

Behandling av infektioner orsakade av ESBL-
producerande Enterobacteriaceae och
karbapenemresistenta gramnegativa bakterier

2017

Innehållsförteckning

Arbetsgrupp	3
Förkortningar	4
1. Bakgrund och avgränsningar	5
2. Metod.....	5
3. Epidemiologi	6
a. ESBL-producerande Enterobacteriaceae	6
b. Karbapenemresistenta gramnegativa bakterier.....	7
4. Allmänt om behandling av patienter med misstänkt eller verifierad infektion orsakad av multiresistenta gramnegativa bakterier	8
a. Riskfaktorer för bärarskap och infektion orsakad av resistenta gramnegativa bakterier.	8
b. När ska empirisk behandling ges som täcker MDR gramnegativa bakterier?.....	8
c. Koncentrationsmätning av antibiotika – Therapeutic Drug Monitoring (TDM)	9
5. Behandling av ESBL-producerande Enterobacteriaceae (ej karbapenemasproducerande)	11
a. Korsresistens och känslighet för antibiotika	11
b. Perorala preparat.....	12
Amoxicillin/klavulansyra	12
Ciprofloxacin	12
Fosfomycin.....	13
Nitrofurantoin.....	13
Pivmecillinam.....	13
Trimetoprim och trimetoprim-sulfametoxazol.....	14
c. Intravenösa preparat.....	14
Aminoglykosider	14
Cefalosporiner.....	15
Ciprofloxacin	15
Karbapenemer	15
Piperacillin/tazobactam	15
Temocillin.....	16
Tigecyklin.....	16
6. Behandling av karbapenemresistenta gramnegativa bakterier	18
a. Korsresistens och känslighet för antibiotika	18
7. Behandling av karbapenemasproducerande Enterobacteriaceae (CPE).....	19

a. Kombinationsbehandling eller monoterapi?	19
b. Preparat som kan övervägas vid allvarliga infektioner.....	19
Kolistin.....	19
Tigecyklin.....	19
Fosfomycin	20
Aminoglykosider	20
Karbapenemer	20
Ceftazidim/avibactam.....	20
c. Behandling av allvarliga akuta infektioner orsakade av CPE	21
8. Behandling av MDR Pseudomonas och Acinetobacter	22
a. Kombinationsbehandling eller monoterapi?	22
b. Behandling av allvarliga akuta infektioner orsakade av MDR Pseudomonas och Acinetobacter.....	23
9. Behandling av särskilda infektioner orsakade av MDR gramnegativa bakterier.....	26
a. Ortopediska infektioner	26
CPE	26
MDR Pseudomonas och Acinetobacter	26
b. CNS-infektioner.....	28
10. Avslutning.....	31

Arbetsgrupp

Thomas Tängdén, Infektionskliniken, Akademiska Sjukhuset, Uppsala (sammankallande)

Daniel Bremell, Infektion, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Christian Giske, Klinisk mikrobiologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Charlotta Hellbacher, Infektionskliniken, Universitetssjukhuset Örebro

Gisela Otto, VO Infektionssjukdomar, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Malin Vading, Infektionskliniken, Danderyds sjukhus, Stockholm

Andreas Winroth, Infektionskliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Förkortningar

AG	Aminoglykosid
AmpC	Ampicillinas C, betalaktamas
AUC	Arean under plasmakoncentrationskurvan (Area Under the Curve)
BMI	Body mass index
CNS	Centrala nervsystemet
CPE	Karbapenemasproducerande Enterobacteriaceae (ESBL _{carba})
CSV	Cerebrospinalvätska
CTX-M	Cefotaximase-München, betalaktamas av ESBL _A -typ
ESBL	Extended-spectrum beta-lactamases, betalaktamaser som ger upphov till fenotypisk resistens mot cefotaxim och/eller ceftazidim och/eller karbapenemer
ESBL _A	Klassisk ESBL (SHV, TEM och CTX-M varianter)
ESBL _{CARBA}	Typ av ESBL som även bryter ner karbapenemer av olika grad
ESBL _M	Miscellaneous (diverse) ESBL, plasmidmedierad AmpC
IMP	Imipenemase, en typ av metallo- β -laktamas (karbapenemas)
KOL	Kolistin
KPC	Klebsiella pneumoniae karbapenemas, en typ av karbapenemas
MBL	Metallobetalaktamas, en typ av karbapenemas
MDR	Multidrug-resistance, resistens mot minst tre olika antibiotikaklasser
MEM	Meropenem
MIC	Minsta hämmande koncentration
NDM	New Delhi metallobetalaktamas, en typ av karbapenemas
OXA	Oxacillinas, vissa OXA är karbapenemaser
PK/PD	Farmakokinetik/farmakodynamik
RAF	Referensgruppen för antibiotikafrågor
ST	Sekvenstyp
TDM	Therapeutic drug monitoring, läkemedelskoncentrationsmätning
TGC	Tigecyklin
VAP	Ventilatorassocierad pneumoni
VIM	Verona integron-kodat metallobetalaktamas, en typ av karbapenemas

1. Bakgrund och avgränsningar

Programråd Strama har identifierat behandling av ESBL-producerande och karbapenemresistenta gramnegativa bakterier som ett prioriterat område. Infektioner orsakade av dessa bakterier är förknippade med ökad risk för terapivikt, förlängd sjuklighet och ökad risk för mortalitet vid allvarliga infektioner. Förekomsten ökar i Sverige och det finns ett behov att öka kunskapen och beredskapen för att handlägga dessa patienter. Därför tillsattes en arbetsgrupp med representanter från flertalet universitetssjukhus i landet för att gå igenom litteraturen och ta fram kunskapsunderlag och utkast till nationella riktlinjer för behandling av dessa infektioner. I uppdraget ingick också att ta fram information om preparat som inte finns tillgängliga i Sverige men kan vara värdefulla i situationer när andra lämpliga alternativ saknas. Vi har endast kortfattat nämnt de vårdhygieniska rutiner som är avgörande för att förhindra smittspridning av resistenta gramnegativa bakterier inom vårdinrättningar. För detaljer kring särskilda hygienåtgärder hänvisas till lokala riktlinjer från vårdhygien- och smittskyddsenheter. Asymtomatiskt bärarskap av ESBL-producerande och karbapenemresistenta gramnegativa bakterier ska normalt inte behandlas.

Ett första utkast presenterades i februari 2017 och gick på remiss till följande instanser: Programråd Strama, Referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF), Infektionsläkarföreningen (alla programgrupper), Föreningen för klinisk mikrobiologi, Svenska barnläkarföreningens delförening för barninfektioner och Hygienläkarföreningen. Bakgrundsdocument och riktlinjer distribueras till landets infektionskliniker och finns tillgängligt på Stramas hemsida.

2. Metod

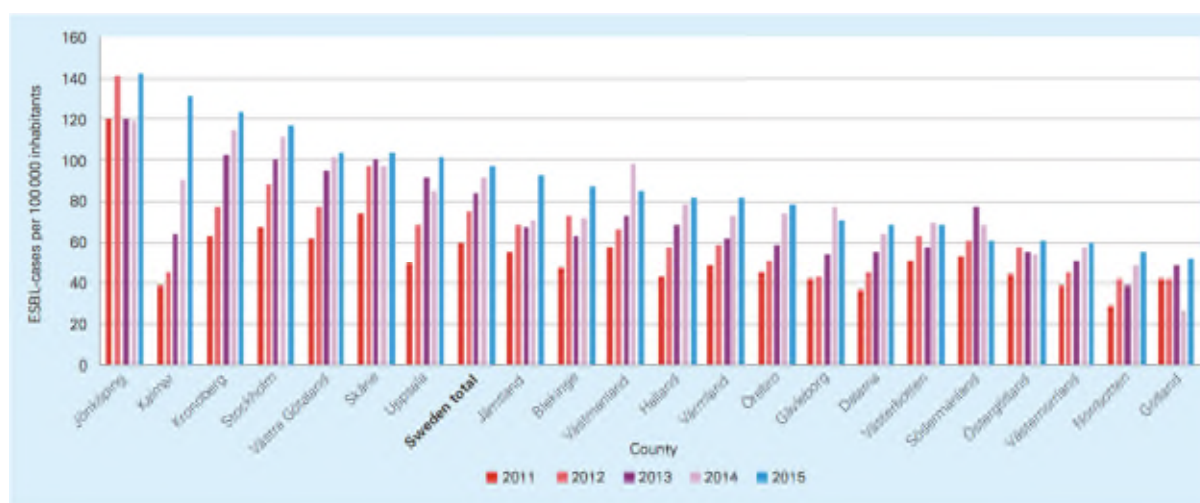
Dokumentet grundar sig i en omfattande litteratursökning i PubMed. Ett urval har gjorts baserat på kvalitet och klinisk relevans. Med anledning av att det för många diagnoser finns mycket begränsat med kliniska studier har vi även inkluderat data från observationsstudier och fallrapporter. Rekommendationerna grundar sig på evidens när det finns tillräckligt med data men till stora delar på experttyckande. Vi har inte angett någon evidensgradering men anger referenser i texten. Förutom de vanligaste infektionstyperna har vi valt ut några diagnoser som bedöms vara särskilt svårbehandlade (ortopediska infektioner och CNS-infektioner). För CNS-infektioner har också ett mer utförligt dokument sammanställts (Appendix III). Bakgrundsdocumentet för dosering (Appendix I) och preparat (Appendix II) omfattar ett urval av preparat som expertgruppen har bedömt vara relevanta specifikt för

behandling av multiresistenta bakterier eller där det kan krävas annan dosering än den som normalt ges. För övriga preparat hänvisas till produktinformationen.

