

Behandling av multiresistenta gramnegativa bakterier

Innehållsförteckning

Arbetsgrupp.....	3
Förkortningar	4
1. Bakgrund och avgränsningar	5
2. Metod	5
3. Epidemiologi.....	6
a. ESBL-producerande Enterobacterales	6
b. Karbapenemresistenta gramnegativa bakterier	6
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?.....	9
c. Koncentrationsmätning av antibiotika – Therapeutic Drug Monitoring (TDM)	11
5. Behandling av ESBL-producerande Enterobacterales (ej ESBL _{CARBA})	12
a. Känslighet för antibiotika.....	13
b. Perorala preparat	13
Amoxicillin-klavulansyra	13
Ceftibuten.....	14
Ciprofloxacin	14
Fosfomicin	15
Nitrofurantoin	16
Pivmecillinam	16
Trimetoprim och trimetoprim-sulfametoxazol	17
c. Intravenösa preparat	17
Aminoglykosider.....	17
Cefalosporiner.....	18
Ciprofloxacin	18
Karbapenemer	18
Piperacillin-tazobaktam	19
Temocillin	19
Tigecyklin	20
6. Behandling av karbapenemresistenta gramnegativa bakterier.....	23
a. Korsresistens och känslighet för antibiotika	23
7. Behandling av karbapenemasproducerande Enterobacterales (CPE)	25
a. Kombinationsbehandling eller monoterapi?	25
b. Preparat som kan övervägas vid allvarliga infektioner.....	26

Kolistin.....	26
Tigecyklin	26
Fosfomicin	26
Aminoglykosider.....	27
Karbapenemer	27
Ceftazidim-avibactam	27
Ceftolozan-tazobaktam	28
Meropenem-vaborbaktam	28
Imipenem-relebaktam	28
Cefiderokol	28
Aztreonam.....	29
c. Behandling av allvarliga akuta infektioner orsakade av CPE.....	29
8. Behandling av MDR Pseudomonas och Acinetobacter	31
a. Kombinationsbehandling eller monoterapi?	31
b. Behandling av allvarliga akuta infektioner orsakade av MDR Pseudomonas och Acinetobacter	31
Behandling av särskilda infektioner orsakade av MDR gramnegativa bakterier	36
b. CNS-infektioner.....	39

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

Olof Hertting, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Gisela Otto, VO Infektionssjukdomar, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Malin Vading, Infektionskliniken, Danderyds sjukhus, Stockholm

Andreas Winroth, Infektionskliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Förkortningar

AmpC	Ampicillinas C, betalaktamas
AUC	Arean under plasmakoncentrationskurvan (Area Under the Curve)
BMI	Body mass index
CNS	Centrala nervsystemet
CPE	Karbapenemasproducerande Enterobacterales (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)
KPC	Klebsiella pneumoniae karbapenemas, en typ av karbapenemas
MBL	Metallobetalaktamas, en typ av karbapenemas
MDR	Multidrug resistance, resistens mot minst tre olika antibiotikaklasser
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
VAP	Ventilatorassocierad pneumoni
VIM	Verona integron-kodat metallobetalaktamas, en typ av karbapenemas

1. Bakgrund och avgränsningar

Infektioner orsakade av multiresistenta gramnegativa bakterier är förknippade med ökad risk för terapivikt, förlängd sjuklighet och ökad risk för mortalitet vid allvarliga infektioner. Det vetenskapliga underlaget är i många fall otillräckligt för att ge evidensbaserade rekommendationer för behandling vid infektioner orsakade av dessa bakterier. Avsikten med detta dokument är att underlätta för behandlande läkare genom att sammanställa nuvarande kunskapsläge men vi vill poängtera att i många fall ges förslag som huvudsakligen baseras på åsikter bland medlemmarna i gruppen. Här finns också information om preparat som inte är registrerade i Sverige men som 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 bakterier inom vårdinrättningar. För särskilda hygienåtgärder hänvisas till lokala riktlinjer från vårdhygien- och smittskyddsenheter. I denna uppdaterade version (maj 2022) har särskilt avsnittet om karbapenemresistenta bakterier reviderats med anledning av de nya antibiotika som har blivit tillgängliga under senare år. Dokumentet kommer att revideras årligen eller när det tillkommer viktig ny information.

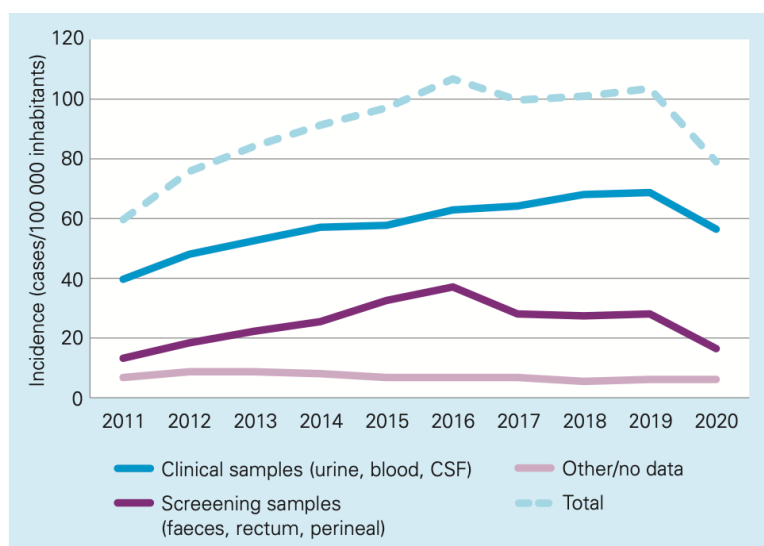
2. Metod

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 expertbedömningar. 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 sammanställt (Appendix III). Bakgrundsdokumentet 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 Enterobacterales

Under 2020 rapporterades i Sverige totalt 8 230 fall av ESBL-producerande Enterobacterales, en minskning med 23% jämfört med 2019 (**Figur 1**). Minskningen i antalet fall sågs både i screeningodlingar och kliniska odlingar och har troligen samband med vårdens omställning och minskat resande under covid-19 pandemin. Vanligaste art var *Escherichia coli* som utgjorde 87%, följt av *Klebsiella pneumoniae* (9%). Invasiva fall minskade från 835 under 2019 till 727 under 2020. 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% resistens mot 3:e generationens cefalosporiner. I de flesta länder orsakas resistensen av spridning av CTX-M betalaktamaser, framför allt CTX-M-15. Det är flera kloner och plasmider som är involverade, men runt 30% 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.

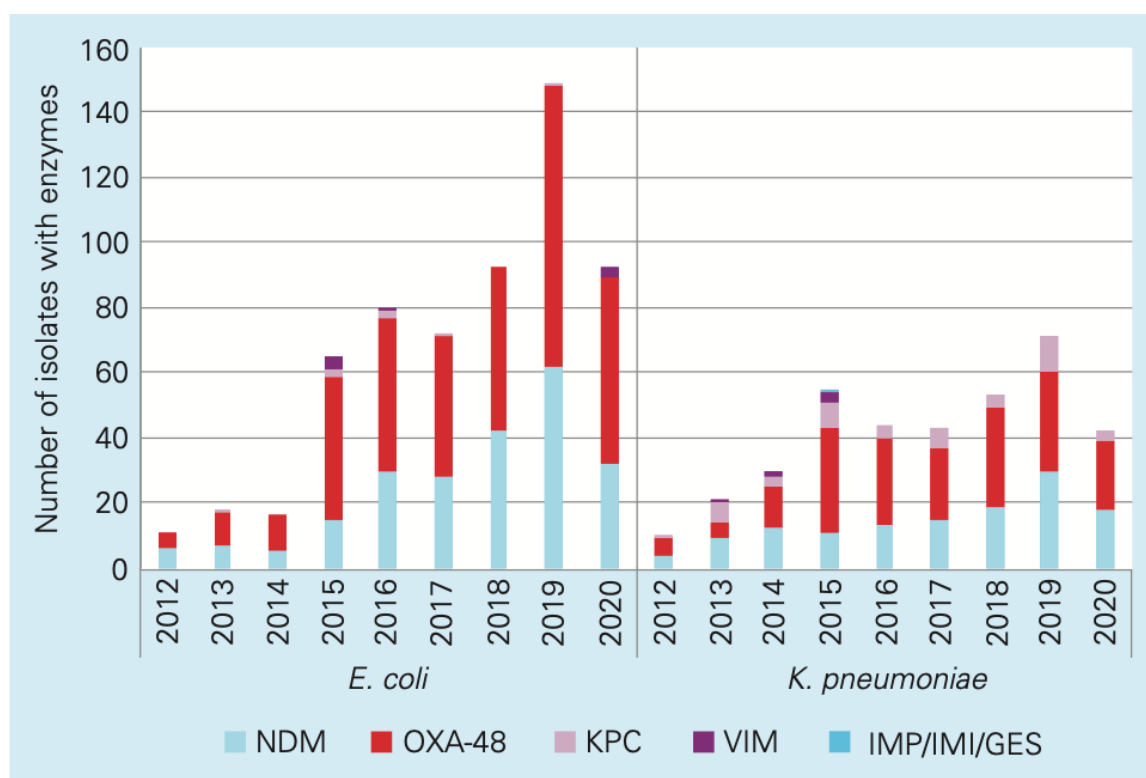


Figur 1. Incidens av ESBL i Sverige 2011-2020. Källa: Folkhälsomyndigheten.

