

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

2017

Innehållsförteckning

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

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

Arbetsgrupp

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

Daniel Bremell, Infektion, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Christian Giske, Klinisk mikrobiologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Charlotta Hellbacher, Infektionskliniken, Universitetssjukhuset Örebro

Gisela Otto, VO Infektionssjukdomar, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Malin Vading, Infektionskliniken, Danderyds sjukhus, Stockholm

Andreas Winroth, Infektionskliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Förkortningar

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

1. Bakgrund och avgränsningar

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

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

2. Metod

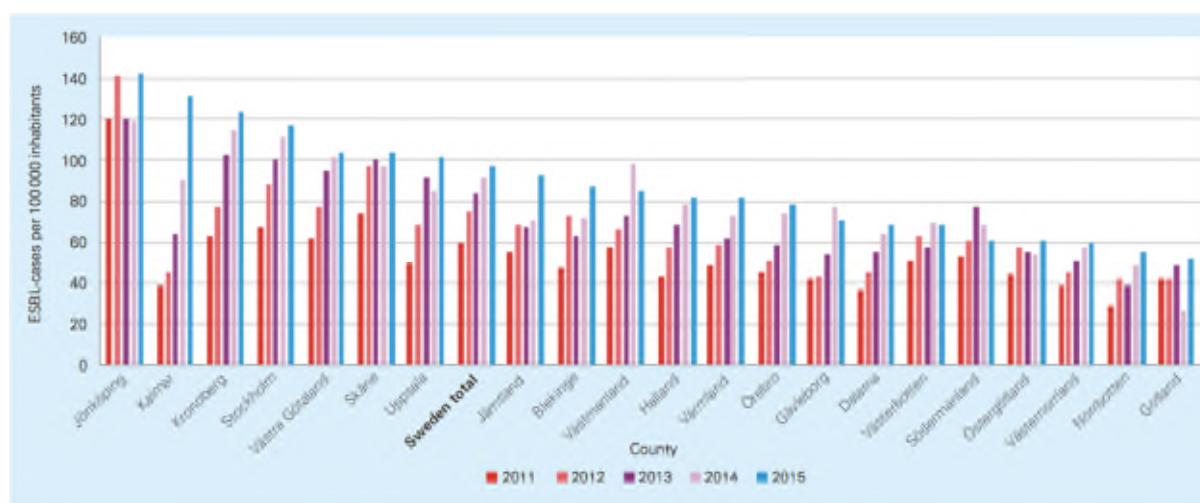
Dokumentet grundar sig i en omfattande litteratursökning i PubMed. Ett urval har gjorts baserat på kvalitet och klinisk relevans. Med anledning av att det för många diagnoser finns mycket begränsat med kliniska studier har vi även inkluderat data från observationsstudier och fallrapporter. Rekommendationerna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

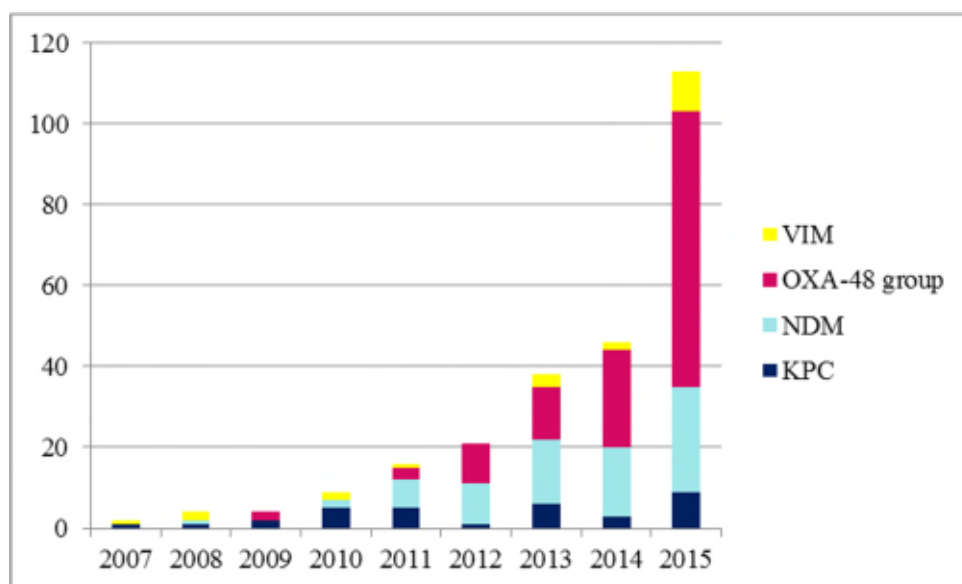
Under 2015 rapporterades i Sverige totalt 9 584 fall av ESBL-producerande Enterobacteriaceae, en ökning med 8% jämfört med 2014. Vanligaste art var *Escherichia coli* som utgjorde 86%, följt av *Klebsiella pneumoniae* (9%). De flesta ESBL-producerande bakterier hittades i urin (56%). Invasiva fall ökade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



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

b. Karbapenemresistenta gramnegativa bakterier

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



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

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

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

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

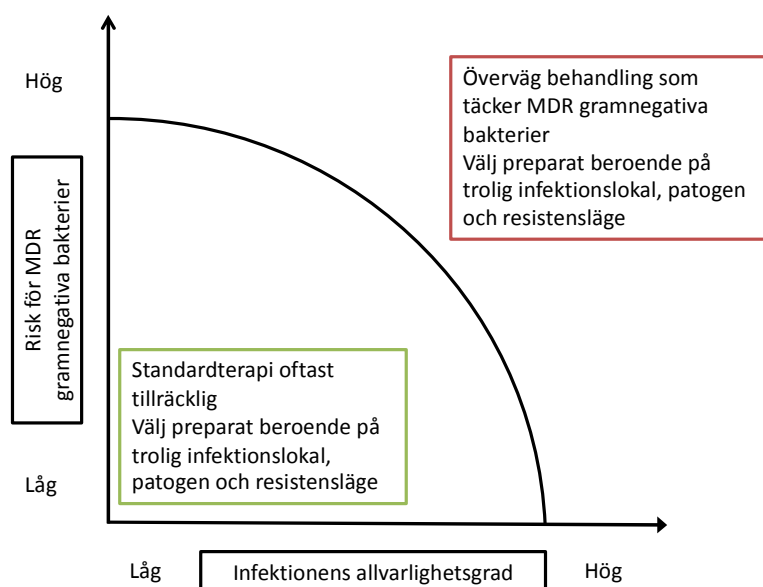
Risken för infektion med karbapenemresistenta Enterobacteriaceae, Pseudomonas och Acinetobacter är förutom ovanstående faktorer (sjukhusvård, antibiotikabehandling, bärarskap etc.) kopplad till intensivvård, respiratorbehandling och användning av invasiva katetrar [4]. Majoriteten av infektioner med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

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

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

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

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



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

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

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

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

Referenser:

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

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

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

a. Korsresistens och känslighet för antibiotika

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

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

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

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

b. Perorala preparat

Amoxicillin/klavulansyra

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

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

Ciprofloxacin

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

Fosfomycin

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

Nitrofurantoin

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

Pivmecillinam

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

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

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

Trimetoprim och trimetoprim-sulfametoxazol

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

c. Intravenösa preparat

Aminoglykosider

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

Cefalosporiner

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

Ciprofloxacin

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

Karbapenemer

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

Piperacillin/tazobactam

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

Temocillin

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

Tigecyklin

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

Referenser:

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

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

6. Behandling av karbapenemresistenta gramnegativa bakterier

a. Korsresistens och känslighet för antibiotika

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

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

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

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

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

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

7. Behandling av karbapenemasproducerande Enterobacteriaceae (CPE)

a. Kombinationsbehandling eller monoterapi?