3. Epidemiologi

a. ESBL-producerande Enterobacteriaceae

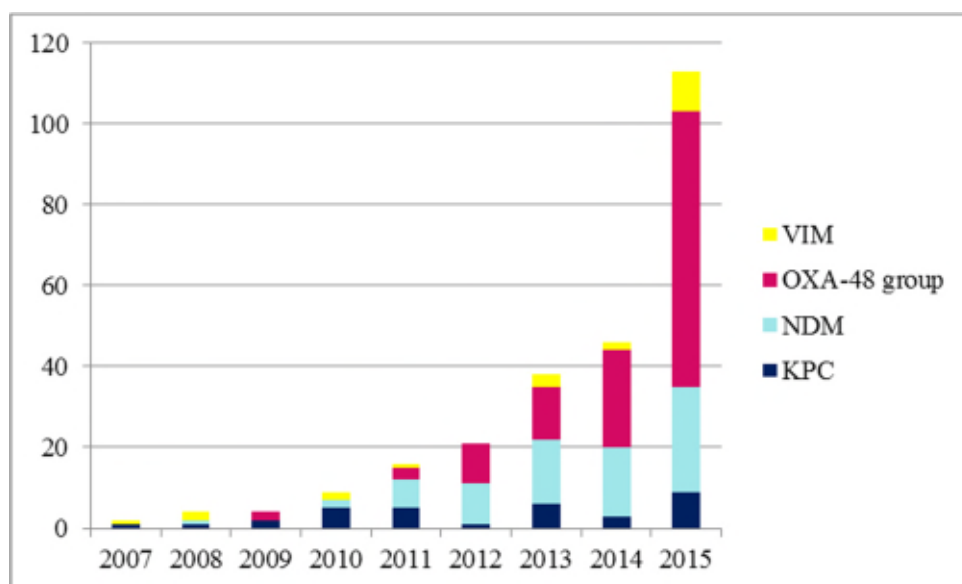
Under 2015 rapporterades i Sverige totalt 9 584 fall av ESBL-producerande Enterobacteriaceae, en ökning med 8% jämfört med 2014. Vanligaste art var *Escherichia coli* som utgjorde 86%, följt av *Klebsiella pneumoniae* (9%). De flesta ESBL-producerande bakterier hittades i urin (56%). Invasiva fall ökade från 520 i 2014 till 578 i 2015. Enligt det europeiska smittskyddsinstitutets statistik för invasiv *E. coli* var 6.1% av alla svenska *E. coli* under 2014 resistenta mot 3:e generationens cefalosporiner. Motsvarande siffra för *K. pneumoniae* var 5.8%. Många europeiska länder ligger på ca 10% resistens mot 3:e generationens cefalosporiner hos *E. coli*, men det finns länder med nivåer på mellan 20 och 40%. För *K. pneumoniae* är resistensnivåerna i Europa generellt högre och ett stort antal länder har över 20% och enstaka så mycket som 70%. I de flesta länder orsakas resistensen av spridning av CTX-M betalaktamaser, framför allt CTX-M-15-varianten. Det är flera kloner och plasmider som är involverade, men runt 28% av blodisolaten i Sverige tillhör varianten ST131, subklon H30-Rx, en epidemisk klon med stor potential att kolonisera patienter med resulterande *E. coli* infektioner. Plasmidmedierad AmpC (ESBL_M) är en relativt ovanlig orsak till resistens mot 3:e generationens cefalosporiner i Europa.



Figur 1. Incidens av ESBL i svenska län 2011-2015. Källa: Folkhälsomyndigheten.

b. Karbapenemresistenta gramnegativa bakterier

En specialvariant av ESBL, ESBL_{CARBA} (= karbapenemaser) bryter i olika grad ner karbapenemer, vilket leder till resistens eller nedsatt känslighet. Dessa stammar är ofta resistenta mot de flesta andra antibiotika fränsett polymyxiner (t ex kolistin), tigecyklin och fosfomycin. I motsats till ESBL_A och ESBL_M, finns det för ESBL_{CARBA} även klinisk anmälningsplikt sedan 2012. Under 2015 detekterades 115 nya fall i Sverige, de flesta av dessa var av typen OXA-48 och NDM. Ökningen av OXA-48 representerar sannolikt stor invandring från Mellanöstern och Nordafrika där dessa enzymer är vanliga. ESBL_{CARBA} isolerade i Sverige kom från fecesscreening (n=82), urin (n=14), sår (n=4), luftvägsprov (n=3) och blod (n=3). I 9 fall var provtyp okänd. Så långt orsakar därmed ESBL_{CARBA} få kliniska infektioner i Sverige. I Europa blir ESBL_{CARBA} allt vanligare, framför allt hos *K. pneumoniae*, men även delvis hos *E. coli*. I Italien och Grekland ses en särskilt oroande spridning med karbapenemresistens hos *K. pneumoniae* som i vissa fall överskrider 50%. Fler europeiska länder börjar även röra sig in i intervallet 1-5% resistens och även 5-10%. För *E. coli* från blododlingar är resistens fortfarande väldigt ovanligt. Bland *K. pneumoniae* med ESBL_{CARBA} förekommer en hel del resistens mot kolistin – siffror över 20% har rapporterats från flera länder.



Figur 2. Karbapenemaser (ESBL_{CARBA}) i Sverige 2007-2015. Källa: Folkhälsomyndigheten.

4. Allmänt om behandling av patienter med misstänkt eller verifierad infektion orsakad av multiresistenta gramnegativa bakterier

a. Riskfaktorer för bärarskap och infektion orsakad av resistenta gramnegativa bakterier

Kända riskfaktorer för infektioner med multiresistenta gramnegativa bakterier är nylig utlandsvistelse i endemiskt område, antibiotikabehandling och sjukhusvård inom 3 månader, sjuklighet och hög ålder [1]. Bärarskap eller tidigare infektioner orsakade av resistenta bakterier är kopplat till ökad risk för den enskilde patienten. Risken för ESBL-producerande Enterobacteriaceae är också ökad vid upprepade urinvägsinfektioner, urologiska ingrepp och förekomst av urinvägskatetrar. Bärarskap av ESBL-producerande bakterier ökar kraftigt i samband med utlandsresa till områden med hög förekomst av dessa bakterier, särskilt till Indien och andra delar av Asien [2]. Hos majoriteten av friska resenärer som har blivit ESBL-bärare kvarstår bärarskapet mindre än 3 månader och i studier har endast ca 10% varit fortsatt bärare efter 12 månader, vilket kan jämföras med ca 5% bärarskap i befolkningen i stort [3].

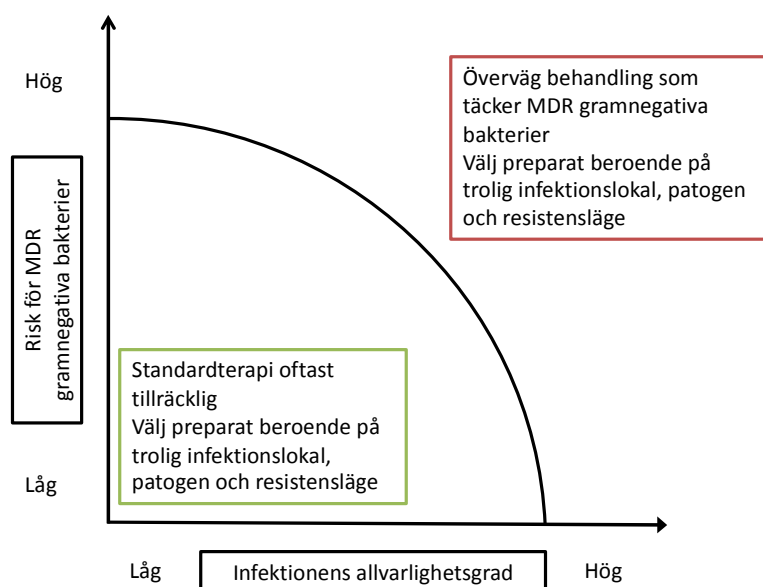
Risken för infektion med karbapenemresistenta Enterobacteriaceae, Pseudomonas och Acinetobacter är förutom ovanstående faktorer (sjukhusvård, antibiotikabehandling, bärarskap etc.) kopplad till intensivvård, respiratorbehandling och användning av invasiva katetrar [4]. Majoriteten av infektioner med karbapenemresistenta Enterobacteriaceae i Sverige ses hos patienter som nyligen har vårdats i högendemiska områden, men inhemsk smittspridning förekommer (www.folkhalsomyndigheten.se).

b. När ska empirisk behandling ges som täcker MDR gramnegativa bakterier?