b. Karbapenemresistenta gramnegativa bakterier

ESBL_{CARBA} (= karbapenemaser) bryter i olika grad ner karbapenemer, vilket leder till nedsatt känslighet eller resistens. Dessa stammar är ofta resistenta mot flertalet andra antibiotika med

undantag av polymyxiner (t ex kolistin), tigecyklin, fosfomycin, cefiderokol och de nya kombinationspreparaten som innehåller betalaktamantibiotika och betalaktamashämmare (ceftazidim-avibaktam, ceftolozan-tazobaktam, meropenem-vaborbaktam och imipenem-relebaktam). I motsats till ESBL_A och ESBL_M, finns det för ESBL_{CARBA} även klinisk anmälningsplikt sedan 2012. Under 2020 noterades 128 fall av ESBL_{CARBA} i Sverige vilket var en minskning på 36% jämfört med 2019. Flertalet fall är upptäckta i samband med screening snarare än vid utredning av kliniska symtom. Minskningen är troligen tillfällig och en konsekvens av minskat resande och sjukhusvård utomlands under covid-19 pandemin. Precis som tidigare dominerar OXA-48 och NDM (**Figur 2**). Så långt orsakar därmed ESBL_{CARBA} få kliniska infektioner i Sverige och endast 11 fall av ESBL_{CARBA} i blod rapporterades under 2020. 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% hos sjukhusvårdade patienter. Fler europeiska länder börjar även röra sig in i intervallet 1-5% resistens och även 5-10%. Bland *K. pneumoniae* med ESBL_{CARBA} förekommer en hel del resistens mot kolistin – siffror över 20% har rapporterats från flera länder. För *E. coli* från blododlingar är resistens mot karbapenemer fortfarande väldigt ovanligt



Figur 2. Karbapenemaser (ESBL_{CARBA}) i Sverige 2012-2020. 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

Vuxna:

Riskfaktorer för infektioner med multiresistenta gramnegativa bakterier är till exempel kroniska sjukdomar, hög ålder, samt antibiotikabehandling och sjukhusvård inom 3 månader [1]. Bärarskap eller tidigare infektioner orsakade av resistenta bakterier är också kopplat till ökad risk för den enskilde patienten. Risken för ESBL-producerande Enterobacterales 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. Generellt är risken att bli bärare av ESBL-producerande bakterier ca 25% under resa utanför Europa och Nordamerika men högre risk har rapporterats till exempel vid resa till Indien och andra delar av Asien [2, 3]. Hos majoriteten av friska resenärer som har blivit ESBL-bärare kvarstår dock 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 [4]. Majoriteten av infektioner med ESBL_{CARBA}-producerande Enterobacterales i Sverige ses hos patienter som nyligen har vårdats i högendemiska områden, men även inhemsk smittspridning förekommer.

Risken för infektion med karbapenemresistenta Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa* och *Acinetobacter baumannii* är förutom ovanstående faktorer kopplad till intensivvård, respiratorbehandling och användning av invasiva katetrar [5].

Barn:

Infektioner med multiresistenta gramnegativa bakterier hos barn innebär en ökad risk för morbiditet, mortalitet och ökade sjukvårdsresurser [6-8]. Handläggningen av barn med skiljer sig från vuxna, främst genom att färre antibiotika kan användas, men också genom att biverkanspanoramata ofta ser annorlunda ut. Generellt sett finns det mindre forskning gjord på barnpopulationer, varför förslag och rekommendationer i ännu större utsträckning än för vuxensidan vid sidan av kliniska studier baseras på fallrapporter, fallserier och klinisk erfarenhet. Små barns tarmflora utvecklas snabbt den första tiden. Detta spelar sannolikt roll vid antibiotikaanvändning och troligen även för bärarskapets längd av exempelvis ESBL-

bildande Enterobacterales. Det är fortfarande oklart till vilken grad mikrobiotans plasticitet hos barn påverkar risken för och längden på ett bärarskap. En kliniskt viktig skillnad mellan vuxna och små barn är svårigheten att skilja mellan akut cystit och akut pyelonefrit hos de minsta barnen vilket påverkar valet av empirisk behandling [9].

Kända riskfaktorer för kolonisering av resistenta gramnegativa bakterier hos barn är främst behandling med bredspektrumantibiotika (i synnerhet cefalosporiner), men även sjukhusvård, ESBL-bärarskap i omgivningen samt behandling med cytostatika [10-11], förekomst av katetrar och infarter samt möjligen underliggande kronisk sjukdom [6,12-13]. Utlandsresor till Sydostasien innebär sannolikt en ökad risk för kolonisering även på barn [14-15].

Det finns ett mycket begränsat antal studier på hur länge barn förblir koloniserade av multiresistenta gramnegativa tarmbakterier och längden av bärarskapet påverkas sannolikt av barnets ålder. De flesta barn synes liksom vuxna ha ett övergående bärarskap, där flertalet blivit av med resistenta stammar efter 3 månader, men ett antal studier visar att längre bärarskap på månader till år inte är ovanligt [6, 13] och att barn koloniserade neonatalt kan uppvisa mycket långt bärarskap.

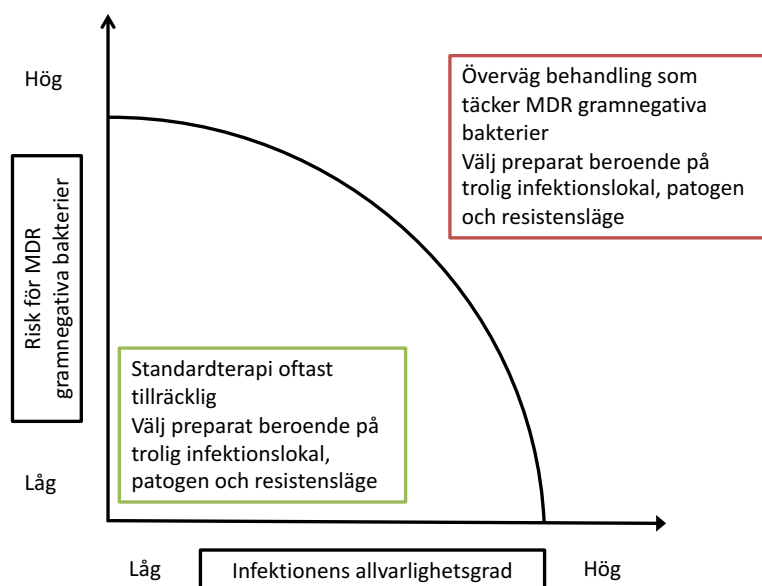
b. När ska empirisk behandling ges som täcker MDR gramnegativa bakterier?

I den individuella bedömningen av lämplig empirisk terapi måste både såväl sannolikheten för att infektionen orsakas av multiresistenta gramnegativa bakterier som infektionens allvarlighetsgrad vägas in i bedömningen, liksom patientfaktorer som ökar känsligheten för infektioner och risk för biverkningar. Hos en patient med hög risk för resistenta bakterier men lindrig infektion (t ex misstanke om cystit) kan standardterapi vara tillräcklig, medan empirisk kombinationsbehandling kan vara motiverad hos en kritiskt sjuk patient med tidigare känd kolonisation med karbapenemresistenta Enterobacterales (**Figur 3**). Även om risken för bärarskap av ESBL är stor efter utlandsresa verkar de koloniserande bakterierna ha relativt låg virulens och därmed lägre risk att orsaka klinisk infektion [16]. I handläggningen bör därför ökad risk för ESBL efter utlandsresa vägas in framförallt kort efter hemkomst (< 3 månader), vid allvarlig sjukdom eller infektionskänslig patient (immunsuppression).

Tidigt insatt effektiv antibiotikabehandling är avgörande vid behandling av kritiskt sjuka patienter. Eftersom ESBL-producerande bakterier ofta är resistenta mot standardpreparaten kan därför behandling med karbapenemer och aminoglykosider krävas. I SILFs vårdprogram

för urinvägsinfektioner rekommenderas tillägg av ertapenem i väntan på odlings svar till patienter med hög risk för ESBL och febril UVI vid poliklinisk behandling, medan imipenem eller meropenem är säkrare alternativ vid allvarligare sjukdom. En ökad förekomst av ESBL har i andra länder ibland lett till en omotiverat hög användning av karbapenemer vilket driver resistensutvecklingen ytterligare.

Vid misstanke om karbapenemresistenta bakterier saknas idag resistensdata och klinisk erfarenhet för att avgöra vilken strategi som är bäst för empirisk behandling. Ceftazidim-avibaktam, cefiderokol och meropenem i hög dos +/- vaborbaktam kan övervägas, eventuellt i kombination med kolistin eller en aminoglykosid. Misstanke om patogen och eventuella tidigare odlings svar måste vara vägledande i det individuella fallet. Kolistin har hög aktivitet mot karbapenemresistenta bakterier, medan känsligheten för aminoglykosiderna varierar. Varken kolistin eller aminoglykosider bör ges som monoterapi vid allvarligare infektioner och kombination av dessa bör undvikas på grund av hög risk för njurtoxicitet (se avsnitt 6).