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

b. Preparat som kan övervägas vid allvarliga infektioner

Kolistin

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

Tigecyklin

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

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

Fosfomycin

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

Aminoglykosider

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

Karbapenemer

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

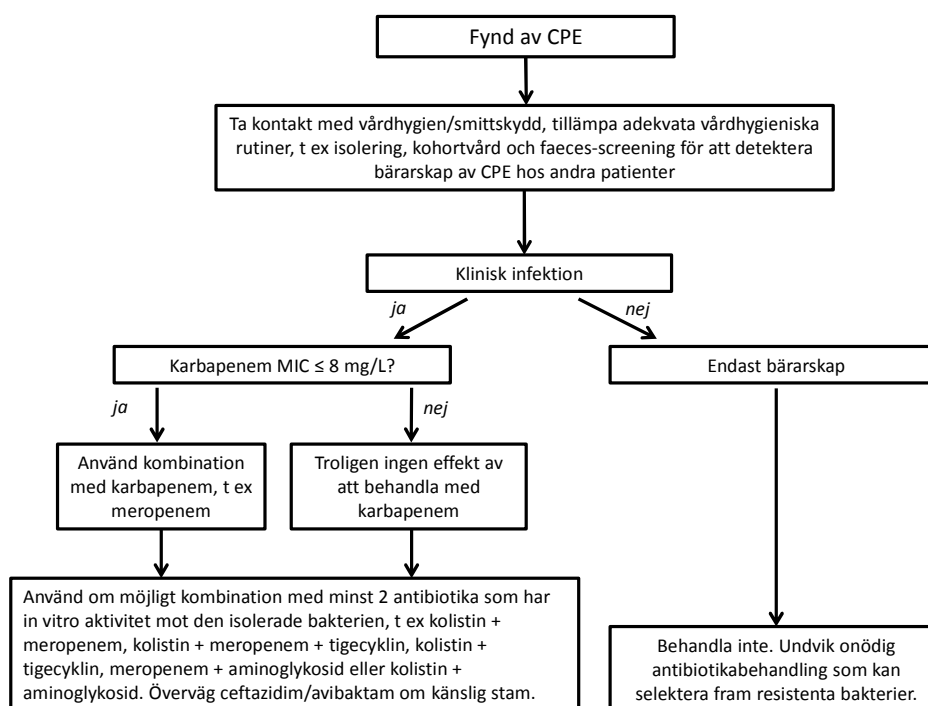
Ceftazidim/avibactam

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

c. Behandling av allvarliga akuta infektioner orsakade av CPE

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

Figur 4. Algoritm för handläggning vid fynd av CPE.



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

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

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

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

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

a. Kombinationsbehandling eller monoterapi?

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

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

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

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

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

Referenser:

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

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

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

9. Behandling av särskilda infektioner orsakade av MDR gramnegativa bakterier

a. Ortopediska infektioner

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

CPE

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

MDR Pseudomonas och Acinetobacter

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

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

Referenser

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

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

b. CNS-infektioner

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Referenser:

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

11. Nau R, Sörgel F, Eiffert H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23:858-83.

12. Xipell M, Bodro M, Marco F, Losno RA, Cardozo C, Soriano A. Clinical experience with ceftazidime/avibactam in patients with severe infections, including meningitis and lung abscesses, caused by extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents.* 2017 (in press).

10. Avslutning

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

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

APPENDIX I, DOSERING

Dosering av i.v. antibiotika vid normal och nedsatt njurfunktion (ej dialys)

	>80 mL/min	80-41 mL/min	40-20 mL/min	<20 mL/min
Amikacin*	15 - 30 mg/kg	15 mg/kg	5 - 10 mg/kg	Bör undvikas
Ampicillin/sulbactam	3 g x 3	3 g x 3	3 g x 2	3 g x 1
Aztreonam	2 g x 3-4	2 g x 3-4	2 g x 2	2 g x 1
Ceftazidim/avibactam	2,5 g x 3 (2 g/0,5 g)	2,5 g x 3	1,25 g x 3	0,94 g x 2
Ceftozolan/tazobactam	1,5 g x 3 (1 g/0,5 g)	1,5 g x 3	750 mg x 3	375 mg x 3
Ertapenem	1 g x 1	1 g x 1	0,5-1 g x 1	0,5 g x 1
Fosfomycin	12-24 g fördelat på 3-4 doser	12-24 g fördelat på 3-4 doser	70% av dosen fördelat på 2-3 doser	40% av dosen fördelat på 2-3 doser
Gentamicin*/**	4,5-7 mg/kg*	4,5 mg/kg*	2,2 mg/kg*	Bör undvikas
Imipenem	0,5-1 g x 3	0,5-1 g x 3	0,5-1 g x 3	0,5g x 2
Kolistin	LD 9M IU, därefter 9M IU/dygn fördelat på 2-3 doser	LD 9M IU, därefter 5-9M IU/dygn fördelat på 2-3 doser	LD 9M IU, därefter 3,6-5M IU/dygn fördelat på 2 doser	LD 9M IU, därefter 2-3M IU/dygn fördelat på 2 doser
Meropenem	1-2 g x 3	1-2 g x 3	1 g x 3	1 g x 2
Piperacillin-tazobactam	4 g x 3-4	4 g x 3-4	4 g x 3-4	4 g x 2-3
Temocillin	2 g x 3	2 g x 3	2 g x 2	2g x 1
Tigecyklin	LD 100 mg, därefter 50 mg x 2. Svåra MDR-inf: LD 200 mg, därefter 100 mg x 2	Ingen dosjustering	Ingen dosjustering	Ingen dosjustering
Tobramycin**	4,5 - 7 mg/kg x 1	2,2 - 4,5 mg/kg x 1	1,0 - 2,2 mg/kg x 1	Bör undvikas

*Engångsdos - vid eventuell fortsatt behandling dosering enligt koncentrationsbestämning.

Den högre dosen ges vid septisk chock. Vid GFR <20ml/min överväg annan behandling

** Dalvärde bör, beroende på infektionens allvarlighetsgrad, vara ≤ 1-2 mg/L innan nästa dos ges.

Avvakta svaret på koncentrations-bestämningen före nästa dos. Doseringsintervallet kan behöva förlängas till >24 timmar

LD= Laddningsdos

Dosering av antibiotika vid dialys

	Normal njurfunktion	CRRT	Intermittent HD (a)
Amikacin	15 - 30 mg/kg	(b)	(c)
Ampicillin/sulbactam	3 g x 3	3 g x 2-4 beroende på dialysflöde	1,5 g x 2, 2 g ampicillin efter dialys
Aztreonam	2 g x 3-4	2 g x 2-3	1-2 g x 2
Ceftazidim/avibactam	2,5 g x 3 (2 g/ 0,5 g)	Data saknas. 1,75 x 3 alt 2,5 g x 2	0,94 g efter HD
Ceftolozan/tazobactam	1,5 g x 3 (1 g/ 0,5 g)	LD 750 mg, därefter 150 mg x 3	LD 750 mg därefter 150 mg x 3
Ertapenem	1 g x 1	0,5 -1 g x 1	0,5 g x 1
Fosfomycin	12-24 g fördelat på 3-4 doser	12 (-24) g fördelat på 3-4 doser	LD 2-4 g, därefter 2-4 g efter dialys
Gentamicin	4,5-7 mg/kg	(b)	(c)
Imipenem	0.5-1 g x 3-4	0.5 g x 4 (d)	0.5 g x 2 (d)
Kolistin	LD 9 M IU, därefter 9M IU/ d fördelat på 2-3 doser	Ingen dosjustering	LD 9 M IU, därefter 2,25M IU/d fördelat på 2 doser. Dagar med HD: 3 M IU/d
Meropenem	1-2 g x 3	1 g x 3	1 g x 2
Piperacillin-tazobactam	4 g x 3-4	4 g x 3	4 g x 2
Rifampicin	10 mg/kg (max 600 mg)	Ingen dosjustering	Ingen dosjustering
Temocillin	2 g x 3	2 g x 2	2 g var 48:e h efter HD (e)
Tigecyklin	LD 100 mg, därefter 50 mg x 2. Vid svåra MDR-inf LD 200 mg, därefter 100 mg x 2	Ingen dosjustering	Ingen dosjustering
Tobramycin	4,5 - 7 mg/kg x 1	(b)	(c)

LD: laddningsdos

(a) För antibiotika som ges i reducerad dos vid IHD ska dosen dialysdagar ges efter dialys och nästa dostillfälle justeras så att dosintervallet blir det angivna, t ex 24 h. För aminoglykosider se (c) nedan
 (b) Normal laddningsdos. Koncentrationsbestämning 1-2 ggr/d, invänta dalvärde ≤ 5 (amikacin) respektive $\leq 1-2$ (gentamicin, tobramycin) mg/L. Ge sedan standarddos.