I den individuella bedömningen av lämplig empirisk terapi måste både sannolikheten att infektionen orsakas av gramnegativa bakterier, risken för resistens och infektionens allvarlighetsgrad vägas in i bedömningen. Hos en patient med hög risk för resistenta bakterier men lindrig infektion (t ex misstanke om cystit) kan standardterapi vara tillräcklig, medan empirisk kombinationsbehandling med kolistin kan vara motiverad hos en kritiskt sjuk patient med tidigare kolonisation med karbapenemresistent Enterobacteriaceae (Figur 3).

Tidigt insatt effektiv antibiotikabehandling är avgörande vid behandling av kritiskt sjuka patienter. Eftersom ESBL-producerande bakterier i hög utsträckning är resistenta mot standardpreparaten t ex vid urinvägsinfektioner kan därför behandling med karbapenemer och aminoglykosider krävas. En ökad förekomst av ESBL har i andra länder ibland lett till en omotiverat ökad användning av dessa preparat vilket driver resistensutveckling ytterligare.

Vid misstanke om karbapenemresistenta bakterier är behandlingsalternativen ofta toxiska (kolistin, aminoglykosider). Dessutom har de ofta sämre effekt än standardterapi mot grampositiva bakterier och känsliga gramnegativa bakterier varför det ofta krävs kombinationsbehandling med minst två antibiotika (se avsnitt 6).



Figur 3. I den individuella bedömningen av om empirisk täckning för MDR gramnegativa bakterier behövs måste både sannolikheten att infektionen orsakas av gramnegativa bakterier, risken för resistens och infektionens allvarlighetsgrad vägas in i bedömningen.

c. Koncentrationsmätning av antibiotika – Therapeutic Drug Monitoring (TDM)

TDM används rutinmässigt för att styra dosering av aminoglykosider och vancomycin. På senare år har allt fler laboratorier satt upp metoder för koncentrationsbestämning även för betalaktamer. I Sverige utförs koncentrationsbestämning av betalaktamer (meropenem och piperacillin) för närvarande vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset (klinisk kemi) och Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge (klinisk farmakologi). Målet med TDM för betalaktamer är att säkerställa att man når adekvata serumkoncentrationer även vid behandling av infektioner med bakterier vilkas MIC-värden ligger nära brytpunkten för

resistens [5, 6]. Vilken tid över MIC som är nödvändig för tillräcklig effekt är beroende av sjukdomens svårighetsgrad, vilket preparat som används och vilken bakterie som orsakar infektionen. Vid allvarliga infektioner orsakade av multiresistenta gramnegativa bakterier kan man praktiskt eftersträva att den fria fraktionen av antibiotika mätt vid doseringsintervallets slut (dalvärdet) inte ska understiga bakteriens MIC-värde, vilket motsvarar $fT > MIC$ 100%. Vid mindre allvarliga infektioner är $fT > MIC$ 50% tillräckligt vilket kan kontrolleras med provtagning efter halva doseringsintervallet (antibiotikakoncentrationen ska då vara över MIC-värdet). Vid kontinuerlig infusion med meropenem har ett målvärde $fC_{min} > 4 \times MIC$ föreslagits.

Referenser:

1. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, Cueto MD, Gálvez J, Perea EJ, Pascual A. Risk-factors for emerging bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14:180-3.
2. Hassing RJ, Alisma J, Arcilla MS, van Genderen PJ, Stricker BH, Verbon A. Euro Surveill. International travel and acquisition of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a systematic review. 2015;20(47).
3. Ny S, Löfmark S, Börjesson S, Englund S, Ringman M, Bergström J, Naucélér P, Giske CG, Byfors S. Community carriage of ESBL-producing *Escherichia coli* is associated with strains of low pathogenicity: a Swedish nationwide study. *J Antimicrob Chemother*. 2016 [*Epub ahead of print*]
4. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis*. 2011; 53:60-7.
5. Jager NGL, van Hest RM, Lipman J, Taccone FS, Roberts JA. Therapeutic drug monitoring of anti-infective agents in critically ill patients. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9:961-79.
6. Mattioli F, Fucile C, Del Bono V, Marini V, Parisini A, Molin A, et al. Population pharmacokinetics and probability of target attainment of meropenem in critically ill patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72:839-48.

5. Behandling av ESBL-producerande Enterobacteriaceae (ej karbapenemasproducerande)

I följande avsnitt presenteras känslighete för antibiotika hos isolerade ESBL-producerande stammar och förväntad effekt av olika behandlingsalternativ. Det är viktigt att igen poängtera att ESBL-producerande stammar generellt inte är mer virulenta än andra bakterier. Asymtomatisk bakteriuri ska inte behandlas och vid lindriga infektioner kan man i regel sätta in standardbehandling även när det finns en viss misstanke om ESBL (Figur 3).

a. Korsresistens och känslighet för antibiotika

Antibiotika	E. coli (n=590)			K. pneumoniae (n=47)		
	S (%)	I (%)	R (%)	S (%)	I (%)	R (%)
Cefotaxim	1,0	1,0	98,0	0	0	100
Ceftazidim	8,8	11,9	79,3	4,4	0	95,6
Mecillinam	95,0	-	5,0	89,4	-	10,6
Trimetoprim	37,1	0	62,9	11,1	0	88,9
Nitrofurantoin	97,1	-	2,9	<i>Data saknas</i>		
Meropenem	100	0	0	100	0	0
Gentamicin	67,7	0,9	31,5	60	0	40
Tobramycin	58,5	6,3	35,2	35,6	8,9	55,6
Amikacin	97,6	1,9	0,5	97,8	2,2	0
Piperacillin-tazobactam	73,0	18,4	8,7	40	37,8	22,2
Amoxicillin-klavulansyra, komplicerad UVI	29,4	-	70,6	17,8	-	82,2
Amoxicillin-klavulansyra, okomplicerad UVI	56,7	-	43,3	44,4	-	55,6
Temocillin ¹	87,8	-	12,2	91,5	-	8,5
Imipenem	98,2	0,2	0	100	0	0
Ertapenem	95,9	2,2	1,9	91,5	2,1	6,4
Ciprofloxacin	31,0	3,7	65,3	31,1	11,1	57,8
Fosfomycin	98,1	-	1,9	86,7	-	13,3
Tigecyklin	99,7	0,3	0	93,3	0	6,7

¹Resistensbestämning med diskdiffusion med tentativ SIR-gräns på $S \geq 19$ mm, $R < 19$ mm.

Tabell 1. Känslighet för antibiotika hos ESBL-producerande *E. coli* och *K. pneumoniae* i Sverige. Källa: Folkhälsomyndigheten.

Den stora majoriteten av infektioner med ESBL-producerande Enterobacteriaceae utgår från urinvägarna. Behandlingen kompliceras av att dessa bakterier ofta har kopplad resistens mot flera antibiotikaklasser.

b. Perorala preparat

Amoxicillin/klavulansyra

Amoxicillin-klavulansyra har in vitro aktivitet mot ca 50% av ESBL-producerande E. coli i Sverige enligt den lägre brytpunkten som gäller för okomplicerad nedre UVI. I en studie av cystit med ESBL-producerande E. coli (majoriteten kvinnor) var den kliniska utläkningen 84% (31/37) efter behandling med amoxicillin/klavulansyra 500/125 mg x 3 i 5 till 7 dagar [1]. Preparatet är ett alternativ vid behandling av cystit som orsakas av känslig bakterie när det saknas andra lämpliga alternativ men är mindre lämpligt för empirisk behandling med tanke på den relativt höga risken för resistens. Vid behandling av cystit rekommenderas dosering 875/125 mg x 3 med en behandlingstid på 5 till 7 dagar.

Amoxicillin/klavulansyra kan troligen användas även för behandling av pyelonefrit med känslig ESBL-producerande bakterie men känsligheten är endast ca 30% hos ESBL-producerande E. coli enligt den högre brytpunkten som gäller komplicerad UVI. Kliniska studier saknas och det finns en osäkerhet om tillräckligt höga koncentrationer uppnås för att effekt ska kunna förväntas mot bakterier med MIC-värden som ligger just under känslighetsbrytpunkten. Vår bedömning är att preparatet inte ska ges som initial behandling men att det kan vara ett alternativ för peroral uppföljande behandling efter klinisk förbättring med dosering 875/125 mg x 3 och en total behandlingstid av 10-14 dagar.