Figur 3. I beslut om empirisk täckning för multiresistenta (MDR) gramnegativa bakterier måste både risken för resistens och infektionens allvarlighetsgrad vägas in.

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 (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 [17, 18]. 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 (icke-proteinbundna) fraktionen av antibiotika mätt vid doseringsintervallets slut (dalvärdet) inte ska understiga bakteriens MIC-värde, vilket motsvarar $fT > MIC$ 100%. Om bakteriens MIC-värde inte är känt kan istället den kliniska brytpunkten för känslighet (S) hos misstänkta patogener användas. I praktiken är ”värsta scenariot” i det här fallet oftast brytpunkten för *Pseudomonas aeruginosa*. Vid mindre allvarliga infektioner är $fT > MIC$ 50% tillräckligt vilket kan kontrolleras med provtagning efter halva doseringsintervallet (den fria antibiotikakoncentrationen ska då vara över MIC-värdet).

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. Arcilla MS, van Hattem JM, Haverkate MR, Bootsma MCJ, van Genderen PJJ, Goorhuis A et al. Import and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017 Jan;17(1):78-85.
4. Ny S, Löfmark S, Börjesson S, Englund S, Ringman M, Bergström J et al. Community carriage of ESBL-producing *Escherichia coli* is associated with strains of low pathogenicity: a Swedish nationwide study. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Feb; 72(2):582-588
5. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis*. 2011; 53:60-7.

6. Lukac PJ, Bonomo RA, Logan LK. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: old foe, emerging threat. *Clin Infect Dis*. 2015;60(9):1389-97.
7. Flokas ME, Karanika S, Alevizakos M, Mylonakis E. Prevalence of ESBL-Producing Enterobacteriaceae in Pediatric Bloodstream Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2017;12(1):e0171216.
8. Nieminen O, Korppi M, Helminen M. Healthcare costs doubled when children had urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria. *Acta Paediatr*. 2017;106(2):327-333.
9. http://www.blf.net/nefrolog/dok/UVI_Riktlinjer.pdf
10. Woerther PL, Burdet C, Chachaty E, Andremont A. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum β -lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(4):744-58
11. Kaarme J, Riedel H, Schaal W, Yin H, Nevéus T, Melhus Å. Rapid Increase in Carriage Rates of *Enterobacteriaceae* Producing Extended-Spectrum β -Lactamases in Healthy Swedish Preschool Children (submitted)
12. Moxon CA, Paulus S. Beta-lactamases in Enterobacteriaceae infections in children. *J Infect*. 2016;72 Suppl:S41-9.
13. Murray TS, Peaper DR. The contribution of extended-spectrum β -lactamases to multidrug-resistant infections in children. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(1):124-31.
14. Birgy A, Levy C, Bidet P, et al. ESBL-producing *Escherichia coli* ST131 versus non-ST131: evolution and risk factors of carriage among French children in the community between 2010 and 2015. *J Antimicrob Chemother*. 2016; epub ahead of print
15. Islam S, Selvarangan R, Kanwar N, et al. Intestinal Carriage of Third-Generation Cephalosporin-Resistant and Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Healthy US Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;
16. Vading M, Kabir MH, Kalin M, Iversen A, Wiklund S, Nauc ler P, Giske CG. Frequent acquisition of low-virulence strains of ESBL-producing *Escherichia coli* in travellers. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Dec;71(12):3548-3555.
17. 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.
18. 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 Enterobacterales (ej ESBL_{CARBA})

I följande avsnitt presenteras känsligheten 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.

a. Känslighet för antibiotika

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

Antibiotika	E. coli (n=2428)			K. pneumoniae (n=388)		
	S (%)	I (%)	R (%)	S (%)	I (%)	R (%)
Cefotaxim	0,2	0,9	98,9	8,2	3,6	88,1
Ceftazidim	3,7	9,4	86,9	1,2	3,9	94,8
Mecillinam	94,8	-	5,2	81,6	-	18,4
Trimetoprim	42,1	-	57,9	26,5	-	73,5
Nitrofurantoin	98,1	-	1,9	<i>Data saknas</i>		
Meropenem	99,9	0,1	0	99,2	0,8	0
Gentamicin	76,7	0	23,3	71,6	-	28,4
Amikacin	92,3	-	7,7	95,6	-	4,4
Piperacillin-tazobaktam	76,1	-	23,9	34,5	-	65,5
Amoxicillin-klavulansyra, komplicerad UVI	35,9	-	64,1	29,2	-	70,8
Amoxicillin-klavulansyra, okomplicerad UVI	68,3	-	31,7	52,9	-	47,1
Temocillin ¹	-	87,8	12,2	-	91,5	8,5
Imipenem	100	0	0	100	0	0
Ertapenem	98,3	-	1,7	90,5	-	9,5
Ciprofloxacin	21,5	17,0	61,5	23,3	13,0	63,7
Fosfomicin ¹	98,1	-	1,9	<i>Data saknas</i>		
Tigecyklin ¹	99,7	0,3	0	<i>Data saknas</i>		

¹Inga nya data är tillgängliga – data är hämtade från förra version av dokumentet. För temocillin saknas S-grupp – vildtypspopulationen är i I-gruppen, vilket innebär att doseringen 2 g x 3 ska användas.

Tabell 1. Känslighet för antibiotika hos ESBL_A och ESBL_M-producerande E. coli och K. pneumoniae. Källa: Karolinska Universitetslaboratoriet 2020-2021 (ej screeningprover).

b. Perorala preparat

Amoxicillin-klavulansyra

Amoxicillin-klavulansyra har in vitro aktivitet mot ca 70% av ESBL-producerande E. coli i Sverige enligt den högre brytpunkten (32 mg/L) 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 500/125 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 för såväl vuxna som barn. Känsligheten är dock endast ca 35% hos ESBL-producerande E. coli enligt den lägre brytpunkten (8 mg/L) 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 hos vuxna och en total behandlingstid av 10-14 dagar.

För barn är doseringen vid okomplicerade UVI:er 20 mg/kg av amoxicillin x 3 po (max 875/125 mg x 3), vid komplicerade UVI:er finns beskrivet doser på 30 mg/kg x 3 po [2]. Vid amoxicillindoser i det högre spannet bör proportionen klavulansyra minskas för att undvika gastrointestinala biverkningar, genom att välja en beredning med högre styrka amoxicillin och mindre klavulansyra (ex oral susp 80 mg/ml/11,97 mg/ml) enligt proportionen 7:1 (amoxicillin-klavulansyra).

Ceftibuten

Ceftibuten tillhandahålls för närvarande inte i Sverige. Resistensen är hög hos ESBL-producerande bakterier (ca 90%). Till stabila patienter med UVI och känslig bakterie kan man överväga behandling med ceftibuten om det saknas andra lämpliga alternativ men det saknas kliniska data som stöder detta. Överväg högre dosering (vuxna 400 mg x 2) åtminstone under de första behandlingsdygnet. Cefixim som har rekommenderats som alternativ vid febril UVI har ingen aktivitet mot ESBL-producerande bakterier.

Ciprofloxacin

Kinoloner bör inte ges vid behandling av cystit av ekologiska skäl och på grund av högre risk för biverkningar jämfört med andra alternativ. Eftersom endast ca 20% 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.

Kinoloner har misstänkts kunna orsaka artropati hos barn, även om riskerna har ifrågasatts av senare forskning. Kinoloner har redan klinisk användning i vissa pediatrika grupper och tillstånd, och rekommendationen är då att i första hand använda ciprofloxacin. Hög förekomst av resistens hos kinoloner hos MDR gramnegativa bakterier begränsar användbarheten, men doser på upp till 20 mg/kg x 2 (högst 750 mg/dos) kan användas vid exempelvis pyelonefrit, om resistensmönstret talar för det [3].

Fosfomycin

Fosfomycin är aktivt in vitro mot flertalet (ca 98%) 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 [4]. 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 låga koncentrationer i serum och är därför som regel 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.

I en studie på 4569 gramnegativa urinisolat från barn fann man resistens mot fosfomycin hos 1 % av *E. coli* och 20 % av andra Enterobacterales [5] och en annan studie visade att 90 % (202/224) av Enterobacterales och 96 % (22/23) av *Pseudomonas* spp. i pediatrika blodisolat var känsliga. Dosering: <1 år: 1g vid ett tillfälle, 1-12 år: 2g vid ett tillfälle.

Intravenöst fosfomycin blir sällan eller aldrig aktuellt utom vid infektioner som orsakas av karbapenemresistenta bakterier (se nedan).