(c) Specialistfall. Användning av aminoglykosider vid njursvikt med eller utan behov av intermittent hemodialys är dåligt studerat ur effekt- och toxicitetsperspektiv. Alternativa antibiotika bör alltid övervägas. Vid start av behandling bör laddningsdosen motsvara den lägre delen av angivna dosförslag och reduceras ytterligare om infektionen inte uppfattas som livshotande. *Avseende tobramycin och gentamicin*: fortsatt, traditionell, dosering med 1.5 mg/kg efter dialys är förknippad med risk för subterapeutiska koncentrationer. Ur ett PK/PD-perspektiv antas det vara mer effektivt

att nå höga antimikrobiella koncentrationer genom administrering av 4,5-6 mg/kg 1-2 h före hemodialys. Detta dosförslag förutsätter dock att patienten före dos har en serumkoncentration < 2 mg/L. Denna dosregim förutsätter också att hemodialys inte ges med längre intervall än 48 h, dvs. att dosintervallet inte överstiger 48 h.

(d) Alla beredningar av imipenem inkluderar enzymhämmaren cilastatin som ansamlas vid nedsatt njurfunktion. Överväg annat antibiotikum.

(e) Fas 4-studie pågår avseende temocillin och dosering vid hemodialys.

APPENDIX II, PREPARAT

Innehåll

Amikacin.....	2
Amoxicillin/klavulansyra.....	3
Ampicillin/sulbactam	4
Aztreonam	5
Ceftazidim/avibactam	6
Ceftolozan/tazobactam.....	7
Ertapenem.....	7
Fosfomycin.....	8
Gentamicin	10
Imipenem/cilastatin.....	11
Kolistin	12
Meropenem	13
Nitrofurantoin.....	14
Pivmecillinam.....	15
Rifampicin.....	15
Temocillin.....	16
Tobramycin	18

Amikacin

Se även RAFs dokument "Amikacin – dosering", tillgängligt på www.sls.se.

Verkningsmekanism

Amikacin är en aminoglykosid som verkar genom hämning av proteinsyntesen genom att binda till ribosomalt RNA. Effekten är baktericid.

Spektrum

Amikacin har hög aktivitet mot Enterobacteriaceae, Pseudomonas och stafylokker. Preparatet är vanligen mer aktivt mot ESBL-producerande E. coli än andra aminoglykosider men har något sämre aktivitet mot icke-fermenterande bakterier som Pseudomonas och Acinetobacter än tobramycin.

Farmakokinetik/farmakodynamik

Amikacin har en proteinbindning på <10% och låg distributionsvolym vilket är orsaken till att man vid övervikt (BMI>28) bör dosera efter korrigerad kroppsvikt. Amikacin har en dosberoende avdödning och dosering var 24e timme rekommenderas för att minska risken för toxicitet. Den PK/PD-parameter som bäst predikterar effekt är sannolikt $fAUC/MIC$. C_{max}/MIC kan fungera som surrogatmarkör. Målvärde är $C_{max}/MIC > 8-10$. C_{max} mäts 30 minuter efter avslutad 30-minutersinfusion.

Dosering

Amikacin doseras normalt en gång dagligen. Försiktighet vid nedsatt njurfunktion (<20-30 ml/min) eller samtidig behandling med andra nefrotoxiska medel.

Vid övervikt (BMI > 28) bör dosering ske efter korrigerad kroppsvikt:
 $0,4 \times (\text{faktisk kroppsvikt} - \text{ideal kroppsvikt}) + \text{ideal kroppsvikt}$.

För att nå adekvat C_{max} rekommenderas laddningsdos, särskilt vid svår sepsis eller septisk chock då distributionsvolym och renal clearance är ökad. Underhållsdosering styrs av koncentrationsbestämningar av C_{max} och dalvärde som tas 30 minuter efter avslutad dos, respektive inför nästa dos.

Normal dos: 15 mg/kg/24 timmar

Svår sepsis/septisk chock: 25-30mg/kg/24 timmar

Neutropen feber: 20 mg/kg/24 timmar

För dosering vid nedsatt njurfunktion dialys se appendix I.

Barn:

Neo gestationsålder < 28 veckor 15 mg/kg/36 timmar

Neo gestationsålder > 28 veckor 15 mg/kg/24 timmar

1 mån-18 år 15 mg/kg/24 timmar

Underhållsdosering:

Dalvärde bör vara < 5 mg/L innan nästa dos ges. Avvakta svaret på koncentrationsbestämningen före nästa dos. Doseringsintervallet kan behöva förlängas till 36-48 timmar för att uppnå adekvat C_{max}.

Behandling med amikacin måste individualiseras beroende på resultat av koncentrationsbestämningar, MIC-värden, infektionens svårighetsgrad och fokus. Lägre C_{max} är t ex ofta tillräckligt för bakterier med lägre MIC eller vid urinvägsfokus.

Dosering vid hemodialys: välj om möjligt annat preparat. 5 mg/kg rekommenderas i FASS men är troligen för lågt. Styr doseringen enligt koncentrationsbestämningar.

Dosering vid CRRT, septiska IVA-patienter

Normal laddningsdos. Koncentrationsbestämning 1-2 ggr/d, invänta dalvärde ≤ 5 mg/L.

Biverkningar

Nefro- och ototoxicitet. Vid långa behandlingstider bör kontroll med audiometri utföras.

Amoxicillin/klavulansyra

Verkningsmekanism

Amoxicillin är ett betalaktamantibiotikum som verkar genom att inhibera syntesen av peptidoglykan i den bakteriella cellväggen. Klavulansyra är en betalaktamashämmare av betalaktam-typ. Effekten av kombinationen är baktericid.

Spektrum

Amoxicillin/klavulansyra har effekt på gramnegativa bakterier som Enterobacteriaceae och grampositiva bakterier som stafylokocker, streptokocker, pneumokocker och Enterococcus faecalis. Amoxicillin/klavulansyra har effekt på vissa ESBL-bildande Enterobacteriaceae. Observera att brytpunkterna skiljer sig åt för nedre och övre UVI. För nedre UVI är brytpunkten S ≤ 32 mg/L. För övre UVI är brytpunkten S ≤ 8mg/L.

Farmakokinetik/farmakodynamik

Amoxicillin/klavulansyra har en tidsberoende avdödning. Den PK/PD-parameter som predikterar effekt är $fT > MIC$ där mål är > 40%.

Dosering

För cystit orsakad av Enterobacteriaceae är dosen för vuxna 875/125mg x 3 i 5-7 dagar.

Samma dos vid pyelit vid peroral uppföljning, total behandlingstid 10-14 dagar.

Barn: 20 mg/kg av amoxicillin x 3, max 875/125 mg x 3

Biverkningar

Biverkningar är framför allt gastrointestinala som diarré och allergiska som urtikaria och i ovanliga fall anafylaxi.

Ampicillin/sulbactam

Verkningsmekanism

Ampicillin är ett betalaktamantibiotikum som verkar genom att inhibera syntesen av peptidoglykan i den bakteriella cellväggen. Sulbactam är en betalaktamashämmare av betalaktam-typ. Effekten av kombinationen är baktericid.

Spektrum

Ampicillin/sulbactam har effekt på gramnegativa bakterier som Enterobacteriaceae och haemophilus. Det har effekt på vissa ESBL-bildande Enterobacteriaceae men ej på stammar som bildar karbapenemas. Det har effekt på grampositiva bakterier som stafylokocker, streptokocker, pneumokocker och Enterococcus faecalis. Sulbactam har i vissa fall en egen effekt på Acinetobacter inklusive stammar som är resistenta mot andra betalaktamantibiotika. Observera att inga laboratorier i Sverige för närvarande kan göra MIC-bestämning för sulbactam ensamt.