Ciprofloxacin

Kinoloner bör inte ges vid behandling av cystit av ekologiska skäl. Eftersom endast ca 31% av ESBL-producerande E. coli i Sverige är känsliga för ciprofloxacin lämpar det sig inte för empirisk behandling av pyelonefrit vid misstanke om ESBL. Efter odlingsvar, om infektionen orsakas av känsliga ESBL-producerande bakterier, kan ciprofloxacin användas för behandling av pyelonefrit hos stabil patient och uppföljande peroral behandling av urosepsis. Normal dosering och behandlingstid kan användas i dessa fall. Preparatet rekommenderas inte för initial behandling av kritiskt sjuka patienter. Effekten är mindre säker vid behandling av infektioner som inte utgår från urinvägarna och i dessa fall rekommenderas den högre doseringen 750 mg x 2.

Fosfomycin

Fosfomycin är effektivt in vitro mot majoriteten av ESBL-producerande E. coli och det kan därför vara ett alternativ för empirisk behandling av cystit även vid misstanke om ESBL. I en studie av nedre UVI orsakad av ESBL-producerande E. coli (majoriteten kvinnor) var den kliniska utläkningen 93% (26 av 28) efter behandling med en engångsdos fosfomycin 3g x 1 [1] och i en annan studie (27 män och 25 kvinnor) var den kliniska utläkningen 94% (49/52) vid behandling med 3g x 1 givet varannan dag i 5 dagar [2]. Baserat på dessa studier rekommenderas fosfomycin 3g x 1 som engångsdos vid okomplicerad cystit hos kvinnor och 3g x 1 varannan dag i 5 dagar (totalt tre doser) vid nedre UVI hos kvinnor med komplicerande faktorer och nedre UVI hos män. Peroralt givet fosfomycin ger inte tillräckliga koncentrationer i serum och är därför inte aktuellt vid behandling av pyelonefrit eller urosepsis. Vår rekommendation är att i första hand behandla cystit med nitrofurantoin eller pivmecillinam och att använda fosfomycin som ett andrahandspreparat.

Nitrofurantoin

Majoriteten av ESBL-producerande E. coli är känsliga för nitrofurantoin in vitro, dvs. preparatet kan användas som förstahandsalternativ vid empirisk behandling av cystit även vid misstanke om ESBL. I en studie med totalt 75 fall av okomplicerad och komplicerad nedre UVI (kvinnor och män) orsakad av ESBL-producerande E. coli var den kliniska och bakteriologiska utläkningen ca 70% [3]. Nitrofurantoin är ett förstahandspreparat vid empirisk behandling av cystit, även vid misstanke om ESBL-producerande bakterier, och som definitiv behandling efter odlingssvar. Däremot uppnås inga terapeutiska koncentrationer av nitrofurantoin i blod och preparatet kan därför inte användas för behandling av pyelonefrit eller urosepsis. Vid GFR < 40 ml/min uppnås även otillräckliga koncentrationer i urin för behandling av nedre UVI. Normal dosering är 50 mg x 3 i 5 (kvinnor) respektive 7 (män) dagar.

Pivmecillinam

Majoriteten av ESBL-producerande E. coli är känsliga för pivmecillinam. Kliniska data är begränsade men talar för att effekten vid behandling av cystit kan vara beroende av bakteriens MIC-värde. Den kliniska brytpunkten för mecillinam (8 mg/l) är satt med avseende på behandling av cystit. I en svensk studie med 8 fall av cystit (kvinnor), varav hälften hade komplicerande faktorer, noterades klinisk utläkning i samtliga fall efter behandling med pivmecillinam [4]. Andra studier talar för en sämre klinisk effekt och risk för

recidiverande infektioner [5, 6] men har då inkluderat även komplicerad UVI, vilket inte är en indikation för preparatet. Vår bedömning är att pivmecillinam är ett förstahandsalternativ för behandling av cystit även vid misstanke om ESBL-producerande E. coli. Vid behandling av påvisad ESBL-producerande bakterie rekommenderas doseringen 400 mg x 3 i totalt 7 dagar.

Vid behandling av pyelonefrit och urosepsis ska man använda en lägre brytpunkt på 1 mg/l, vilket är mer adekvat med hänsyn till de koncentrationer som uppnås i blod under behandling. Baserat på PK/PD data kan pivmecillinam i dosering 400 mg x 3 vara ett alternativ vid pyelonefrit om MIC-värdet är högst 1 mg/L men det saknas kliniska data och pålitlig metod för MIC-bestämning saknas idag på de flesta svenska laboratorier. Preparatet kan övervägas för peroral uppföljning efter förbättring på initial terapi med doseringen 400 mg x 3 och en total behandlingstid med antibiotika av 10-14 dagar.

Trimetoprim och trimetoprim-sulfametoxazol

Endast cirka 37% av ESBL-producerande E. coli är känsliga för trimetoprim och trimetoprim-sulfametoxazol, preparatet lämpar sig därför inte för empirisk behandling vid misstanke om ESBL. Vid fynd av känslig ESBL-producerande bakterie kan trimetoprim-sulfametoxazol användas med vanlig dosering och behandlingstid.

c. Intravenösa preparat

Aminoglykosider

Majoriteten, ca 98% av ESBL-producerande E. coli är känsliga för amikacin medan endast ca 58-68% är känsliga för gentamicin och tobramycin. Behandling med en aminoglykosid är effektiv vid pyelonefrit orsakad av känsliga bakterier men risken för njur- och ototoxicitet är högre jämfört med till t ex betalaktamantibiotika eller ciprofloxacin. Det finns otillräcklig dokumentation för behandling andra typer av infektioner och vid sepsis är mortaliteten högre jämfört med alternativa regimer [7]. Vår bedömning är att aminoglykosider är ett möjligt alternativ som monoterapi vid behandling av pyelonefrit. Amikacin kan, med beaktande av risk för biverkningar, vid misstanke om ESBL ges i kombination med annat antibiotikum som empirisk sepsisbehandling. Om karbapenem ges initialt finns troligen ingen nytta med att ge tillägg av amikacin.

Cefalosporiner

ESBL-producerande *E. coli* är i regel resistenta mot cefotaxim och endast ca 9% är känsliga in vitro för ceftazidim. Den kliniska effekten av ceftazidim för behandling av ESBL-producerande Enterobacteriaceae är osäker. Cefalosporiner kan övervägas för behandling av stabila patienter med urinvägsinfektioner orsakade av ESBL-producerande Enterobacteriaceae, förutsatt att stammen är känslig in vitro och det saknas andra alternativ, men bör inte användas vid andra infektionstyper.

Ciprofloxacin

Se perorala preparat (5b). Normal dosering är 400 mg x 2. Vid svårare infektioner rekommenderas högre dosering, 400 mg x 3.

Karbapenemer

Imipenem och meropenem är effektiva mot majoriteten av ESBL-producerade Enterobacteriaceae och är förstahandspreparat vid misstänkt eller påvisad svår sepsis och septisk chock oavsett infektionsfokus. Ertapenem är effektivt vid behandling av pyelonefrit orsakad av känsliga ESBL-producerande bakterier [8]. Känsligheten mot ertapenem är något lägre för ertapenem än andra karbapenemer (imipenem, meropenem) mot ESBL-producerande *E. coli* och betydligt lägre hos *K. pneumoniae*. Ertapenem har också mindre dokumentation för behandling av kritiskt sjuka patienter jämfört med andra karbapenemer bör därför ges endast till stabil patient och efter odlingssvar. För att undvika resistensutveckling mot karbapenemer bör andra alternativ om möjligt ges efter klinisk förbättring och vid behandling av lindrigare infektioner.

Piperacillin/tazobactam

Piperacillin/tazobactam har effekt in vitro mot drygt 70% av ESBL-producerande *E. coli* i Sverige. Den kliniska effekten är dokumenterat god vid behandling av urinvägsinfektioner, inklusive urosepsis, och gallvägsinfektioner [9]. Preparatet är ett alternativ vid empirisk behandling av urinvägsinfektioner när det finns misstanke om ESBL men bör inte ges empiriskt till kritiskt sjuka patienter. Piperacillin/tazobactam kan användas för riktad behandling efter odlingssvar. Den högre doseringen 4g x 4 rekommenderas vid behandling av ESBL-producerande bakterier, särskilt vid infektionsfokus utanför urin- eller gallvägar.