Nitrofurantoin

Flertalet (ca 98%) ESBL-producerande *E. coli* är känsliga för nitrofurantoin. 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% [6]. Nitrofurantoin är ett förstahandspreparat vid empirisk behandling av cystit, även vid misstanke om ESBL-producerande bakterier, och som definitiv behandling efter odlings svar. Däremot uppnås inga terapeutiska koncentrationer av nitrofurantoin i blod och preparatet bör 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 för vuxna är 50 mg x 3 i 5 (kvinnor) respektive 7 (män) dagar.

Nitrofurantoin är förstahandsval vid cystit även hos barn, samt vid okomplicerade infektioner av ESBL-producerande *E. coli*. Liksom hos vuxna bedöms det inte som ett alternativ vid pyelonefrit, varför det används sällan hos barn < 2 år där man kliniskt inte kan skilja mellan cystit och pyelonefrit. Oral suspension saknas men 5 mg tabletter kan krossas. Dosering: 1,5 mg/kg x 2 i 5 dagar.

Pivmecillinam

Ca 95% 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) gäller endast för 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 [7]. Andra studier talar för en sämre klinisk effekt och risk för recidiverande infektioner [8, 9] men har då inkluderat även komplicerad UVI, vilket inte är en godkänd indikation. 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 dosering 400 mg x 3 i totalt 7 dagar.

För närvarande saknas tillförlitlig metod för MIC-bestämning (agardilution) av mecillinam i Sverige. Lappdiffusionstest med anpassade brytpunkter kan ge en vägledning. Vid behandling av pyelonefrit och urosepsis bör man tillämpa en lägre brytpunkt (t ex 1 mg/l

,motsvarande zondiameter ≥ 20 mm), 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.

Avsaknaden av oral suspension har varit begränsande för användandet av pivmecillinam inom pediatriken men för barn som kan svälja tablett är det ett utmärkt empiriskt val vid cystit. Pivmecillinam används inte vid pyelonefrit hos barn i Sverige på grund av osäker effekt (se ovan), däremot finns viss erfarenhet i Danmark [3]. För barn > 40 kg rekommenderas dosering som för vuxna. För barn < 40 kg rekommenderas 10 mg/kg x 4 (max 200 mg/dos) vid pyelonefrit hos opåverkat barn med känsliga ESBL-producerande E. coli. Observera att den kliniska brytpunkten som används i rutin endast gäller för okomplicerad cystit (8 mg/L, se resonemang ovan). Den lägre dosen 5 mg/kg x 4 (max 200 mg/dos) rekommenderas vid cystit. Tabletterna kan delas.

Trimetoprim och trimetoprim-sulfametoxazol

Endast cirka 40% 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 vanlig dosering och behandlingstid användas till både barn och vuxna.

c. Intravenösa preparat

Aminoglykosider

Majoriteten, ca 90% av ESBL-producerande E. coli är känsliga för amikacin medan känsligheten är lägre för gentamicin (ca 75%) och tobramycin (aktuella data saknas). Observera dock att brytpunkterna gäller endast för fokus i urinvägarna om preparaten används som monoterapi. I övriga fall gäller känsligheten endast under förutsättning att aminoglykosid används i kombination med annat aktivt antibiotikum. 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 [10]. Vår bedömning är att

aminoglykosider är ett möjligt alternativ som monoterapi vid behandling av pyelonefrit. Amikacin kan, med beaktande av risk för biverkningar, ges i kombination med annat antibiotikum som empirisk sepsisbehandling vid misstanke om ESBL men om karbapenem ges finns troligen ingen nytta med att ge tillägg av aminoglykosid.

Det finns lång erfarenhet av användning av aminoglykosider hos barn, även till de allra minsta, eftersom kombinationsbehandling med betalaktamantibiotika och aminoglykosid ingår i empirisk behandling av neonatal sepsis. Risk för irreversibel ototoxicitet finns. Den är dock liten och kopplad till låg födelsevikt och viss genetisk uppsättning. Nefrotoxiciteten som kan ses i samband med användande av aminoglykosider är övergående. Sammantaget bör aminoglykosider endast användas vid tydlig indikation och behandlingen bör begränsas till kortast möjliga tid även hos barn.

Cefalosporiner

ESBL-producerande *E. coli* är nästan alltid (99,8%) resistenta mot cefotaxim och endast ca 4% är känsliga in vitro för ceftazidim. Den kliniska effekten av ceftazidim för behandling av ESBL-producerande Enterobacterales är osäker. För både vuxna och barn kan cefalosporiner övervägas för behandling av stabila patienter med urinvägsinfektioner orsakade av ESBL-producerande Enterobacterales, om stammen är känslig och det saknas andra alternativ men det blir i praktiken sällan eller aldrig aktuellt.

Ciprofloxacin

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

Dosering till barn: 10-15 mg/kg x 3 (vanligen max 750 mg/dygn).

Karbapenemer

Imipenem och meropenem är effektiva mot majoriteten av ESBL-producerade Enterobacterales och är förstahandspreparat vid misstänkt eller påvisad svår sepsis och septisk chock oavsett infektionsfokus [11,12]. Ertapenem är effektivt vid behandling av pyelonefrit orsakad av känsliga ESBL-producerande bakterier [13]. Känsligheten mot ertapenem är något lägre jämfört med andra karbapenemer (imipenem, meropenem) hos ESBL-producerande *E. coli* (98 vs. 100%) och *K. pneumoniae* (90 vs. 99%). Ertapenem har också mindre dokumentation för behandling av kritiskt sjuka patienter jämfört med andra

karbapenemer och har huvudsakligen använts för mindre allvarliga infektioner och som uppföljning efter klinisk förbättring. För att undvika resistensutveckling mot karbapenemer bör andra alternativ ges efter klinisk förbättring och vid behandling av lindrigare infektioner.

Imipenem har i en del äldre studier kopplats ihop med en reversibel, men ganska frekvent risk för kramper hos framför allt små barn, men senare studier anger biverkansfrekvenser på <10%, motsvarande de för meropenem [14]. Mot bakgrund av den vetenskap som finns torde meropenem vara förstahandsvalet bland karbapenemer för barn. Ertapenem ges som två doser dagligen hos barn under 13 år (15 mg/kg x 2).

Piperacillin-tazobaktam

Piperacillin-tazobaktam har aktivitet mot ca 75% av ESBL-producerande E. coli. Den kliniska effekten är dokumenterat god vid behandling av urinvägsinfektioner, inklusive urosepsis, och gallvägsinfektioner efter source control [15]. I MERINO-studien fann man en trend till högre mortalitet med piperacillin-tazobaktam jämfört med karbapenemer vid sepsis [16]. Skillnaden var dock lägre vid urinvägsfokus och inte längre signifikant när OXA-producerande bakterier som i efterhand visade sig vara resistenta mot piperacillin-tazobaktam exkluderas från analysen. Preparatet är ett alternativ vid empirisk behandling av urinvägsinfektioner även vid viss misstanke om ESBL men bör inte ges empiriskt till kritiskt sjuka patienter. Piperacillin-tazobaktam kan användas för riktad behandling efter odlingssvar och klinisk förbättring, förutsatt att patienten inte är i septisk chock och att infektionen utgår för urinvägar eller gallvägar efter source control. Den högre doseringen 4g x 4 rekommenderas till vuxna. Dosering hos barn: 80 mg/kg x 4.

Temocillin

Temocillin är aktivt in vitro (I, förutsätter dosering 2g x 3) mot ca 85-90% av ESBL-producerande E. coli. Preparatet används i t ex Belgien och USA för riktad behandling av urinvägsinfektioner och har ett smalt spektrum jämfört med andra alternativ. Temocillin tillhandahålls för närvarande inte i Sverige. Effekten vid behandling av allvarligare infektioner orsakade av ESBL-producerande bakterier är osäker. En studie med 144 patienter visade ingen skillnad i utfall jämfört med meropenem men på grund av stora skillnader mellan grupperna kan inga säkra slutsatser dras [17]. Preparatet kan övervägas som ett alternativ för uppföljande behandling av pyelonefrit/urosepsis orsakad av känsliga ESBL-

producerande bakterier. Normal dosering till vuxna är 2 g x 3. Kontinuerlig infusion har också föreslagits vid allvarigare infektioner [18] men i dessa fall är karbapenemer ett säkrare alternativ.

Temocillin är inte utprovat på barn och det finns i nuläget endast fallbeskrivningar.

Tigecyklin

Majoriteten (ca 100%) 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 ändå i vissa fall 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 [19]. Tigecyklin kan övervägas 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 (gäller även om icke-ESBL-producerande bakterier). Om tigecyklin används vid pneumoni rekommenderas alltid hög dosering; 200 mg laddningsdos och 100 mg x 2 som underhållsdos [20]. Hög dos är dock förknippat med hög risk för biverkningar (illamående).

Tigecyklin har indikation för barn > 8 års ålder, men användning hos yngre barn (snittålder ca 4,5 år) finns beskrivet [21]. Preparatet kan således sannolikt övervägas vid allvarliga infektioner även på mindre barn, om mer beprövade alternativ saknas. Liksom för andra tetracyclinpreparat saknas data på säkerhet och tandbiverkningar för barn < 8 år.