Farmakokinetik/farmakodynamik

Ampicillin/sulbactam har en tidsberoende avdödning. Den PK/PD-parameter som predikterar effekt är $fT > MIC$ där mål är 50%.

Dosering

Normaldos till vuxna är 3g x 3 (2 g ampicillin, 1 g sulbactam). Vid behandling av multiresistenta Acinetobacter har dygnsdoser upp till 27g (18 g ampicillin, 9 g sulbactam) använts fördelat på 4-6 doseringstillfällen.

Nedsatt njurfunktion: dosintervall kan behöva förlängas (se tabell dosering vid nedsatt njurfunktion)

Barn: >1 år: 75 mg ampicillin/kg x 4 (300 mg/kg/dygn)

Biverkningar

Biverkningar är framför allt gastrointestinala som diarré och allergiska som urtikaria och i ovanliga fall anafylaxi.

Beredning

3g ampicillin/sulbactam löses i 10 mL 0,9% NaCl eller sterilt vatten. Ges som intravenös injektion på 3-4 min. För beredning av infusionslösning, tillsätt lösningen till 100 mL 0,9% NaCl, ges som infusion på 30 min.

Hållbarhet

2 år för obruten ampull. Förvaras i rumstemperatur.

Tillgänglighet

Ampicillin/sulbactam är registrerat under namnet Unasyn i bl a Italien och under namnet Unacim i bl a Frankrike. I Sverige är ampicillin/sulbactam tillgängligt på licens med levereras inom några vardagar. I tabellen nedan listas handelsnamn och ursprungsland för ett urval av

tillgängliga beredningar av ampicillin/sulbactam. Genom kliniklicensförfarande kan ampicillin/sulbactam lagerhållas på enskild klinik för snabbare tillgänglighet.

PO/IV	Handelsnamn	Ursprungsland
IV	Unasyn INJ 1,5 G	Italien
IV	Unacim INJ 3 G	Frankrike

Aztreonam

Beredningsformer

Aztreonam finns som pulver till infusionsvätska och pulver till lösning för nebulisator. Inhalationsbehandling används i Sverige vid behandling av Pseudomonas-infektioner vid cystisk fibros.

Verkningsmekanism

Aztreonam är ett betalaktamantibiotikum ur gruppen monobaktamer. Det verkar genom att inhibera syntesen av peptidoglykan i den bakteriella cellväggen. Effekten är baktericid.

Spektrum

Aztreonam har god aktivitet mot Enterobacteriaceae men lägre aktivitet mot Pseudomonas. Preparatet saknar effekt på grampositiva och anaeroba bakterier. Bakterier som bildar ESBL är vanligen resistent mot aztreonam. Dock hydrolyseras aztreonam inte av metallo betalaktamaser (NDM, VIM, IMP). Eftersom bärare av dessa ofta har kopplad resistens med ESBL är de vanligen inte tillgängliga för behandling med aztreonam.

Farmakokinetik/farmakodynamik

Högre serumkoncentrationer nås vid intravenös infusion jämfört med injektion. Halveringstiden är 1-2 timmar vid normal njurfunktion. Aztreonam har en tidsberoende avdödning. Den PK/PD-parameter som predikterar effekt är $fT > MIC$.

Dosering

Vuxna:

2g x 3-4 givet som intravenös injektion eller intravenös infusion under 20-60 min

För dosering vid nedsatt njurfunktion dialys se appendix I.

Barn:

0-7 dagar 30 mg/kg/dos x 2

7-28 dagar 30 mg/kg/dos x 3-4

1 m – 2 år 30 mg/kg/dos x 3-4

2-18 år 30 mg/kg/dos x 3 (kan ökas till 50 mg/kg vid svåra infektioner, max 2 g per dos)

För inhalationsbehandling se FASS.

Biverkningar och interaktioner

Se FASS

Ceftazidim/avibactam

Verkningsmekanism

Ceftazidim är ett betalaktamantibiotikum som verkar genom att inhibera syntesen av peptidoglykan i den bakteriella cellväggen. Avibactam är en betalaktamashämmare av ej-betalaktam-typ. Effekten av kombinationen är baktericid.

Spektrum

Ceftazidim/avibactam har effekt på gramnegativa bakterier som Enterobacteriaceae och Pseudomonas inklusive stammar som bildar ESBL och karbapenemaser av typerna KPC och OXA-48. Det har inte effekt på stammar som bildar metalloβ-laktamas (NDM, IMP, VIM). Acinetobacter är huvudsakligen resistent. Det har effekt på vissa streptokock-arter men har generellt dålig effekt på grampositiva och anaeroba bakterier.

Farmakokinetik/farmakodynamik

Ceftazidim/avibactam har en tidsberoende avdödning. Den PK/PD-parameter som predikterar effekt är $fT > MIC$ där mål är $>50\%$.

Dosering

Normaldos till vuxna är 2,5g x 3 (2g ceftazidim, 0,5g avibactam) givet som infusion över 2h. Nedsatt njurfunktion: för patienter med clearance <40 mL/min kan dosen behöva minskas och dosintervallet ökas.

Barn: säkerhet och effektivitet inte ännu fastställt för barn, fas 1 studie nyligen publicerad.

Biverkningar

Biverkningar är framför allt gastrointestinala som diarré och allergiska som urtikaria och i ovanliga fall anafylaxi.

Beredning

2,5g ceftazidim/avibactam löses i 10 mL 0,9% NaCl eller sterilt vatten. Denna stamlösning löses i 50-200 mL 0,9% NaCl. Ges som infusion på 30 min.

Hållbarhet

Tre år för obruten ampull. Förvaras i rumstemperatur.

Tillgänglighet

Ceftazidim/avibactam är registrerat i Sverige sedan 16-06-24. För närvarande (per 16-11-21) marknadsförs preparatet ej och kan ej rekvideras genom ordinarie leverantörer. Genom ett early access-program kan preparatet göras tillgängligt för enskilda patienter. Preparatet tillhandahålls då av företaget Clinigen med en leveranstid på 24-72h. Kostnaden för en 14-dagars kur är 7000 USD.

Mail: customer.services@clinigengroup.com

Telefon: +44 1283 494340

Ceftolozan/tazobactam

Verkningsmekanism

Ceftolozan är ett betalaktamantibiotikum som verkar genom att inhibera syntesen av peptidoglykan i den bakteriella cellväggen. Tazobactam är en betalaktamashämmare av betalaktam-typ. Effekten av kombinationen är baktericid.

Spektrum

Ceftolozan/tazobactam har effekt på gramnegativa bakterier som Enterobacteriaceae och Pseudomonas inklusive majoriteten av de stammar som bildar ESBL. Pseudomonas-stammar som är resistent mot ceftazidim och meropenem är ofta känsliga för ceftolozan/tazobactam. Det har inte effekt på karbapenemas-producerande Enterobacteriaceae. Acinetobacter är resistent. Det har effekt på vissa streptokock-arter men har generellt dålig effekt på grampositiva och anaeroba bakterier.

Farmakokinetik/farmakodynamik

Ceftolozan/tazobactam har en tidsberoende avdödning. Den PK/PD-parameter som predikterar effekt är $fT > MIC$ där mål är 40-50%.

Dosering

Normaldos till vuxna är 1,5g x 3 (1g ceftolozan, 0,5g tazobactam) givet som infusion över 1h. Nedsatt njurfunktion: för patienter med clearance <40 mL/min dosminskning. För dosering vid nedsatt njurfunktion dialys se appendix I.

Barn: säkerhet och effektivitet inte ännu fastställt för barn, fas 1 studie pågår.

Biverkningar

Biverkningar är framför allt gastrointestinala som diarré och allergiska som urtikaria och i ovanliga fall anafylaxi.

Ertapenem

Verkningsmekanism

Ertapenem är ett betalaktamantibiotikum som verkar genom att inhibera syntesen av peptidoglykan i den bakteriella cellväggen. Effekten är baktericid.