Temocillin

Temocillin är aktivt in vitro mot ca 90% av ESBL-producerande E. coli. Preparatet, ett, penicillin används i t ex Belgien och USA för riktad behandling av urinvägsinfektioner och har ett smalt spektrum jämfört med andra alternativ. Effekten vid behandling av allvarligare infektioner orsakade av ESBL-producerande bakterier är osäker. Preparaten kan övervägas som ett ekologisk fördelaktigt alternativ för uppföljande behandling av pyelonefrit/urosepsis orsakad av känsliga ESBL-producerande bakterier. Normal dosering är 2 g x 3. Kontinuerlig infusion har också föreslagits vid allvarligare infektioner [10] men i dessa fall är karbapenemer ett säkrare alternativ.

Tigecyklin

Majoriteten av ESBL-producerande E. coli är känsliga för tigecyklin. Preparatet är godkänt för behandling av bukinfektioner samt hud- och mjukdelsinfektioner. Endast 15-20% av substansen återfinns i urin men tigecyklin har använts för behandling av urinvägsinfektioner. Mortaliteten är högre med tigecyklin jämfört med karbapenemer vid sjukhusförvärd och särskilt ventilatorassocierad pneumoni och effekten är osäker vid behandling av kritiskt sjuka patienter med svår sepsis och septisk chock [11]. Tigecyklin är ett alternativ för behandling av känsliga stammar vid bukinfektioner, hud- och mjukdelsinfektioner, samt urinvägsinfektioner när det saknas andra alternativ. Vid behandling av pneumoni bör om möjligt andra antibiotika väljas och vid användning av tigecyklin mot pneumoni rekommenderas högre dosering är normalt, t ex 200 mg laddningsdos och 100 mg x 2 som underhållsdos [12]. Hög dos är dock förknippat med hög risk för biverkningar (illamående).

Referenser:

1. Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, Tórtola T, Mirelis B, Navarro G, Cuenca M, Esteve M, Peña C, Llanos AC, Cantón R, Pascual A. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli. Arch Intern Med. 2008;168:1897-902.
2. Pullukcu H, Tasbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli-related lower urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents. 2007;29:62-5.

3. Tasbakan MI, Pullukcu H, Sipahi OR, Yamazhan T, Ulusoy S. Nitrofurantoin in the treatment of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;40:554-6.
4. Titelman E, Iversen A, Kalin M, Giske CG. Efficacy of pivmecillinam for treatment of lower urinary tract infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Microb Drug Resist*. 2012;18:189-92.
5. Søråas A, Sundsfjord A, Jørgensen SB, Liestøl K, Jenum PA. High rate of per oral mecillinam treatment failure in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli*. *PLoS One*. 2014;15;9:e85889.
6. Jansåker F, Frimodt-Møller N, Sjögren I, Dahl Knudsen J. Clinical and bacteriological effects of pivmecillinam for ESBL-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* in urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:769-72.
7. Vidal L, Gafter-Gvili A, Borok S, Fraser A, Leibovici L, Paul M. Efficacy and safety of aminoglycoside monotherapy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:247-57.
8. Bazaz R, Chapman AL, Winstanley TG. Ertapenem administered as outpatient parenteral antibiotic therapy for urinary tract infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Gram-negative organisms. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:1510-3.
9. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Retamar P, Picón E, Pascual Á. β -Lactam/ β -lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis*. 2012;54:167-74.
10. Laterre PF, Wittebole X, Van de Velde S, Muller AE, Mouton JW, Carryn S, Tulkens PM, Dugernier T. Temocillin (6 g daily) in critically ill patients: continuous infusion versus three times daily administration. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:891-98.
11. Yahav D, Lador A, Paul M, Leibovici L. Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:1963-71.
12. Miyakis S, Pefanis A, Tsakris A. The challenges of antimicrobial drug resistance in Greece. *Clin Infect Dis*. 2011;53:177-84.

6. Behandling av karbapenemresistenta gramnegativa bakterier

a. Korsresistens och känslighet för antibiotika

Karbapenemresistenta stammar är oftast resistenta även mot flertalet andra antibiotika vilket gör behandlingsalternativen mycket begränsade. Känsligheten för antibiotika beror på förekomst av resistensmekanismer som kan kodas på plasmider eller kromosomalt. Hos Enterobacteriaceae orsakas resistens mot karbapenemer och andra betalaktamantibiotika nästan uteslutande av enzymer (karbapenemaser).

Antibiotika	E. coli			K. pneumoniae		
	S (%)	I (%)	R (%)	S (%)	I (%)	R (%)
Cefotaxim	8.2	3.3	88.5	10.5	2.1	87.4
Ceftazidim	15.8	11.5	72.7	13	1.6	85.4
Mecillinam	78.1	-	21.9	53.1	-	46.9
Trimetoprim	18.6	0	81.4	18.2	2.1	79.7
Nitrofurantoin	95.1	-	4.9	<i>Data saknas</i>		
Meropenem	51.1	21.4	27.5	32.3	19	48.7
Gentamicin	54.9	0.5	44.5	50	4	46
Tobramycin	40.4	18.0	41.6	26.2	4.6	69.2
Amikacin	85.1	2.2	12.7	55.8	14.5	29.7
Piperacillin-tazobactam	0.5	1.1	98.4	0	0	100
Temocillin ¹	4.9	-	95.1	6.6	-	93.4
Imipenem	63.2	23.8	13	43.3	25.3	31.4
Ciprofloxacin	44.6	2.7	52.7	23.6	2.6	73.8
Fosfomycin	97.8	-	2.2	86.6	-	13.4

¹Resistensbestämning med diskdiffusion med tentativ SIR-gräns på $S \geq 19$ mm, $R < 19$ mm.

Tabell 2. Känslighet för antibiotika hos karbapenemasproducerande E. coli och K. pneumoniae i Sverige. Källa: Folkhälsomyndigheten.

Kolistin, tigeicyclin och fosfomycin har ofta in vitro effekt mot karbapenemas-producerande Enterobacteriaceae. KPC- och VIM-producerande Enterobacteriaceae är ofta känsliga för gentamicin men inte övriga aminoglykosider, medan NDM-producerande stammar ofta är resistenta mot samtliga aminoglykosider. Karbapenemer, cefalosporiner och aztreonam har ibland in vitro effekt trots förekomst av karbapenemaser. Hos Pseudomonas och Acinetobacter är förutom karbapenemaser även andra resistensmekanismer, t ex efflux,

vanliga och resistensprofilen mot olika antibiotika kan variera stort mellan olika vårdinrättningar och länder. Nästan 80% av karbapenemresistenta E. coli i Sverige är känsliga för mecillinam vilket kan vara ett alternativ för behandling av cystit, men kliniska studier saknas.

7. Behandling av karbapenemasproducerande Enterobacteriaceae (CPE)

a. Kombinationsbehandling eller monoterapi?

Kombinationsterapi med två eller tre antibiotika används i stor utsträckning för behandling av allvarliga infektioner med CPE [1]. Effekten har i flera kliniska studier visat sig vara klart bättre än monoterapi [2, 3] men på grund av avsaknad av randomisering och andra metodologiska brister finns det en risk att effekten har överskattats [4]. Resultaten för olika regimer varierar också betydligt mellan studier och det finns därför inte några säkra data som ger stöd för vilka antibiotika som ska kombineras för bästa effekt. Med hänsyn till att alternativen för monoterapi ofta har osäker effekt vid allvarliga infektioner (t ex kolistin, tigecyklin, fosfomycin och aminoglykosider) rekommenderas kombinationsbehandling vid alla allvarligare infektioner åtminstone initialt. Kolistin och fosfomycin bör alltid ges i kombination med annat aktivt preparat för bättre effekt och för att motverka resistensutveckling.

b. Preparat som kan övervägas vid allvarliga infektioner

Kolistin

Kolistin är i regel aktivt in vitro mot CPE och används ofta vid allvarliga infektioner oavsett lokal. Monoterapi med kolistin har i kliniska studier varit förknippat med hög mortalitet [2, 5]. Detta kan till viss del bero på otillräckliga koncentrationer i tidigare studier men även med den högre dosering som används idag (9-10 miljoner IE dagligen) är effekten troligen otillräcklig vid monoterapi.

Tigecyklin

Preparatet har oftast in vitro effekt mot CPE men har bedömts ha osäker effekt vid allvarliga infektioner (se 5c). Effekten är troligen bäst vid bukinfektioner samt hud- och mjukdelsinfektioner och något sämre vid urinvägsfokus. Ökad mortalitet jämfört med

karbapenemer har noterats vid sjukhusförvärd pneumoni och VAP [6] och i dessa fall bör man överväga högre dosering, t ex laddningsdos 200 mg följt av 100 mg x 2 [7].

Fosfomycin

Fosfomycin har effekt mot majoriteten av CPE. Intravenös behandling med fosfomycin i kombination med andra preparat är aktuell när det saknas andra alternativ. Publicerade data om behandlingseffekten är mycket begränsade. Åtminstone in vitro är risken för resistensutveckling stor [8] vilket är ett argument för att alltid kombinera med ett annat aktivt antibiotikum. Rekommenderad dos vid allvarlig infektion 24 g/dygn iv uppdelat på 3-4 doser.