Dosering hos barn:

8-12 år: 1,2 mg/kg x 2 (max 100 mg/dygn)

12-17 år: laddningsdos 1,5 mg/kg, därefter 1 mg/kg x 2 (max 100 mg/dygn), i undantagsfall kan dosen ökas till 200 mg/dygn.

Ceftazidim-avibaktam

Ceftazidim-avibactam har visat jämförbar effekt med karbapenemer och andra alternativ vid UVI [22-24], HAP/VAP [25] och intraabdominella infektioner (kombination med metronidazol) [26-27] som orsakas av med ESBL-producerande bakterier [21-]. Data är dock fortfarande begränsade till subgruppsanalyser i randomiserade studier som inte har utformats

för att jämföra effekten specifikt mot ESBL-producerande bakterier. Därför är data begränsade till relativt få (< 100) patienter. Ceftazidim-avibaktam bör som regel reserveras för mer svårbehandlade infektioner med karbapenemresistenta bakterier.

Ceftolozan-tazobaktam

Ceftolozan-tazobaktam har visat god effekt jämfört med levofloxacin för UVI [28], och även i jämförelse med meropenem vid HAP/VAP och intraabdominella infektioner (kombination med metronidazol) [29]. Precis som för ceftazidim-avibaktam är dock evidensen och erfarenheten fortfarande mycket begränsad och preparatet bör övervägas framförallt vid infektioner som orsakas av karbapenemresistenta *Pseudomonas aeruginosa*.

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. Strohmeier Y, Hodson EM, Willis NS, Webster AC, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(7):CD003772.
3. Salomonsson P, Von linstow ML, Knudsen JD, et al. Best oral empirical treatment for pyelonephritis in children: Do we need to differentiate between age and gender? *Infect Dis (Lond)*. 2016;48(10):721-5.
4. 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.
5. Calzi A, Grignolo S, Caviglia I, et al. Resistance to oral antibiotics in 4569 Gram-negative rods isolated from urinary tract infection in children. *Eur J Pediatr*. 2016;175(9):1219-1225
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

11. Lukac PJ, Bonomo RA, Logan LK. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: old foe, emerging threat. *Clin Infect Dis*. 2015;60(9):1389-97.
12. Tamma PD, Rodriguez-bano J. The Use of Noncarbapenem β -Lactams for the Treatment of Extended-Spectrum β -Lactamase Infections. *Clin Infect Dis*. 2017;64(7):972-980.
13. 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.
14. Hornik CP, Herring AH, Benjamin DK, et al. Adverse events associated with meropenem versus imipenem/cilastatin therapy in a large retrospective cohort of hospitalized infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(7):748-53.
15. 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.
16. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, et al. Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients with *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Sep 11;320(10):984-994.
17. Delory T, Gravier S, Le Pluart D, Gaube G, Simeon S, Davido B, et al. Temocillin versus carbapenems for urinary tract infection due to ESBL-producing Enterobacteriaceae: a multicenter matched case-control study. *Int J Antimicrob Agents*. 2021;58(1):106361.
18. 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.
19. 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.
20. Miyakis S, Pefanis A, Tsakris A. The challenges of antimicrobial drug resistance in Greece. *Clin Infect Dis*. 2011;53:177-84.
21. Mastrolia MV, Galli L, De martino M, Chiappini E. Use of tigecycline in pediatric clinical practice. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(6):605-612.
22. Vazquez JA, Gonzalez Patzan LD, Stricklin D, Duttaroy DD, Kreidly Z, Lipka J, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam versus imipenem-cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis, in hospitalized adults: results of a prospective, investigator-blinded, randomized study. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(12):1921-31.
23. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, Newell P, Stone G, Wardman A, et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(6):661-73.
24. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, Armstrong J, Huang X, Stone GG, et al. Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program. *Clin Infect Dis*. 2016;63(6):754-62.
25. Torres A, Zhong N, Pacht J, Timsit JF, Kollef M, Chen Z, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-

- associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(3):285-95.
26. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, Newell P, Stone G, Wardman A, et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(6):661-73.
27. Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, Broadhurst H, Stone GG, Rank D, et al. Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole Versus Meropenem in the Treatment of Complicated Intra-abdominal Infection: Results from a Randomized, Controlled, Double-Blind, Phase 3 Program. *Clin Infect Dis.* 2016;62(11):1380-9.
28. Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, Yuan G, Darouiche RO. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *The Lancet.* 2015;385(9981):1949-56.
29. Solomkin J, Hershberger E, Miller B, Popejoy M, Friedland I, Steenbergen J, et al. Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ASPECT-cIAI). *Clinical infectious diseases [Internet].* 2015; 60(10):[1462-71].

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 Enterobacterales 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-tazobaktam	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 aktivitet mot karbapenemasproducerande Enterobacterales. KPC- och VIM-producerande Enterobacterales 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 aktivitet trots förekomst av karbapenemaser. Hos *Pseudomonas* och *Acinetobacter* är förutom karbapenemaser även andra resistensmekanismer, t ex uppreglering av effluxpumpar och nedreglering av poriner, 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.

För de nya BLBLI-preparaten kan resistens förekomma, men i frånvaro av förvärvad resistens gäller följande:

- Ceftazidim-avibaktam är aktivt både mot ESBL_{CARBA} tillhörande KPC- och OXA-48-gruppen
- Meropenem-vaborbaktam och imipenem-relebaktam är aktiva mot KPC-gruppen. Imipenem-relebaktam har dessutom mycket hög stabilitet mot kromosomala resistensmekanismer hos *Pseudomonas aeruginosa*
- Ceftolozan-tazobaktam saknar i stort sett aktivitet mot alla ESBL_{CARBA}. Preparatet har däremot god aktivitet mot *Pseudomonas aeruginosa* med kromosomala resistensmekanismer
- Kombinationen av ceftazidim-avibaktam och aztreonam breddar ut aktiviteten till NDM- och VIM-producerande stammar (ceftazidim är i praktiken överflödigt)

För cefiderokol föreligger i normalfallet stabilitet mot samtliga av dessa resistensmekanismer, men heteroresistens har rapporterats som ett problem hos *Acinetobacter baumannii*. Även *Pseudomonas aeruginosa* med olika resistensmekanismer är normalt känsliga för cefiderokol.

7. Behandling av karbapenemasproducerande Enterobacterales (CPE)

a. Kombinationsbehandling eller monoterapi?

Kombinationsterapi har ofta använts för behandling av allvarliga infektioner med CPE [1]. Effekten har i flera kliniska studier visat sig vara klart bättre än monoterapi [2-5] även om metodologiska brister, framför allt avsaknad av randomisering, innebär en risk att effekten har överskattats [6]. Resultaten för olika kombinationer varierar 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 de äldre antibiotika som är aktuella (kolistin, tigecyklin, fosfomicin och aminoglykosider) har osäker effekt vid allvarliga infektioner rekommenderas att dessa alltid ges i kombination med ett annat aktivt preparat åtminstone initialt vid allvarligare infektioner. Även i de fall meropenem är aktuellt (se nedan) bör kombinationsterapi användas. Kolistin bör alltid ges i kombination med annat aktivt preparat för bättre effekt och för att motverka resistensutveckling.

Evidensen kring kombinationsterapi vs monoterapi är mycket begränsad för nyare antibiotika som är aktiva mot ESBL_{CARBA}-producerande bakterier (cefiderokol, ceftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam, imipenem-relebaktam). I ESCMIDs behandlingsriktlinjer rekommenderas inte kombinationsterapi vid användning av ceftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam eller cefiderokol [7]. Evidensen är dock mycket begränsad och resistensutveckling under behandling har rapporterats både med ceftazidim-avibaktam och meropenem-vaborbaktam. ESCMID har bedömt att data saknas för att ge en rekommendation för imipenem-relebaktam. Vår bedömning är att kombinationsbehandling inte ska ges rutinmässigt men kan övervägas åtminstone initialt vid allvarligare infektioner. I dessa fall kan tillägg av exempelvis kolistin eller en aminoglykosid blir aktuellt med ledning av odlingssvar. Vid *Acinetobacter*-infektioner bör man vara försiktig med att behandla med cefiderokol i monoterapi på grund av hög risk för heteroresistens mot cefiderokol samt observerad förhöjd mortalitet hos patienter behandlade med preparatet [8].

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, 9]. 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. EUCASTs rekommendation är att endast svara ut S om kolistin ges i kombination med annat aktivt preparat.

Tigecyklin

Preparatet har oftast in vitro aktivitet 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 [10] och i dessa fall bör man använda hög dosering; laddningsdos 200 mg följt av 100 mg x 2 [11]. För användning till barn, se avsnitt 5.

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 [12] vilket är ett argument för att kombinera med ett annat aktivt antibiotikum. Monoterapi kan övervägas vid UVI hos stabil patient men studier saknas. I övriga fall bör fosfomycin ges endast i kombination med annat aktivt preparat. Rekommenderad dos vid allvarlig infektion 24 g/dygn iv uppdelat på 3-4 doser.

Det finns få studier på fosfomycin hos barn men nya PK-data från en randomiserad studie visar att dosering 100 mg/kg intravenöst ger en plasma AUC/MIC på 48 respektive 385, hos 95% av nyfödda. Detta skulle göra att 95% av nyfödda vid dosering 100 mg/kg IV x 2, ligger över 32 mg/l under 51% av tiden.