Spektrum

Ertapenem har ett brett spektrum inklusive grampositiva och gramnegativa bakterier. Det har otillräcklig effekt på infektioner orsakade av Pseudomonas och Acinetobacter. Experimentella data visar att karbapenemaset KPC har högre affinitet för ertapenem än för andra karbapenemer vilket vid samtidig behandling skulle kunna minska nedbrytningen av de senare. Ertapenemresistens kan också uppstå på grund av produktion av ESBL_A eller AmpC vid samtlig förekomst av förändringar i bakteriens membran som minskar permeabiliteten.

Farmakokinetik/farmakodynamik

Ertapenem har längre halveringstid än andra karbapenemer och kan därför administreras en gång/dag. Ertapenem har en tidsberoende avdödning. Den PK/PD-parameter som bäst predikterar effekt är $fT > MIC$ där mål är >40-50%.

Dosering

Vuxna:

1g x 1

Nedsatt njurfunktion: för patienter med clearance <30 mL/min dos 500 mg x 1

Barn:

3 mån – 13 år 15 mg/kg x 2 (max 1 g/dygn)

13-18 år 1 g x 1

Biverkningar

Se FASS

Fosfomycin

Verkningsmekanism

Fosfomycin hämmar cellväggssyntesen genom att binda till enolpuruvyltransferas som katalyserar det första steget i bildningen av peptidoglykan. Det verkar således i ett tidigare steg i cellväggssyntesen än betalaktamer och glykopeptider. Preparatet har baktericid verkan.

Spektrum

Fosfomycin har ett brett spektrum med aktivitet mot både gramnegativa och grampositiva bakterier. Enterobacteriaceae som producerar EBSL och/eller karbapenemas är ofta känsliga för fosfomycin. Effekten anses otillräcklig mot Pseudomonas, Acinetobacter och Stenotrophomonas.

Farmakokinetik

Den orala biotillgängligheten är 35-60%. Föda minskar upptaget. Preparatet har ingen proteinbindning. Intravenöst givet fosfomycin verkar distribueras väl till viktiga vävnader. Användning finns beskriven bland annat vid infektioner i hud-och mjukdelar, nedre luftvägar, ben och CNS. Höga koncentrationer nås i urinvägarna med såväl peroral som intravenös beredning. Viktigaste PK/PD-parameter för fosfomycin är inte fullt klarlagd. Det verkar finnas en variation beroende på målorganism, där koncentrationsberoende avdödning råder för exempelvis E. coli och P. mirabilis men tidsberoende avdödning för S. aureus.

Dosering

Vuxna:

Intravenöst: 12-24 g fördelat på 3-4 doser.

Peroralt fosfomycin är förbehållet infektioner i urinvägarna:

3g x 1 vid cystit hos kvinnor. 3g varannan dag i 5 dagar (totalt 3 doser) vid cystit hos män.

Barn:

Intravenöst:

28v - fullgångna: 100 mg/kg fördelat på 2 doser

< 4 veckor: 200 mg/kg fördelat på 3 doser

1-12 månader: 200-300 mg/kg fördelat på 3 doser

1-12 år: 200-400 mg/kg fördelat på 3-4 doser

Peroralt:

<1 år: 1g vid ett tillfälle

>1 år: 2g vid ett tillfälle

Biverkningar

Fosfomycin anses i allmänhet vara ett säkert preparat. Vid intag peroralt rapporteras gastrointestinala symptom av självbegränsande karaktär och vaginit i 1-10%. Vid intravenös administration finns hypokalemi beskrivet och man bör följa P-kalium under behandling.

Beredning

Intravenös administrering:

4 g pulver för infusionslösning löses i 100ml vatten för injektionsvätskor eller glukos 5%, eller 10% och infunderas under 30 minuter.

Hållbarhet

Hållbarhet på hylla vid förvaring mörkt i rumstemperatur anges till 4 år.

Hållbarhet för färdigberedd lösning anges till 12 timmar i kylskåp (2 °C–8 °C)

Tillgänglighet

Peroral beredning av fosfomycin är för närvarande inte registrerad i Sverige. Intravenös beredning av fosfomycin är registrerad i Sverige sedan januari 2017 men marknadsförs ej. Peroralt fosfomycin är registrerat bland annat i Frankrike, Italien, Nederländerna och Spanien. Intravenöst fosfomycin är registrerat bland annat i Spanien och Tyskland. I Sverige är fosfomycin (peroralt och intravenöst) tillgängligt på licens med levereras inom 1-2 vardagar. I tabellen nedan listas handelsnamn och ursprungsland för ett urval av tillgängliga beredningar av fosfomycin. Genom kliniklicensförfarande kan fosfomycin lagerhållas på enskild klinik för snabbare tillgänglighet.

PO/IV	Handelsnamn	Ursprungsland
IV	INFECTOFOS PULV T INF 2 G	Tyskland
IV	INFECTOFOS PULV T INF 3 G	Tyskland
IV	INFECTOFOS PULV T INF 5 G	Tyskland
IV	FOSFOCINA, 1 G, INJ/INF	Spanien

IV	FOSFOCINA, 4 G, INJ/INF	Spanien
PO	MONURIL, GR ORAL LÖSN 3 G	Nederländerna
PO	MONURIL, GR ORAL LÖSN 3 G	Frankrike

Gentamicin

Beredningsformer

Gentamicin finns som injektionsvätska.

Verkningsmekanism

Gentamicin är en aminoglykosid som verkar genom hämning av proteinsyntesen genom att binda till ribosomalt RNA. Effekten är baktericid.

Spektrum

Gentamicin har hög aktivitet mot Enterobacteriaceae och icke-fermenterande bakterier som Pseudomonas och Acinetobacter.

Farmakokinetik/farmakodynamik

Gentamicin har en proteinbindning på <10% och låg distributionsvolym vilket är orsaken till att man vid övervikt (BMI>28) bör dosera efter korrigerad kroppsvikt. Endosregim anses minska risken för toxicitet. Gentamicin har en dosberoende avdödning. Den PK/PD-parameter som bäst predikterar effekt är sannolikt $fAUC/MIC$. C_{max}/MIC kan fungera som surrogatmarkör.

Dosering

Gentamicin doseras normalt en gång dagligen. Försiktighet vid nedsatt njurfunktion (<20-30ml/min) eller samtidig behandling med andra nefrotoxiska medel.

Vid övervikt (BMI > 28) bör dosering ske efter korrigerad kroppsvikt:

0,4 x (faktisk kroppsvikt-ideal kroppsvikt) + ideal kroppsvikt.

Gentamicin ges i endosregim och följs hos vuxna med koncentrationsbestämning efter 8 timmar. I situationer där det är av vikt att se om adekvata läkemedelskoncentrationer nås t ex vid svår sepsis eller vid höga MIC kan även koncentrationsbestämning av C_{max} vara av värde. C_{max} tas då 30 minuter efter avslutad dos och målet är att nå ett C_{max}/MIC ratio > 8-10. I så fall bör dalvärdesbestämning göras. Dalvärde ska vara $\leq 1-2$ mg/L innan nästa dos ges.

Laddningsdoser vid kreatininclearance (ml/min):

>80 4,5 - 6 mg/kg (vid svår sepsis/septisk chock 5 – 7 mg/kg)

41-80 2,2 - 4,5 mg/kg

20-40 1,0 - 2,2 mg/kg

<20 bör undvikas

Barn:

Neo-gestationsålder ≤29 v

0-7 d postnatal: 5 mg/kg/48 timmar

8-28 d postnatal: 4 mg/kg/36 timmar

>28 d postnatal: 4 mg/kg/24 timmar

Neo-gestationsålder 30-33 v

0-7 d postnatal: 4.5 mg/kg/36 timmar

>7 d postnatal: 4 mg/kg/18-24 timmar

Gestationsålder ≥ 38v

0-7 d postnatal: 4 mg/kg/24 timmar

> 7 d – 1 mån postnatal: 4 mg/kg/12-18 timmar

> 1 mån: 7,5 mg/kg/24 timmar (i undantagsfall kan dosen ökas till 10 mg/kg/24 timmar). Max 500 mg/dygn (får endast i undantagsfall överskridas)

Dalvärde ska vara ≤ 1-2mg/L innan nästa dos ges.

Behandling med gentamicin måste individualiseras beroende på resultat av koncentrationsbestämningar, MIC-värden, infektionens svårighetsgrad och fokus. Lägre C_{max} är t ex ofta tillräckligt för bakterier med lägre MIC eller vid urinvägsfokus.