Aminoglykosider

Aminoglykosider har visad effekt som monoterapi vid urinvägsinfektioner men bör alltid kombineras med annat preparat vid allvarliga infektioner utgående från andra lokaler och vid svår sepsis/septisk chock [9].

Karbapenemer

Karbapenemer har ibland givits som monoterapi vid infektioner med CPE som uppvisar låga MIC-värden (≤ 8 mg/l) med 70% klinisk utläkning men data är begränsade. Mest erfarenhet finns av behandling med meropenem som kan ges i högre dosering än imipenem. Vid allvarliga infektioner bör dosering 2g x 3 användas och internationellt ofta 3-timmars infusion vilket kan övervägas i utvalda fall [10]. Högre dosering har också rapporterats. Koncentrationbestämning av meropenem (TDM, se 4c) kan övervägas framförallt vid behandling av bakterier med MIC-värden > 2 mg/l.

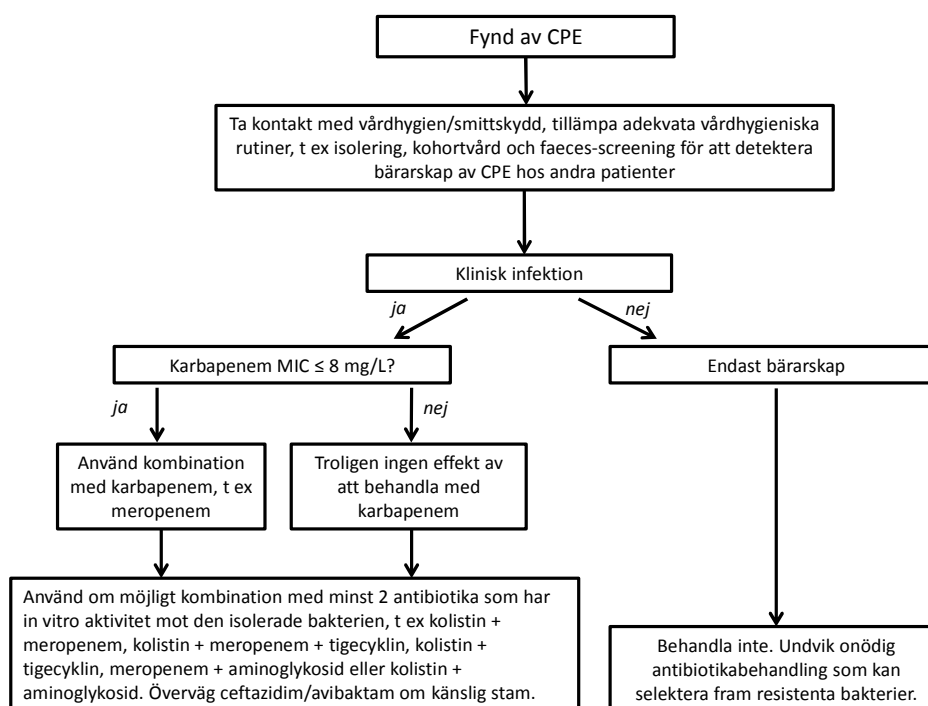
Ceftazidim/avibactam

Ceftazidim/avibactam är godkänt för behandling av komplicerade bukinfektioner (i kombination med metronidazol) och komplicerade urinvägsinfektioner inklusive pyelonefrit. Preparatet har effekt in vitro mot CPE som bildar KPC och OXA-48 men inte MBL [11]. Kliniska data avseende behandling av infektioner med CPE är ännu mycket begränsade. Resistensutveckling har beskrivits under pågående behandling vilket måste beaktas vid misstänkt behandlingssvikt [12].

c. Behandling av allvarliga akuta infektioner orsakade av CPE

Kliniska observationsstudier talar för att kombinationsbehandling ska användas vid behandling av allvarligare infektioner. Vanligt förekommande kombinationer i litteraturen är kolistin-tigecyklin, kolistin-karbapenem, kolistin-aminoglykosid och karbapenem-aminoglykosid, men andra kombinationer har också använts med varierande resultat [1, 7]. Tillgängliga data talar för att man bör använda en karbapenem i kombination med annat aktivt preparat om MIC-värdet för karbapenemer är 8 mg/l eller lägre [10]. Mest erfarenhet finns av behandling med meropenem som bör ges i hög dos, 2g x 3 som 3-timmars infusion, för att öka tiden över MIC. Baserat på tillgängliga data kan följande algoritm användas:

Figur 4. Algoritm för handläggning vid fynd av CPE.



I första hand rekommenderas meropenem i kombination med kolistin eller en aminoglykosid om stammen är känslig för dessa antibiotika. En kombination av meropenem, kolistin och tigecyklin har också rekommenderats baserat på hög överlevnad (12 av 14) vid bakteremi med CPE i en studie [3]. I de fall det finns flera alternativ tas så långt som möjligt hänsyn till de enskilda preparatens egenskaper. I enskilda fall kan in vitro testning av specifika

kombinationer övervägas, men det saknas evidens för att synergi in vitro kan prediktera klinisk effekt och i nuläget finns inga metoder som lämpar sig för bruk i rutinlaboratorier.

Kombinationsbehandling med kolistin är förknippat med hög risk för njurtoxicitet särskilt vid samtidigt behandling med annat njurtoxiskt preparat, t ex vancomycin eller aminoglykosid. Tigecyklin har bättre dokumentation för behandling av bukinfektioner och hud- och mjukdelsinfektioner och är mindre lämpligt vid urinvägsinfektioner och luftvägsinfektioner. Aminoglykosider kan användas i kombination med annat preparat vid sepsis och som behandling av urinvägsinfektioner. Intravenös behandling med fosfomycin är aktuell vid resistens mot kolistin men erfarenheten är mycket begränsad. Ceftazidim/avibactam kan vara aktuellt om stammen är känslig. Kombinationen kolistin, meropenem och rifampicin har haft god effekt i in vitro studier mot CPE, t ex NDM-producerande *K. pneumoniae* även när bakterierna har varit resistenta mot de enskilda preparaten. Kliniska data saknas men kombinationen kan övervägas i särskilda fall när det saknas andra alternativ.

I nuläget finns sällan anledning att misstänka allvarlig infektion med CPE i Sverige, men det kan vara motiverat till exempel vid behandling av patienter med tidigare bärarskap eller infektioner med CPE eller patienter som nyligen har vårdats på sjukhus i områden med hög förekomst av dessa bakterier. För empirisk behandling måste valet göras baserat på tidigare odlingsfynd hos patienten (om det finns) eller med ledning av lokal resistensepidemiologi. Ofta kan en kombination av kolistin, meropenem och/eller en aminoglykosid vara aktuell. Ceftazidim/avibactam kan övervägas framförallt vid misstänkt bukinfektion, i kombination med metronidazol, eller urinvägsinfektioner. Observera i valet av aminoglykosid att amikacin generellt har högre aktivitet än tobramycin och gentamicin mot ESBL-producerande bakterier medan gentamicin ofta har högre aktivitet mot CPE.

8. Behandling av MDR *Pseudomonas* och *Acinetobacter*

a. Kombinationsbehandling eller monoterapi?

För invasiva infektioner orsakade av *Pseudomonas* och *Acinetobacter* förordas ibland kombinationsbehandling för att förbättra den kliniska utläkningen och motverka resistensutveckling [13]. Kliniska studier som stödjer detta saknas dock och mycket talar för att monoterapi med ett betalaktamantibiotikum (t ex karbapenem) är lika effektivt som kombinationsterapi [14]. Den främsta anledningen att ge empirisk kombinationsbehandling

vid misstanke om allvarlig infektion med *Pseudomonas* eller *Acinetobacter* är att det ökar sannolikheten för att den orsakande bakterien är känslig för åtminstone ett av preparaten som används [15].

b. Behandling av allvarliga akuta infektioner orsakade av MDR *Pseudomonas* och *Acinetobacter*

Valet av behandling baseras på resistensbestämning. Om stammen är känslig ges i första hand beprövade preparat, t ex karbapenemer, piperacillin/tazobactam, ceftazidim och/eller ciprofloxacin i hög dos. Aminoglykosid bör ges i kombination med annat preparat. Kolistin är oftast aktivt mot karbapenemresistenta stammar och kan ges när det saknas andra lämpliga alternativ. Observera risken för njurtoxicitet om det ges samtidig behandling med annat njurtoxiskt preparat, t ex vancomycin eller aminoglykosid. Tigecyklin har normalt ingen aktivitet mot *Pseudomonas*. För *Acinetobacter* saknas fastställda brytpunkter för tigecyklin men en del stammar har MIC-värden < 0,5 mg/L och förväntas vara känsliga. Behandling med tigecyklin är aktuell endast när alternativ saknas. Kombinationer av kolistin och rifampicin +/- meropenem har haft god in vitro effekt mot MDR *Pseudomonas* och *Acinetobacter* även mot stammar som är resistenta mot de enskilda preparaten [1]. Dessa kombinationer har haft klinisk effekt i publicerade fallrapporter [16], och kan övervägas i särskilda fall när alternativ saknas.