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 [13]. För användning till barn, se avsnitt 5.

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 administreras som förlängd infusion under 3-4 timmar [14]. Högre dosering har också använts. Koncentrationsbestämning av meropenem (TDM, se 4c) bör övervägas framförallt vid behandling av bakterier med MIC-värden > 2 mg/l för att säkerställa terapeutiska koncentrationer.

För användning till barn, se avsnitt 5.

Ambler klass	A				B			C	D
	TEM	SHV	CTX-M	KPC	NDM	VIM	IMP	AmpC	OXA-48
klavulansyra	x	x	x						
sulbaktam	x	x	x						
tazobaktam	x	x	x					#	
avibaktam	x	x	x	x				x	x
vaborbaktam	x	x	x	x				x	
relebaktam	x	x	x	x				x	

Som regel låg aktivitet mot AmpC och kan inhibera vissa OXA-enzym (t ex OXA-2 och OXA-32).

Tabell 3. Översikt av spektrum för tillgängliga betalaktamashämmare.

Ceftazidim-avibactam

Ceftazidim-avibactam är godkänt för behandling av komplicerade bukinfektioner (i kombination med metronidazol) och komplicerade urinvägsinfektioner inklusive pyelonefrit. Preparatet har aktivitet in vitro mot CPE som bildar KPC och OXA-48 men inte MBL [15] (Tabell 3). Kliniska data avseende behandling av infektioner med CPE är ännu begränsade och begränsade till observationsstudier men talar för att ceftazidim-avibactam är bättre jämfört med kombinationsterapi med kolistin och andra antibiotika [16-19].

Resistensutveckling har beskrivits under pågående behandling hos upp till 8% av patienterna vilket måste beaktas vid misstänkt behandlingssvikt [20,21]. Begränsad erfarenhet finns för användning av svårt sjuka barn med under 5 års ålder med goda resultat [22] men större studier på barn har visat god säkerhetsprofil [23,24].

Ceftolozan-tazobaktam

Ceftolozan-tazobaktam är godkänt för komplicerad UVI, intraabdominella infektioner och HAP/VAP. Preparaten har hög aktivitet mot multiresistent *Pseudomonas aeruginosa* men kliniska data är mycket begränsade [25] och det kommer sällan eller aldrig bli aktuellt för behandling av CPE.

Meropenem-vaborbaktam

Meropenem-vaborbaktam är godkänt för komplicerad UVI, intraabdominella infektioner samt HAP/VAP. Vaborbaktam motverkar ett flertal betalaktamaser inom grupp A och C men däremot inte MBL eller OXA-48. Det innebär att nyttan i nuläget är begränsad i Sverige baserat på de ESBL_{CARBA} som förekommer här. Kliniska data är hittills mycket begränsade men har i en randomiserad studie med 47 patienter visat bättre effekt jämfört med gamla antibiotika, t ex kombinationer av kolistin, karbapenemer, aminoglykosider och tigeicyklin [26].

Imipenem-relebaktam

Imipenem-relebaktam har liknande aktivitet som meropenem-vaborbaktam, dvs har i regel otillräcklig aktivitet mot MBL och OXA-48. Preparatet har indikationerna HAP/VAP och infektioner med gramnegativa bakterier där behandlingsalternativen är begränsade. Effekten har jämförts i kliniska studier med piperacillin-tazobaktam och kombinationsterapi med kolistin och imipenem men antalet patienter med multiresistenta bakterier har varit för låga för att dra säkra slutsatser [27,28]. Vår bedömning är att effekten är liknande meropenem-vaborbaktam men att det sällan blir aktuellt mot ESBL_{CARBA}-producerande bakterier i Sverige i nuläget eftersom NDM och OXA-48 är mest förekommande. Däremot kan preparatet ha en plats vid behandling av *Pseudomonas aeruginosa* med kromosomal karbapenemresistens.

Cefiderokol

Cefiderokol är godkänt för infektioner med multiresistenta gramnegativa bakterier där behandlingsalternativen är begränsade. In vitro finns hög aktivitet mot ESBL_{CARBA}-

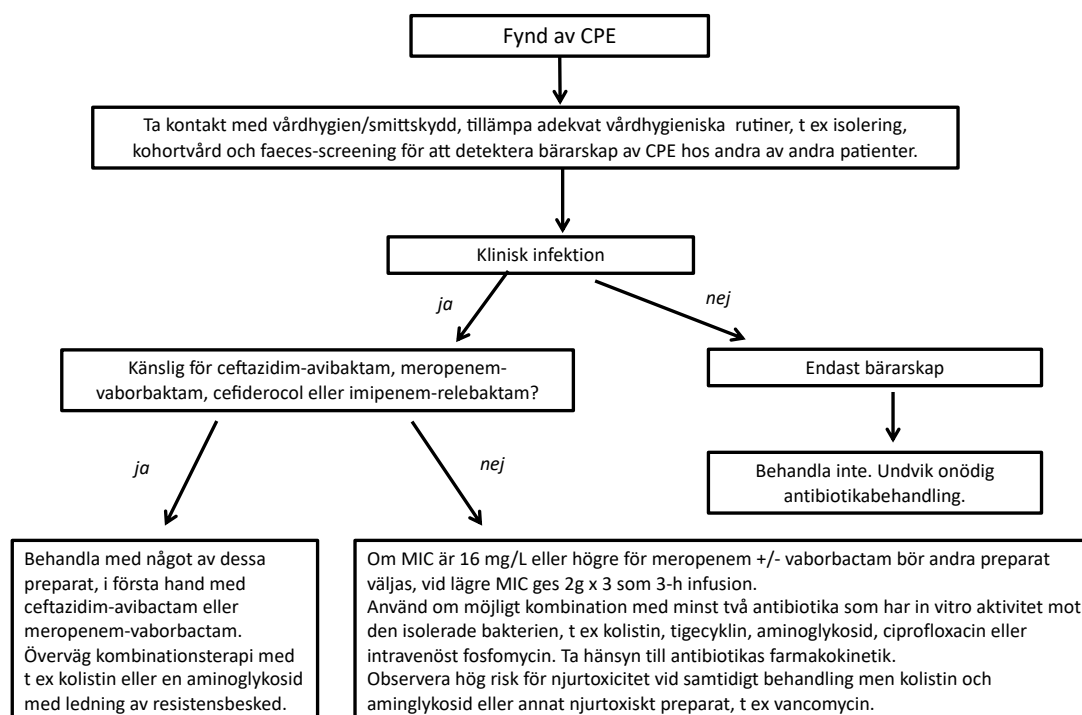
producerande stammar. Preparatet har i kliniska studier haft jämförbar effekt med karbapenemer vid UVI och HAP/VAP som orsakas av karbapenemkänsliga bakterier. Subgruppsanalys talar för likvärdig effekt som standardterapi (till stor del kombinationer med polymyxin) mot CPE [29]. Fortfarande finns mycket begränsad erfarenhet.

Aztreonam

Aztreonam har en unik egenskap bland betalaktamerna i att det är stabilt mot ESBL_{CARBA} av typen MBL (NDM, IMP, VIM). På egen hand har det som regel otillräcklig aktivitet eftersom det är känsligt för andra betalaktamaser som ofta finns hos MBL-producerande bakterier. Kombinationen aztreonam-avibaktam utvärderas nu i fas 3 studier. I fall där andra alternativ saknas kan kombinationen aztreonam och ceftazidim-avibactam övervägas.

c. Behandling av allvarliga akuta infektioner orsakade av CPE

Baserat på ovanstående resonemang kring monoterapi vs kombinationsterapi och de nya antibiotikapreparatens plats i terapin kan följande algoritm användas som stöd för behandling vid fynd av CPE:



Figur 4. Algoritm för handläggning vid fynd av CPE. Vid mindre allvarliga infektioner kan monoterapi med äldre antibiotika också vara ett alternativ.

I första hand rekommenderas ceftazidim-avibactam eller meropenem-vaborbaktam, i andra hand något av de andra nyare preparaten. Till kritiskt sjuka kan kombination med kolistin eller en aminoglykosid övervägas om stammen är känslig för dessa antibiotika initialt tills patienten har förbättrats. Om de nyare preparaten inte fungerar eller tolereras av patienten används i huvudsak kombinationer med kolistin med hänsyn till de enskilda preparatens egenskaper. 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.

Observera att kombinationsbehandling med kolistin är förknippat med hög risk för njurtoxicitet särskilt vid samtidigt behandling med annat njurtoxiskt preparat, t ex vancomycin eller aminoglykosid, vilket bör undvikas. 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 utvalda fall kan synergitestning utföras (kontakta Thomas Tängdén) men det finns i nuläget inga referensmetoder för detta.