För dosering vid nedsatt njurfunktion dialys se appendix I.

Biverkningar

Nefro- och ototoxicitet. Vid långa behandlingstider bör kontroll med audiometri utföras.

Imipenem/cilastatin

Verkningsmekanism

Imipenem är ett betalaktamantibiotikum som verkar genom att inhibera syntesen av peptidoglykan i den bakteriella cellväggen. Effekten är baktericid.

Spektrum

Imipenem har ett brett spektrum med god aktivitet på flertalet gramnegativa bakterier, inklusive Pseudomonas, Acinetobacter, grampositiva bakterier, och anaerober. ESBL-bildande Enterobacteriaceae utan andra resistensmekanismer är ofta känsliga för imipenem.

Farmakokinetik/farmakodynamik

Imipenem ges tillsammans med cilastatin i lika vikt. Imipenem bryts ner av renalt dehydropeptidas. Cilastatin hämmar samma enzym med ökade imipenemkoncentrationer som följd. Cilastatin ackumuleras vid nedsatt njurfunktion. Imipenem har en tidsberoende avdödning. Den PK/PD-parameter som bäst predikterar effekt är $fT > MIC$ där mål är >40%. Hos många karbapenemasproducerande isolat ligger MIC i praktiken nära eller på

brytpunkten. Det innebär att målvärdet MIC $>$ 40% ofta kan nås. Vid höga doser är risken för neurotoxiska biverkningar större än för andra karbapenemer. I praktiken begränsar det möjlighet till behandling av karbapenemasbildande MDR-gramnegativer med höga MIC.

Dosering

Vuxna:

Normaldos 0,5-1g x 3-4

Barn:

15-25 mg/kg x 4 (max 1000 mg x 4)

< 7 d: 20 mg/kg x 2

7 d- 3 mån: 20 mg/kg x 3

Vid nedsatt njurfunktion ansamlas enzyminhämmaren cilastatin, överväg annat antibiotikum. För dosering vid nedsatt njurfunktion dialys se appendix I.

Biverkningar

Se FASS

Beredning

Se FASS

Hållbarhet

Se FASS

Kolistin

Beredningsformer

Kolistin finns som pulver till infusionsvätska och pulver till lösning för nebulisator. Inhalationsbehandling har i Sverige främst använts vid behandling av Pseudomonas-infektioner vid cystisk fibros. Inhalationsbehandling vid ventilatorassocierad pneumoni orsakad av multiresistenta gramnegativa bakterier förekommer internationellt där andra terapialternativ saknas.

Verkningsmekanism

Kolistin är en positivt laddad peptid som när den binder till negativt laddade lipopolysackarider i bakteriens cellmembran leder till destabilisering och ändrade osmotiska förhållande med celledöd som följd.

Spektrum

Kolistin har god aktivitet mot Enterobacteriaceae (med undantag av Proteus, Morganella, Providencia och Serratia) och är också verksamt mot Pseudomonas och Acinetobacter. Högt användning av kolistin i flera länder har lett till ökad förekomst av resistens hos MDR-gramnegativer.

Farmakokinetik

Kolistin administreras som en inaktiv prodrug, kolistimetat, som konverteras in vivo till den aktiva formen kolistin. Konverteringen till kolistin sker långsamt och ofullständigt. För att nå terapeutiska koncentrationer under det första behandlingsdygnet måste därför laddningsdoser ges. En stor andel kolistimetat elimineras renalt utan att hinna hydrolyseras till kolistin. Det gör dosanpassning nödvändig vid nedsatt njurfunktion, då en större andel av en given dos kommer att hinna konverteras till aktiv drog. Kolistin når höga koncentrationer i urinvägarna men elimineras icke-renalt efter att ha genomgått tubulär reabsorption. Den PK/PD-parameter som bäst predikterar effekt hos kolistin är $fAUC/MIC$.

Dosering

Vuxna:

Laddningsdos 9 milj IU

Underhållsdos: 9 milj IU per dygn fördelat på 2-3 doser, påbörjas 8-12 timmar efter laddningsdos.

Nedsatt njurfunktion och dialys: oförändrad laddningsdos. Underhållsdosen behöver justeras. För dosering vid nedsatt njurfunktion dialys se appendix I.

Barn:

≤40 kg: 150000-225000 IU/kg per dygn fördelat på 3 doser

>40 kg: dosering som för vuxna

Data avseende laddningsdos för barn saknas. 150000 IU/kg kan övervägas som laddningsdos.

Biverkningar

Kolistins vanligaste biverkan är nefrotoxicitet. Effekten är dosberoende. Skadan är vanligen mild och är reversibel vid dossänkning eller utsättning. Ökad risk finns vid tidigare nedsatt njurfunktion och vid kombinationsbehandling med andra nefrotoxiska läkemedel.

Neurotoxiska biverkningar såsom ansiktsparestesier, muskelsvaghet, yrsel och sluddrigt tal finns beskrivna men rapporteras mer sällan i senare studier. Vidare information se FASS.

Meropenem

Verkningsmekanism

Meropenem är ett betalaktamantibiotikum som verkar genom att inhibera syntesen av peptidoglykan i den bakteriella cellväggen. Effekten är baktericid.

Spektrum

Meropenem har ett brett spektrum med god aktivitet på flertalet gramnegativa bakterier, inklusive *Pseudomonas* och *Acinetobacter*, grampositiva bakterier, och anaerober. Bakterier som bildar ESBL är känsliga för meropenem. Även när gramnegativa bakterier producerar karbapenemaser kan meropenem ha en viktig plats i terapin.

Farmakokinetik/farmakodynamik

Meropenem har en tidsberoende avdödning. Den PK/PD-parameter som bäst predikterar effekt är $fT > MIC$ där mål är >40%. Hos många karbapenemasproducerande isolat ligger

MIC i praktiken nära eller på brytpunkten. Med högre dos och/eller förlängd infusionstid kan målvärdet MIC>40% ofta nås.

Dosering

Vuxna:

Normaldos 1 g x 3.

Vid behandling av bakterier med nedsatt känslighet för karbapenemer (MIC >2mg/L) ges 2g x 3 som förlängd infusion över 3 timmar.

Nedsatt njurfunktion: dosintervall kan behöva förlängas.

För dosering vid nedsatt njurfunktion dialys se appendix I.

Barn:

0-7 dagar 40 mg/kg/dos x 2

7-28 dagar 40 mg/kg/dos x 3

1 m – 12 år 10-40 mg/kg/dos x 3, med maxdos 1 g x 3 - 2 g x 3 (högre dosen vid meningit och vid behandling av bakterier med nedsatt känslighet för karbapenemer)

Biverkningar

Se FASS

Nitrofurantoin

Verkningsmekanism

Den exakta verkningsmekanismen för nitrofurantoin är inte säkert beskriven. Preparatet påverkar den bakteriella proteinsyntesen genom verkan på både ribosomala proteiner och rRNA. Det påverkar också flera bakteriella enzymer. De koncentrationer som krävs för antibakteriell effekt uppnås endast i urin. Effekten är baktericid.

Spektrum

Nitrofurantoin har endast effekt vid nedre urinvägsinfektion. Det har in vitro aktivitet mot E. coli, S. saprophyticus och E. faecalis, men inte Klebsiella.

Farmakokinetik/farmakodynamik

Vid GFR < 40 ml/min uppnås otillräckliga koncentrationer av nitrofurantoin i urin. Tillförlitliga PK/PD data för nitrofurantoin saknas. Den PK/PD-parameter som bäst predikterar effekt är inte känd.

Dosering

Dosering av nitrofurantoin skiljer sig åt mellan olika länder. Optimal doseringsregim är inte klarlagd. Vid cystit rekommenderas 50 mg x 3 i 5 dagar till kvinnor och 7 dagar till män.

Barn < 12 år: 3mg/kg/dygn uppdelat på 3 doseringstillfällen.

> 12 år: doseras som för vuxna

Biverkningar

Vid långtidsbehandling förekommer lungfibros.