Ampicillin/sulbactam har använts för behandling av MDR *Acinetobacter* oftast i kombination med andra preparat, t ex karbapenemer [17]. Sulbactam har en egen effekt mot *Acinetobacter* i vissa fall men är endast tillgängligt i kombination med ampicillin. Effekten är svår att förutse utifrån resistens-/MIC-bestämning och de doser som har använts är högre än normalt använda doser vilket gör att ampicillin/sulbactam endast är aktuellt när andra alternativ saknas. Metod för resistensbestämning saknas idag på de flesta svenska laboratorier. Ceftolozan/tazobactam har hög aktivitet mot MDR *Pseudomonas* och är ofta aktivt även mot stammar som är resistenta mot karbapenemer och andra alternativ [18]. Det finns ett antal fallrapporter som beskriver god effekt vid behandling av infektioner med multiresistenta *Pseudomonas* men systematiska studier saknas ännu [19].

Referenser:

1. Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL. Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. *Clinical microbiology reviews*. 2012 Jul;25(3):450-70. PubMed PMID: 22763634.

2. Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, Kilayko MC, Sandovsky G, Sordillo E, et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012 Apr;56(4):2108-13.
3. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Treccarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012 Oct;55(7):943-50.
4. Paul M, Carmeli Y, Durante-Mangoni E, Mouton JW, Tacconelli E, Theuretzbacher U, et al. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2014 Sep;69(9):2305-9. PubMed PMID: 24872346.
5. Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou K, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2011 Dec;17(12):1798-803.
6. Yahav D, Lador A, Paul M, Leibovici L. Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011 Sep;66(9):1963-71. PubMed PMID: 21685488.
7. Karaiskos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15: 1351 – 70.
8. Souli M, Galani I, Boukovalas S, Gourgoulis MG, Chryssouli Z, Kanellakopoulou K, et al. In vitro interactions of antimicrobial combinations with fosfomycin against KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* and protection of resistance development. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011 May;55(5):2395-7.
9. Vidal L, Gafter-Gvili A, Borok S, Fraser A, Leibovici L, Paul M. Efficacy and safety of aminoglycoside monotherapy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2007 Aug;60(2):247-57. PubMed PMID: 17562680.
10. Daikos GL, Markogiannakis A. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems? *Clinical microbiology and*

- infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2011 Aug;17(8):1135-41.
11. Falcone M, Paterson D. Spotlight on ceftazidime/avibactam: a new option for MDR Gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Oct;71(10):2713–22, Shields RK, Potoski BA, Haidar G, Hao B, Doi Y, Chen L, et al. Clinical outcomes, drug toxicity and emergence of ceftazidime-avibactam resistance among patients treated for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Clin Infect Dis.* 2016 Sep 13.
 12. Shields RK, Potoski BA, Haidar G, et al. Clinical outcomes, drug toxicity and emergence of ceftazidime-avibactam resistance among patients treated for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. 2016;63:1615-1618.
 13. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2004 Aug;4(8):519-27.
 14. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med.* 2010 Aug;38(8):1651-64.
 15. Traugott KA, Echevarria K, Maxwell P, Green K, Lewis JS. Monotherapy or combination therapy? The *Pseudomonas aeruginosa* conundrum. *Pharmacotherapy.* 2011 Jun;31(6):598-608.
 16. Bassetti M, Repetto E, Righi E, Boni S, Diverio M, Molinari MP, et al. Colistin and rifampicin in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:417–20.
 17. Kuo LC, Lai CC, Liao CH, Hsu CK, Chang YL, Chang CY, Hsueh PR. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia: clinical features, antimicrobial therapy and outcome. *Clin Microbiol Infect.* 2007 Feb;13(2):196-8.
 18. Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial activity of ceftolozane-tazobactam tested against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* with various resistance patterns isolated in U.S. Hospitals (2011-2012). *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Dec; 57(12): 6305–6310.
 19. Patel UC, Nicolau DP, Sabzwari RK. Successful treatment of multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia with the recommended renally adjusted ceftolozane/tazobactam regimen. *Infect Dis Ther.* 2016 Mar; 5(1): 73–79.

9. Behandling av särskilda infektioner orsakade av MDR gramnegativa bakterier

a. Ortopediska infektioner

Det saknas evidens för hur man bäst behandlar ortopediska infektioner orsakade av gramnegativa bakterier med MDR och litteraturen är begränsad till fallbeskrivningar. Protesrelaterade infektioner innebär en extra stor terapeutisk utmaning som måste involvera ett multidisciplinärt omhändertagande [1]. Val av antibiotika vid behandling av infektioner i skelett och leder styrs av resistensmönster. Kombinationsbehandling rekommenderas vid CPE och TDM är att föredra för att optimera doseringen (se kapitel 4 c). Vid behandling av skelett- och ledinfektioner är det särskilt viktigt att om möjligt, beroende på resistensmönster, välja preparat med god penetrans till infektionsfokus.

CPE

Som vid andra allvarliga infektioner orsakade av karbapenemasproducerande Enterobacteriaceae rekommenderas kombinationsterapi med en karbapenem om MIC \leq 8 mg/L. Kolistin kan användas vid kombinationsbehandling men preparatets penetrans till skelett- och led är dock osäker [2]. Tigecyklin saknar indikation för skelett- och ledinfektioner. I fallserier av komplicerad osteomyelit behandlad med tigecyklin har preparatet haft effekt men litteraturen innefattar dock inga fall av infektioner orsakade av CPE [3]. I djurmodell har tigecyklin haft synergistisk effekt i kombination med rifampicin eller aminoglykosid [2]. Aminoglykosider har i fallbeskrivningar använts som tillägg till annan behandling men fungerar generellt begränsat i sur anaerob miljö och har begränsad vävnadspenetration. Fosfomycin har in vitro aktivitet mot majoriteten av CPE. Vid intravenös behandling uppnås adekvata koncentrationer i vävnader och preparatet har även haft god aktivitet vid biofilmbildning, framförallt i kombination med colistin [4]. Kliniska data om behandlingseffekt är dock mycket begränsade. För ceftazidim/avibactam saknas indikation för skelett- och ledinfektioner, men preparatet kan vara ett alternativ vid behandling av ortopediska infektioner orsakade av CPE förutsatt att stammen är känslig [2]. Kliniska data är dock mycket begränsade och resistensutveckling har beskrivits under pågående behandling vilket måste beaktas framförallt vid risk för biofilmbildning [5].

MDR Pseudomonas och Acinetobacter

Om stammen är känslig ges i första hand beprövade preparat, t ex karbapenemer och/eller ciprofloxacin i hög dos. Aminoglykosider fungerar generellt begränsat i sur anaerob miljö

och bör vid behandling av dessa infektioner alltid ges i kombination med annat preparat. Kolistin är oftast aktivt mot karbapenemresistenta stammar och kan ges när det saknas andra lämpliga alternativ i kombination med annat preparat men preparatets penetrans till skelett- och led är osäker [2]. I fallbeskrivningar av skelettinfektioner orsakade av *Pseudomonas* har klinisk förbättring rapporterats vid behandling med kolistin i kombination med rifampicin eller karbapenem eller tigecyklin [6-8]. Ceftolozan/tazobactam och ceftazidim/avibactam saknar indikation för skelett- och ledinfektioner men kan övervägas när det saknas andra alternativ förutsatt att den isolerade bakterien är känslig *in vitro*. Ceftolozan/tazobactam har i råttmodell visat koncentrationer i skelett jämförbara med cefalosporiner [9]. Kliniska data är dock mycket begränsade. Resistensutveckling har beskrivits under pågående behandling med ceftazidim/avibactam vilket måste beaktas framförallt vid risk för biofilmbildning.

Referenser

1. de Sanctis J, Teixeira L, van Duin D, et al. Complex prosthetic joint infections due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a unique challenge in the era of untreatable infections. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2014;25:73-8.
 2. Perez-Jorge C, Gomez-Barrena E, Horcajada JP, Puig-Verdie L, Esteban J. Drug treatments for prosthetic joint infections in the era of multidrug resistance. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2016;17:1233-46.
 3. Griffin AT, Harting JA, Christensen DM. Tigecycline in the management of osteomyelitis: a case series from the bone and joint infection (BAJIO) database. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;77:273-7.
 4. Corvec S, Furustrand Tabin U, Betrisey B, Borens O, Trampuz A. Activities of fosfomicin, tigecycline, colistin, and gentamicin against extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in a foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1421-7.
 5. Shields RK, Potoski BA, Haidar G, et al. Clinical outcomes, drug toxicity and emergence of ceftazidime-avibactam resistance among patients treated for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. 2016;63:1615-1618.
- Tascini C, Menichetti F, Gemignani G, et al. Clinical and microbiological efficacy of colistin therapy in combination with rifampin and imipenem in multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* diabetic foot infection with osteomyelitis. *The international journal of lower extremity wounds* 2006;5:213-6.