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 betalaktam +/- betalaktamashämmare och kolistin eller en aminoglykosid bli aktuell. I vissa fall krävs tillägg av anaerobt antibiotikum vid misstänkt bukfokus och/eller grampositivt antibiotikum (t ex ceftazidim-avibactam). 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 aeruginosa* och *Acinetobacter baumannii* förordas ibland kombinationsbehandling för att förbättra den kliniska utläkningen och motverka resistensutveckling [30]. Kliniska studier som stödjer detta saknas dock och mycket talar för att monoterapi med ett betalaktamantibiotikum (t ex karbapenem) är lika effektivt som kombinationsterapi förutsatt att bakterien är känslig för karbapenemer [31]. 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 [32]. I ESCMIDs guidelines finns ingen rekommendation för eller emot kombinationsterapi om ceftazidim-avibaktam, ceftolozan-tazobaktam eller cefiderocol används för infektioner med *Pseudomonas* [33]. Däremot förordas kombinationsterapi om kolistin, aminoglykosider eller fosfomycin används. För *Acinetobacter* rekommenderas kombination av två aktiva antibiotika (t ex kolistin, aminoglykosid, tigecyklin, sulbaktam). Vid mindre allvarliga infektioner räcker som regel monoterapi.

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-tazobaktam, ceftazidim och/eller ciprofloxacin i hög dos.

Vid infektioner med *Pseudomonas* med resistens mot dessa preparat rekommenderas i ESCMIDs guidelines i första hand ceftolozan-tazobaktam, medan evidensen för imipenem-relebaktam, cefiderokol och ceftazidim-avibaktam fortfarande är mycket begränsad. Tigecyklin har normalt ingen aktivitet mot *Pseudomonas*. Imipenem-relebaktam jämförts med standardterapi (mest kolistin i kombination med karbapenem) mot UVI, VAP och HAP/VAP som orsakas av karbapenemresistenta gramnegativa bakterier. Effekten var likvärdig men endast 21 patienter behandlades med imipenem-relebaktam [34]. Imipenem-relebaktam har hög in vitro aktivitet mot *Pseudomonas aeruginosa* med porinförlust och hyperproduktion av AmpC. Data är också begränsade för ceftolozan-tazobaktam som har jämförts med meropenem för HAP med MDR (men inte karbapenemresistent) *Pseudomonas aeruginosa* och visat liknande utfall; klinisk utläkning sågs hos 4/10 vs 2/5 patienter [35].

Ceftolozan-tazobaktam har hög aktivitet mot MDR *Pseudomonas* och är ofta aktivt även mot stammar som är resistenta mot karbapenemer och andra alternativ [36]. I en retrospektiv studie visade ceftolozan-tazobaktam bättre effekt jämfört med kombinationsterapi med kolistin och/eller en aminoglykosid och som väntat lägre risk för njurtoxicitet [37]. Andra studier med ett lågt antal patienter talar för att cefiderokol, som ofta är aktivt *in vitro*, har likvärdig effekt som andra alternativ.

Vid infektioner med *Acinetobacter* föreslås i ESCMIDs guidelines ampicillin-sulbaktam förutsatt att den infekterande stammen är känslig. Ampicillin-sulbaktam har använts för behandling av MDR *Acinetobacter*, oftast i kombination med andra preparat, t ex karbapenemer [38] och har i vissa studier varit förknippat med lägre mortalitet jämfört med kombinationsterapi med kolistin [39,40]. Sulbaktam har en egen effekt mot *Acinetobacter* i vissa fall men är endast tillgängligt i kombination med ampicillin. Metod för resistensbestämning saknas idag på de flesta svenska laboratorier. Effekten är dessutom svår att förutse utifrån resistens-/MIC-bestämning och de doser som har använts är högre än normalt använda doser vilket gör att vi rekommenderar ampicillin-sulbaktam endast är aktuellt när andra alternativ saknas. Kolistin är oftast aktivt även mot karbapenemresistenta stammar och kan ges i kombination med annat preparat när det saknas andra lämpliga alternativ. Observera ökad risk för njurtoxicitet samtidig behandling med annat njurtoxiskt preparat, t ex vancomycin eller aminoglykosid. För *Acinetobacter* saknas fastställda brytpunkter för tigeicyklin men vissa stammar har MIC-värden <0,5 mg/L (epidemiologiskt cut-off värde) och kan vara behandlingsbara. Behandling med tigeicyklin är aktuell endast när alternativ saknas och ska i så fall ges i hög dos. Meropenem har förväntad effekt som del av kombinationsterapi om MIC < 8 mg/L förutsatt att det ges i hög dos 2g x 3 och som förlängd infusion och i dessa fall är bakterien också känslig för meropenem-vaborbaktam som alltid administreras på detta sätt. Kliniska data är begränsade för cefiderokol. Dock har heteroresistens rapporterats och mortaliteten rapporterats vara högre med cefiderokol (21/42) jämfört med andra alternativ (3/17) [41].

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, Trecarichi 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. Moxon CA, Paulus S. Beta-lactamases in Enterobacteriaceae infections in children. *J Infect*. 2016;72 Suppl:S41-9.
 5. Tamma PD, Rodriguez-bano J. The Use of Noncarbapenem β -Lactams for the Treatment of Extended-Spectrum β -Lactamase Infections. *Clin Infect Dis*. 2017;64(7):972-980.
 6. 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.
 7. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. 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*. 2022 Apr;28(4):521-547.
 8. Choby JE, Ozturk T, Satola SW, Jacob JT, Weiss DS. Widespread cefiderocol heteroresistance in carbapenem-resistant Gram-negative pathogens. *Lancet Infect Dis*. 2021 May;21(5):597-598.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
16. van Duin D, Lok JJ, Earley M, Cober E, Richter SS, Perez F, et al. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 2018;66:163e71.
 17. Shields RK, Nguyen MH, Chen L, Press EG, Potoski BA, Marini RV, et al. Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e00883e917.
 18. Caston JJ, Lacort-Peralta I, Martin-Davila P, Loeches B, Tabares S, Temkin L, et al. Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hematologic patients. *Int J Infect Dis* 2017;59:118e23.
 19. Tumbarello M, Trecarichi EM, Corona A, De Rosa FG, Bassetti M, Mussini C, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2019;68:355e64.
 20. 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. *Clin Infect Dis* 2016;63:1615-1618.
 21. Shields RK, Chen L, Cheng S, Chavda KD, Press EG, Snyder A, et al. Emergence of ceftazidime-avibactam resistance due to plasmid-borne bla(KPC-3) mutations during treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e02097e116.
 22. Iosifidis E, Chorafa E, Agakidou E, Kontou A, Violaki A, Volakli E, Christou EI, Zarras C, Drossou-Agakidou V, Sdougka M, Roilides E. Use of Ceftazidime-avibactam for the Treatment of Extensively drug-resistant or Pan drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Neonates and Children <5 Years of Age. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Aug;38(8):812-815.
 23. Bradley JS, Broadhurst H, Cheng K, Mendez M, Newell P, Prchlik M, Stone GG, Talley AK, Tawadrous M, Wajsbrot D, Yates K, Zuzova A, Gardner A. Safety and Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole in the Treatment of Children ≥ 3 Months to <18 Years with Complicated Intra-Abdominal Infection: Results from a Phase 2, Randomized, Controlled Trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Aug;38(8):816-824.
 24. Bradley JS, Roilides E, Broadhurst H, Cheng K, Huang LM, MasCasullo V, Newell P, Stone GG, Tawadrous M, Wajsbrot D, Yates K, Gardner A. Safety and Efficacy of Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Children ≥ 3 Months to <18 Years with Complicated Urinary Tract Infection: Results from a Phase 2 Randomized, Controlled Trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Sep;38(9):920-928.
 25. Solomkin J, Hershberger E, Miller B, Popejoy M, Friedland I, Steenbergen J, et al. Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intraabdominal infections in an era of multidrug resistance: results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cIAI). *Clin Infect Dis [Internet]* 2015;60:1462e71.
 26. Wunderink RG, Giamarellou-Bourboulis EJ, Rahav G, Mathers AJ, Bassetti M, Vazquez J, et al. Effect and Safety of Meropenem-Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae

- Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. *Infect Dis Ther.* 2018;7(4):439-55.
27. Sims M, Mariyanovski V, McLeroth P, Akers W, Lee YC, Brown ML, et al. Prospective, randomized, double-blind, Phase 2 dose-ranging study comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin plus relebactam with imipenem/cilastatin alone in patients with complicated urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(9):2616-26.
 28. Titov I, Wunderink RG, Roquilly A, Rodriguez Gonzalez D, David-Wang A, Boucher HW, et al. A Randomized, Double-blind, Multicenter Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Cilastatin/Relebactam Versus Piperacillin/Tazobactam in Adults with Hospital-acquired or Ventilator-associated Bacterial Pneumonia (RESTORE-IMI 2 Study). *Clin Infect Dis.* 2020.
 29. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(2):226-40.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. 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.* 2022 Apr;28(4):521-547.
 34. Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, Koksai I, Lyulko O, Boucher HW, et al. RESTORE-IMI 1: a multicenter, randomized, double-blind trial comparing efficacy and safety of imipenem/relebactam vs colistin plus imipenem in patients with imipenem-nonsusceptible bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2020;70:1799e808.
 35. Kollef MH, Novacek M, Kivistik U, Rea-Neto A, Shime N, Martin-Loeches I, et al. Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2019;19:1299e311.
 36. 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.
 37. Pogue JM, Kaye KS, Veve MP, Patel TS, Gerlach AT, Davis SL, et al. Ceftolozane/Tazobactam vs polymyxin or aminoglycoside-based regimens for the treatment of drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2020;71:304e10.
 38. 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.