Pivmecillinam

Verkningsmekanism

Pivmecillinam är en inaktiv prodrug som hydrolyseras till mecillinam. Mecillinam är ett betalaktamantibiotikum som verkar genom att inhibera syntesen av peptidoglykan i den bakteriella cellväggen. Effekten är baktericid.

Spektrum

Mecillinam har ett smalt gramnegativt spektrum med effekt på Enterobacteriaceae (E. coli och klebsiella). Det saknar effekt på icke-fermenterande bakterier som Pseudomonas och Acinetobacter och anaeroba bakterier. Mecillinam har ofta aktivitet mot ESBL-bildande E. coli och Klebsiella enligt brytpunkten som gäller för okomplicerad cystit (8 mg/L). En lägre andel har MIC 1 mg/L som är mer relevant vid behandling av systemiska infektioner. Det har även aktivitet mot vissa karbapenemresistenta Enterobacteriaceae som bildar NDM-1 och IMP. Bakterier som producerar karbapenemas av typen OXA-48 är huvudsakligen resistenta.

Farmakokinetik/farmakodynamik

Mecillinam har en tidsberoende avdödning. Den PK/PD-parameter som predikterar effekt är $fT > MIC$ där mål är $>40\%$.

Dosering

Vid behandling av påvisad ESBL-producerande bakterie rekommenderas doseringen 400 mg x 3 i totalt 7 dagar. För närvarande finns ingen metod för MIC-bestämning av mecillinam på svenska laboratorier. Vid behandling av pyelonefrit är brytpunkten 1 mg/L mer adekvat men för närvarande finns ingen metod för MIC-bestämning av mecillinam på svenska laboratorier.

Barn:

<40 kg 5-10 mg/kg/dos (max 200 mg) x 4

>40 kg 200-400 mg x 3

Biverkningar

Biverkningar är framför allt gastrointestinala som illamående och diarré och allergiska som urtikaria och i ovanliga fall anafylaxi. Korsallergi antas föreligga med andra penicilliner.

Rifampicin

Verkningsmekanism

Rifampicin hämmar DNA-transkription genom att binda till DNA-beroende RNA-polymeras. Effekten är baktericid.

Spektrum

Rifampicin är mycket aktivt mot grampositiva bakterier, gramnegativer som Neisseria och Haemophilus, samt M. tuberculosis. In vitro ses synergieffekt i kombination med kolistin och karbapenem vid behandling av karbapenemresistenta klebsiella Acinetobacter och Pseudomonas. Det är ej klarlagt om synergien in vitro korresponderar till klinisk effekt.

Rifampicin ska alltid kombineras med annat antibiotikum på grund av den låga resistenströskeln.

Farmakokinetik/farmakodynamik

Biotillgängligheten är hög, ca 90% vid oralt intag på fastande mage. Metabolisering sker i levern via cytokrom P450-systemet. Viktiga läkemedelsinteraktioner föreligger som kan kräva dosanpassning. Eliminering av metaboliter sker huvudsakligen via galla och urin. Den PK/PD-parameter som bäst predikterar effekt är inte helt klarlagt. C_{max}/MIC ger en lång postantibiotisk effekt hos *M. tuberculosis*. Huruvida detta också gäller för snabbväxande bakterier är oklart. Eventuell aktivitet mot gramnegativa stavar vilar i detta sammanhang helt på rifampicins potentiella synergistiska egenskaper.

Dosering

Vuxna:

450-600 mg eller 10 mg/kg kroppsvikt en gång dagligen, gäller både peroralt och vid infusion.

Nedsatt njurfunktion: ingen dosjustering.

Barn: 10 mg/kg x 1 (max 600 mg per dygn)

Biverkningar och interaktioner

Se FASS

Temocillin

Verkningsmekanism

Temocillin är ett betalaktamantibiotikum som verkar genom att inhibera syntesen av peptidoglykan i den bakteriella cellväggen. Effekten är baktericid.

Spektrum

Temocillin har ett smalt gramnegativt spektrum med effekt huvudsakligen på Enterobacteriaceae. Det saknar effekt på icke-fermenterande bakterier som *Pseudomonas* och *Acinetobacter* och anaeroba bakterier. Temocillin är motståndskraftigt mot de flesta ESBL-enzymmer. Det har effekt på vissa karbapenemresistenta Enterobacteriaceae, framför allt de som bildar KPC där ca 50% av stammarna är känsliga för temocillin. Bakterier som producerar karbapenemas av typerna metallo betalaktamas (NDM, VIM, IMP) eller OXA-48 är resistent.

Farmakokinetik/farmakodynamik

Temocillin har en tidsberoende avdödning. Den PK/PD-parameter som predikterar effekt är $fT > MIC$ där mål är >40%.

Dosering

Normaldos till vuxna är 2g x 3 givet som 30 min infusion.

Barn: finns inga fastställda doser. Fas 4 studie startad oktober 2016.

Biverkningar

Biverkningar är framför allt gastrointestinala som diarré och allergiska som urtikaria och i ovanliga fall anafylaxi. Korsallergi antas föreligga med andra penicilliner.

Beredning

2g temocillin löses i 20 mL 0,9% NaCl eller sterilt vatten. Ges som intravenös injektion på 3-4 min. För beredning av infusionslösning, tillsätt lösningen till 100 mL 0,9% NaCl, ges som infusion på 30 min.

Hållbarhet

Tre år för obruten ampull. Förvaras i kylskåp (2-8°C).

Tillgänglighet

Temocillin är registrerat under namnet Negaban i bl a Belgien, Frankrike, Storbritannien och Tyskland. I Sverige är temocillin tillgängligt på licens med levereras inom 1-2 vardagar. I tabellen nedan listas handelsnamn och ursprungsland för ett urval av tillgängliga beredningar av temocillin. Genom kliniklicensförfarande kan temocillin lagerhållas på enskild klinik för snabbare tillgänglighet.

PO/IV	Handelsnamn	Ursprungsland
IV	NEGABAN INJ 1 G	Belgien
IV	NEGABAN INJ 1 G	Storbritannien

Tigecyklin

Verkningsmekanism

Tigecyklin är ett glycylicyklinantibiotikum, som hämmar proteinsyntesen i bakterier genom bindning till den ribosomala 30S-subenheten. Effekten är bakteriostatisk.

Spektrum

Tigecyklin har ett brett spektrum med effekt på grampositiva, gramnegativa och anaeroba bakterier inklusive Enterobacteriaceae och Acinetobacter. Pseudomonas och proteus är naturligt resistent. Ca 85-95% av karbapenemresistenta Enterobacteriaceae och Acinetobacter är känsliga för tigecyklin.

Farmakokinetik/farmakodynamik

Tigecyklin uppvisar en tids- och koncentrationsberoende avdödning. Den PK/PD-parameter som predikterar effekt är $fAUC/MIC$.

Dosering

Normaldos till vuxna är laddningsdos på 100 mg följt av 50mg x 2. Vid svåra infektioner eller behandling av pneumoni rekommenderas laddningsdos på 200 mg följt av 100 mg x 2.

Nedsatt njurfunktion, CRRT: oförändrad dos

Vid gravt nedsatt leverfunktion: laddningsdos på 100 mg följt av 25 mg x 2.

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

Biverkningar

Biverkningar är framför allt gastrointestinala med illamående och kräkningar.

Se FASS

Tobramycin

Beredningsformer

Tobramycin finns som injektionsvätska och lösning för nebulisator.

Inhalationsbehandling har i Sverige främst använts vid behandling av djupa luftvägsinfektioner med Pseudomonas vid cystisk fibros.

Verkningsmekanism

Tobramycin är en aminoglykosid som verkar genom hämning av proteinsyntesen genom att binda till ribosomalt RNA. Effekten är baktericid.

Spektrum

Tobramycin har hög aktivitet mot Enterobacteriaceae och en något bättre aktivitet mot icke-fermenterande bakterier som Pseudomonas och Acinetobacter än amikacin och gentamicin.

Farmakokinetik/farmakodynamik

Tobramycin har en proteinbindning på <10% och låg distributionsvolym vilket är orsak till att man vid övervikt (BMI>28) bör dosera efter korrigerad kroppsvikt. Endosregim anses minska risken för toxicitet. Tobramycin har en dosberoende avdödning. Den PK/PD-parameter som bäst predikterar effekt är sannolikt AUC/MIC. C_{max}/MIC kan fungera som surrogatmarkör.