6. Stanzani M, Tumietto F, Giannini MB, et al. Successful treatment of multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa* osteomyelitis after allogeneic bone marrow transplantation with a combination of colistin and tigecycline. *J Med Microbiol* 2007;56:1692-5.
7. Ribera A, Benavent E, Lora-Tamayo J, et al. Osteoarticular infection caused by MDR *Pseudomonas aeruginosa*: the benefits of combination therapy with colistin plus beta-lactams. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:3357-65.
8. Jolliff JC, Ho J, Joson J, Heidari A, Johnson R. Treatment of polymicrobial osteomyelitis with ceftolozane-tazobactam: case report and sensitivity testing of isolates. *Case reports in infectious diseases* 2016;1628932.

b. CNS-infektioner

Meningit och ventrikulit orsakade av gramnegativa bakterier ses hos vuxna nästan uteslutande efter neurokirurgiska ingrepp. Behandling bör alltid ske med en kombination av minst två olika antibiotika. Vissa antibiotika penetrerar mycket dåligt till CNS, varför intraventrikulär (IVT) eller intrathekal (ITH) behandling kan behövas. IVT administrering ger troligen bättre koncentrationer i CNS än ITH. Observera att antibiotika och koksalt som ges IVT eller ITH får inte innehålla konserveringsmedel. Regelbundna mätningar av antibiotikakoncentrationer i likvor rekommenderas när detta är möjligt. Behandlingstiden bör vara minst 21 dagar och utsättning föregås av tre negativa likvorodlingar [1]. Eftersom kliniska data är mycket begränsade måste valet av antibiotikapreparat avgöras efter individuell bedömning med beaktande av patogen, resistensbestämning, CNS-penetration, och patientfaktorer. Här sammanfattas nuvarande kunskapsläge för preparat som kan övervägas i dessa fall. För mer detaljer, se separat Appendix III CNS-infektioner.

Kolistin penetrerar mycket dåligt till CNS från plasma och därför kan kolistin IVT (125 000 IU x 1) övervägas som tillägg till intravenös terapi [2, 3]. Biverkningar i form av kemisk meningit, ventrikulit och kramper förekommer, men är relativt ovanliga.

Tigecyklin har i några fallrapporter haft effekt vid CNS-infektion orsakad av *Acinetobacter* [4]. CNS-penetrationen har rapporterats vara låg [5] men är troligen högre så länge blod-hjärn-barriären är påverkad. Högre doser än normalt bör övervägas vid CNS-infektion, till exempel 200 mg laddningsdos, därefter 100 mg x 2.

Intravenöst fosfomycin kan vara effektivt vid meningit orsakad av känslig bakterie. Effekten är oftast otillräcklig mot *Acinetobacter* och *Pseudomonas*. God penetration till CNS har noterats vid dosering 8 g x 3 [6], som bör användas vid CNS-infektioner. Fosfomycin bör alltid kombineras med annat aktivt antibiotikum på grund av den höga risken för resistensutveckling vid monoterapi.

Aminoglykosider penetrerar mycket dåligt till CNS, varför IVT eller ITH behandling kan övervägas som tillägg till intravenös terapi. Doser och målkoncentrationer är tyvärr inte väl etablerade. För gentamicin rekommenderas dosering är 4-8 mg x 1 och därefter justering av dosen beroende på dalvärdet före nästa dos (målvärde 7-17 mg/L) [1, 7]. För amikacin har 30 mg x 1 rekommenderats av IDSA 2004 [1].

Rifampicin har bra CNS-penetration [1]. Synergieffekt har påvisats in vitro mellan kolistin och rifampicin +/- meropenem och kombinationsbehandling med dessa preparat kan övervägas i svåra fall där andra lämpliga alternativ saknas (se 7c och 8b). Dosering 600 mg x 1-2 alternativt 10 mg/kg x 2 har haft effekt i olika fallrapporter [8].

Ampicillin/sulbactam i hög dos kan vara ett behandlingsalternativ vid meningit orsakad av *Acinetobacter* om det saknas andra alternativ förutsatt att stammen är känslig in vitro. I dessa fall utövas effekten av sulbactam och inte ampicillin. Den kliniska evidensen är dock mycket begränsad och CNS-penetrationen är beroende av graden av blod-hjärnbarriärpåverkan. Dosering upp till 3/1.5 g x 6 [9] har använts i publicerade fallrapporter utan några noterade biverkningar.

Kinoloner har generellt god CNS-penetration [10] och kan övervägas om orsakade bakterie är känslig in vitro. Ciprofloxacin bör ges med dosering 400 mg x 3, levofloxacin 500 mg x 2 och moxifloxacin 400 mg x 1.

Aztreonam har god CNS-penetration men kliniska data för behandling av meningit orsakad av CPE och MDR *Pseudomonas* och *Acinetobacter* är mycket begränsade. Flertalet stammar är också resistenta in vitro.

Ceftazidim/avibactam har använts i ett fall av meningit orsakad av XDR *Pseudomonas* (känslig endast för kolistin) med dosering 2.5 g x 3 i kombination med intravenöst kolistin

[11]. I övrigt saknas kliniska data både för ceftazidim/avibactam och ceftolozan/tazobactam för behandling av CNS-infektioner.

Referenser:

1. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Whitley RJ. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clinical Infectious Diseases* 2004;39:1267–84.
2. Ziaka M, Markantonis SL, Fousteri M, Zygoulis P, Panidis D, Karvouniaris M, Makris D, Zakynthinos E. Combined intravenous and intraventricular administration of colistin methanesulfonate in critically ill patients with central nervous system infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:1938-40.
3. Imberti R, Cusato M, Accetta G, Marinò V, Procaccio F, Del Gaudio A, Iotti GA, Regazzi M. Pharmacokinetics of colistin in cerebrospinal fluid after intraventricular administration of colistin methanesulfonate. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:4416-21.
4. Tutuncu EE, Kuscü F, Gurbuz Y, Oztürk B, Haykir A, Sencan I. Tigecycline use in two cases with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. *Int J Infect Dis*. 2010;14:e224-6.
5. Lengerke C, Haap M, Mayer F, Kanz L, Kinzig M, Schumacher U, Sörgel F, Riessen R. Low tigecycline concentrations in the cerebrospinal fluid of a neutropenic patient with inflamed meninges. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:449-50.
6. Pfausler B, Spiss H, Dittrich P, Zeitlinger M, Schmutzhard E, Joukhadar C. Concentrations of fosfomycin in the cerebrospinal fluid of neurointensive care patients with ventriculostomy-associated ventriculitis. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53:848-52.
7. Glimåker m fl, Svenska infektionsläkarföreningen. Vårdprogram bakteriella CNS-infektioner, uppdaterat 2010 (www.infektion.net).
8. Motaouakkil S, Charra B, Hachimi A, Nejmi H, Benslama A, Elmdaghri N, Belabbes H, Benbachir M. Colistin and rifampicin in the treatment of nosocomial infections from multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Infect*. 2006;53:274-8.
10. Mellon G, Clec'h C, Picard B, Cohen Y, Jauréguy F. Postsurgical meningitis due to multiresistant *Acinetobacter baumannii* successfully treated with high doses of ampicillin/sulbactam combined with rifampicin and fosfomycin. *J Infect Chemother*. 2012;18:958-60.

11. Nau R, Sörgel F, Eiffert H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23:858-83.
12. Xipell M, Bodro M, Marco F, Losno RA, Cardozo C, Soriano A. Clinical experience with ceftazidime/avibactam in patients with severe infections, including meningitis and lung abscesses, caused by extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents.* 2017 (in press).

10. Avslutning

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att ge råd om evidensbaserad behandling vid infektioner orsakade av multiresistenta gramnegativa bakterier. Avsikten med detta dokument är att underlätta för behandlande läkare genom att sammanställa nuvarande kunskapsläge men vi vill igen poängtera att i många fall ges rekommendationer och förslag som baseras på tyckande av medlemmarna i gruppen. Dokumentet kommer att revideras när det tillkommer viktig ny information. Under 2017 kommer också nya europeiska rekommendationer som nu utarbetas inom ESCMID vilket vi kommer att bevaka.

Vi är tacksamma för alla synpunkter och kommentarer på innehållet och öppna för personlig kontakt för att diskutera svårbehandlade fall.