechanism Contributing to Sulbactam Resistance in Diverse Acinetobacter baumannii Clinical Strains. Antimicrob Agents Chemother. 2018 Dec 21;63(1):e01676-18.
8. Pasteran F, Cedano J, Baez M, Alborno E, Rapoport M, Osteria J, et al. A New Twist: The Combination of Sulbactam/Avibactam Enhances Sulbactam Activity against Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii (CRAB) Isolates. Antibiotics. 2021 May 13;10(5):577.
9. Rodriguez CH, Brune A, Nastro M, Vay C, Famiglietti A. In vitro synergistic activity of the sulbactam/avibactam combination against extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii. J Med Microbiol. 2020 Jul;69(7):928-931.
10. Dudoignon E, Caméléna F, Lafaurie M, Deniau B, Chaussard M, Coutrot M, et al. Evolution, control and success of combination therapy with Ampicillin-sulbactam/Ceftazidime-Avibactam during a Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii outbreak in burn Intensive Care Unit. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2024 Jul;43(7):1453-1459.
11. Imberti R, Cusato M, Accetta G, Marinò V, Procaccio F, Del Gaudio A, et al. Pharmacokinetics of colistin in cerebrospinal fluid after intraventricular administration of colistin methanesulfonate. Antimicrob Agents Chemother 2012;56(8):4416–21.
12. Fotakopoulos G, Makris D, Chatzi M, Tsimitrea E, Zakynthinos E, Fountas K. Outcomes in meningitis/ventriculitis treated with intravenous or intraventricular plus intravenous colistin. Acta Neurochir 2016;158(3):603–10.
13. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A, et al. 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.