39. Oliveira MS, Prado GV, Costa SF, Grinbaum RS, Levin AS. Ampicillin/sulbactam compared with polymyxins for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. *J Antimicrob Chemother* 2008;61: 1369e75.
40. Zalts R, Neuberger A, Hussein K, Raz-Pasteur A, Geffen Y, Mashiach T, et al. Treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: retrospective comparison between intravenous colistin and intravenous ampicillin-sulbactam. *Am J Ther* 2016;23:e78e85.
41. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, et al. Efficacy and safety of ceftiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2021;21:226e40.

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 kan vid allvarlig infektion vara att föredra, liksom TDM 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

För ceftazidim-avibaktam, cefiderokol, imipenem-relebaktam och meropenem-vaborbaktam saknas indikation för skelett- och ledinfektioner, men preparaten kan vara alternativ vid behandling av ortopediska infektioner orsakade av CPE förutsatt att stammen är känslig [2].

Data saknas för hur bra betalaktamasinhibitorer penetrerar till skelett men ceftolozan-tazobaktam har i råttmodell visat koncentrationer i skelett jämförbara med cefalosporiner [3]. Kliniska data är begränsade till fallbeskrivningar [4–7]. I en fallserie (n=9 patienter) med ledinfektion orsakad av multiresistenta men mestadels karbapenemkänsliga Enterobacterales behandlade med ceftazidim-avibaktam, läkte 7 av 9 respektive ut sin infektion, liknande siffror som ses vid behandling med karbapenemer [8].

Resistensutveckling har beskrivits för ceftazidim-avibaktam och meropenem-vaborbaktam under pågående behandling vilket måste beaktas framför allt vid risk för biofilmbildning [9].

Med hänsyn till att de äldre antibiotika som kan vara aktuella har osäker effekt vid allvarliga infektioner rekommenderas att dessa ges i kombination med annat aktivt preparat. Kolistin kan användas vid kombinationsbehandling, 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, litteraturen innefattar dock inga fall av infektioner orsakade av CPE [10]. 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, framför allt i kombination med kolistin [11]. Kliniska data om behandlingseffekt är dock mycket begränsade.

MDR Pseudomonas och Acinetobacter

Om stammen är känslig ges i första hand beprövade preparat, till exempel karbapenemer och/eller ciprofloxacin i hög dos. Ceftolozan-tazobaktam, ceftazidim-avibaktam och cefiderokol saknar indikation för skelett- och ledinfektioner men kan vara alternativ förutsatt att den isolerade stammen är känslig in vitro. Data saknas för hur bra betalaktamasinhibitörer penetrerar till skelett men ceftolozan-tazobaktam har i råttmodell visat koncentrationer i skelett jämförbara med cefalosporiner [3]. Kliniska data är dock begränsade till fallbeskrivningar [6, 7, 12-14]. I en fallserie (5 patienter) med ledinfektioner orsakade av multiresistenta men mestadels karbapenemkänsliga Pseudomonas behandlade med ceftolozan-tazobaktam, läkte 3 av 5 ut sin infektion [8].

Resistensutveckling har beskrivits under pågående behandling med ceftazidim-avibaktam och meropenem-relebaktam vilket måste beaktas framför allt vid risk för biofilmbildning.

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 [15-17].

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. Jolliff JC, Ho J, Joson J, Heidari A, Johnson R. Treatment of polymicrobial osteomyelitis with ceftolozane-tazobaktam: case report and sensitivity testing of isolates. *Case reports in infectious diseases* 2016;1628932.
4. Schimmenti A, Brunetti E, Seminari E, Mariani B, Cambieri P, Orsolini P. Prosthetic Joint Infection from Carbapenemase-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Successfully Treated with Ceftazidime-Avibactam. *Case Rep Infect Dis*. 2018 Aug 14;2018:1854805. doi: 10.1155/2018/1854805. PMID: 30186645; PMCID: PMC6112089.
5. Siméon S, Dortet L, Bouchand F, Roux AL, Bonnin RA, Duran C, Decousser JW, Bessis S, Davido B, Sorriaux G, Dinh A. Compassionate Use of Cefiderocol to Treat a Case of Prosthetic Joint Infection Due to Extensively Drug-Resistant *Enterobacter hormaechei*. *Microorganisms*. 2020 Aug 13;8(8):1236.
6. Alamarat ZI, Babic J, Tran TT, Wootton SH, Dinh AQ, Miller WR, Hanson B, Wanger A, Gary JL, Arias CA, Pérez N. Long-Term Compassionate Use of Cefiderocol to Treat Chronic Osteomyelitis Caused by Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* and Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* in a Pediatric Patient. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Mar 24;64(4).
7. Zingg S, Nicoletti GJ, Kuster S, Junker M, Widmer A, Egli A, Hinic V, Sendi P, Battagay M, Bättig V, Khanna N, Tschudin-Sutter S. Cefiderocol for Extensively Drug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections: Real-world Experience from a Case Series and Review of the Literature. *Open Forum Infect Dis*. 2020 May 21;7(6).
8. Rempenault C, Pagis V, Noussair L, Berbescu S, Duran C, Bouchand F, de Laroche M, Salomon E, Nich C, Bauer T, Rottman M, Davido B, Matt M, Dinh A. Treatment of bone and joint infections by ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobaktam: a cohort study. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021 Jun;25:282-286.
9. 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. *Clin Infect Dis*. 2016 Dec 15;63(12):1615-1618.
10. 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.
11. Corvec S, Furustrand T, Tafin 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.

12. Dagher M, Ruffin F, Marshall S, Taracila M, Bonomo RA, Reilly R, Fowler VG Jr, Thaden JT. Case Report: Successful Rescue Therapy of Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Osteomyelitis with Cefiderocol. *Open Forum Infect Dis*. 2020 May 5;7(5).
13. Chavda A, Gilchrist M, Samarasinghe D. Education: A compassionate use of cefiderocol to treat osteomyelitis caused by an XDR *Pseudomonas aeruginosa*. *JAC Antimicrob Resist*. 2021 Jun 15;3(Suppl 1):i18-i20.
14. Mabayoje DA, NicFhogartaigh C, Cherian BP, Tan MGM, Wareham DW. Compassionate use of cefiderocol for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* prosthetic joint infection. *JAC Antimicrob Resist*. 2021 Jun 15;3(Suppl 1):i21-i24.
15. 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.
16. 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.
17. 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.

b. CNS-infektioner

Meningit och ventrikulit orsakade av gramnegativa bakterier ses hos vuxna framför allt 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) behandling kan behövas. Intravenös antibiotikabehandling bör i dessa fall ges parallellt för att uppnå bästa möjliga koncentrationer i alla intrakraniella kompartments [1].

Observera att antibiotika och koksalt som ges ivt inte får innehålla konserveringsmedel. Regelbundna mätningar av antibiotikakoncentrationer i likvor rekommenderas när detta är möjligt. Behandlingstiden bör vara minst 21 dagar [2] och utsättning av antibiotika bör föregås av negativa likvorodlingar i minst 10-14 dagar. 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 – 250 000 IU x 1) övervägas som tillägg till intravenös terapi [3,4]. 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* [5]. CNS-penetrationen har rapporterats vara låg [6] 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. Även ivt behandling med tigecyklin finns rapporterat, se Appendix III.

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 [7], 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 behandling kan övervägas istället för intravenös terapi. Doser och målkoncentrationer är tyvärr inte väl etablerade. För information om dosering, se Appendix III.

Rifampicin har adekvat CNS-penetration [2]. 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-sulbaktam 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 sulbaktam och inte av 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-avibaktam och ceftolozan-tazobaktam har använts i några fall av meningit orsakade av *Pseudomonas* respektive *Klebsiella*, för detaljer var god se Appendix III. I övrigt saknas kliniska data både för ceftazidim-avibaktam och ceftolozan-tazobaktam för behandling av CNS-infektioner.

Meropenem-vaborbaktam, imipenem/cilastatin-relebaktam samt cefiderokol: var god se Appendix III.

Referenser:

1. Nau R, Sörgel F, Eiffert H. Central nervous system infections and antimicrobial resistance: an evolving challenge. *Curr Opin Neurol*. 2021 Jun 1;34(3):456-467.
2. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Scheld WM, van de Beek D, Bleck TP, Garton HJL, Zunt JR et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2017 Mar 15;64(6):e34-e65.
3. 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.
4. 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.
5. Tutuncu EE, Kuscu F, Gurbuz Y, Ozturk B, Haykir A, Sencan I. Tigecycline use in two cases with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. *Int J Infect Dis*. 2010;14:e224-6.
6. 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.
7. Pfausler B, Spiss H, Dittrich P, Zeitlinger M, Schmutzhard E, Joukhadar C. Concentrations of fosfomicin 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.
9. 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.
10. 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.