Dosering

Tobramycin doseras normalt en gång dagligen. Försiktighet vid nedsatt njurfunktion (<20-30ml/min) eller samtidig behandling med andra nefrotoxiska medel.

Vid övervikt (BMI > 28) bör dosering ske efter korrigerad kroppsvikt:

0,4 x (faktisk kroppsvikt-ideal kroppsvikt) + ideal kroppsvikt.

Tobramycin ges i endosregim och följs hos vuxna med koncentrationsbestämning efter 8 timmar. I situationer där det är av vikt att se om adekvata läkemedelskoncentrationer nås, t ex vid svår sepsis eller vid höga MIC kan även koncentrationsbestämning av C_{max} vara av värde. C_{max} tas då 30 minuter efter avslutad dos och målet är att uppnå ett C_{max}/MIC ratio > 8-10. I så fall bör dalvärdesbestämning göras. Dalvärde ska vara ≤ 1-2mg/L innan nästa dos ges.

Barn:

Neo-gestationsålder ≤29 v

0-7 d postnatal: 5 mg/kg/48 timmar

8-28 d postnatal: 4 mg/kg/36 timmar

>28 d postnatal: 4 mg/kg/24 timmar

Neo-gestationsålder 30-33 v

0-7 d postnatal: 4.5 mg/kg/36 timmar

>7 d postnatal: 4 mg/kg/18-24 timmar

Gestationsålder ≥ 38v

0-7 d postnatal: 4 mg/kg/24 timmar

> 7 d – 1 mån postnatal: 4 mg/kg/12-18 timmar

> 1 mån: 7,5 mg/kg/24 timmar (i undantagsfall kan dosen ökas till 10 mg/kg/24 timmar). Max 500 mg/dygn (får endast i undantagsfall överskridas)

Dalvärde ska vara $\leq 1-2\text{mg/L}$ innan nästa dos ges.

Behandling med tobramycin måste individualiseras beroende på resultat av koncentrationsbestämningar, MIC-värden, infektionens svårighetsgrad och fokus. Lägre C_{max} är t ex ofta tillräckligt för bakterier med lägre MIC eller vid urinvägsfokus.

Dosering vid hemodialys: se FASS

För dosering vid nedsatt njurfunktion dialys se appendix I.

Biverkningar

Nefro- och ototoxicitet. Vid långa behandlingstider bör kontroll med audiometri utföras.

APPENDIX III, CNS-INFEKTIONER

Introduktion

CNS infektioner hos vuxna orsakade av gramnegativa bakterier förekommer nästan enbart efter neurokirurgiska ingrepp. Mortaliteten är hög och rätt antibiotikabehandling i tidigt skede är avgörande. Syftet med dokumentet är att sammanfatta nuvarande kunskapsläge men det är viktigt att poängtera att evidensen för behandling av CNS-infektioner orsakade av multiresistenta gramnegativa bakterier fortfarande är mycket begränsad. För detaljerad information kring bland annat extraktion av shunt hänvisas till avsnittet om neurokirurgisk meningit i Infektionsläkarföreningens vårdprogram om bakteriella CNS-infektioner.

Kombinationsbehandling med två eller flera antibiotika bör om möjligt ges vid behandling av MDR gramnegativa bakterier. Vissa antibiotika penetrerar mycket dåligt till CNS, varför intraventrikulär (IVT) eller intratekal (ITH) behandling kan behövas (se nedan). IVT administrering ger troligen bättre koncentrationer i CNS än ITH. Observera att antibiotika och koksalt som ges IVT eller ITH får inte innehålla konserveringsmedel p g a risk för CNS-toxicitet. När antibiotika ges IVT bör ventrikeldränet stängas av i helst flera timmar för att upprätthålla tillräcklig antibiotikakoncentration i likvor.

Ny likvorodling bör tas 4-5 dagar efter behandlingsstart för uppföljning av behandlingseffekten. Behandlingstiden bör vara minst 21 dagar [1,2,3] och utsättning av antibiotika bör helst föregås av tre negativa likvorodlingar [3].

Kolistin

Kolistin penetrerar mycket dåligt till CNS från plasma (ca 5 - 10%) [4,5]. Vid behandling med kolistin 3 miljoner IU x 3 intravenöst i kombination med kolistin 125000 IU x 1 IVT uppnåddes signifikant högre kolistinkoncentrationer i likvor (0.6 - 1.6 mg/L) än vid behandling med enbart intravenöst kolistin (0.07- 0.3 mg/L) [5]. IVT eller ITH kolistinbehandling i tillägg till intravenös behandling rekommenderas därför. Doseringen 125000 IU en gång dagligen har rekommenderats och använts i publicerade fallrapporter [3,6]. Ingen ackumulering har noterats vid 3-5 dagars behandling [5].

Behandling med kolistin IVT eller ITH innebär en viss risk för kemisk meningit eller ventrikulit [1,7]. Det finns också en ökad risk för kramper. I en review av 83 fall av CNS-infektioner orsakade av MDR Acinetobacter som behandlades med kolistin IVT eller ITH fann man tecken till kemisk meningit eller ventrikulit hos fem patienter, tre fall av kramper och i ett fall cauda equina syndrom [7]. Dosreduktion eller utsättning av kolistin bör övervägas vid misstanke om dessa biverkningar. I publicerade studier har IVT kolistin givits på ungefär följande sätt: vald dos av kolistin späddes i 3 ml NaCl 0.9 % (utan konserveringsmedel). 5 ml likvor aspirerades först, därefter gavs kolistinet som en bolus

under 1-2 min via externt ventrikeldrän (EVD) och slutligen flushades 2 ml NaCl för att allt kolistin skulle nå likvor [6]. EVD stängdes av i minst 60 min om inte det intrakraniella trycket översteg 20 mm Hg, i så fall öppnades dränet [6].

CNS-infektion orsakad MDR Acinetobacter respektive Pseudomonas har framgångsrikt behandlats med en kombination av intravenöst och IVT eller ITH kolistin [7,8,9,10,11]. Enbart IVT kolistin har varit effektivt i enstaka fall av Pseudomonas-meningit, tex när intravenöst kolistin inte kunde ges pga njurpåverkan [12,13].

Tigecyklin

Dålig CNS-penetration av tigecyklin noterades i en studie efter en intravenös engångsdos av 100 mg vid icke inflammierade hjärnhinnor hos friska [14]. Ett antal studier har dock visat betydligt högre CNS-penetration vid meningit, åtminstone initialt när hjärnhinnorna fortfarande är inflammierade [15,16,17]. Intravenöst tigecyklin bör ges i hög dos vid CNS-infektion, 200 mg laddningsdos och därefter 100 mg x 2 för att uppnå högre koncentrationer i likvor. Intravenöst tigecyklin har, i kombination med andra antibiotika, använts vid behandling av Acinetobacter-meningit i publicerade fallrapporter [18,19,20]. Även IVT tigecyklin har använts i ett fall med klinisk utläkning [21].

Fosfomycin

På grund av liten molekylvikt och obetydlig plasmaproteinbindning har fosfomycin god CNS-penetration, både vid närvaro och vid frånvaro av meningit [22,23]. Intravenöst fosfomycin 8 g x 3 gavs i en studie i mer än fem dagar till sex patienter med ventrikulit [24]. Inga biverkningar noterades vid denna höga dos. Koncentrationen i likvor var ca 25 % av den i plasma, vilket bedömdes tillräckligt för behandling av känsliga bakterier. Även hos patienter med ventrikeldränage utan CNS-infektion fann man i en studie tillräckligt höga likvorkoncentrationer vid dosering 5 g x 3 intravenöst [25]. I en annan studie gavs fosfomycin 5 g x 3 intravenöst och från andra dagen låg likvorkoncentrationen kontinuerligt på över 30 mg/L, vid meningeal inflammation upp mot 150 mg/L [26].

Fosfomycin bör alltid kombineras med annat aktivt antibiotikum på grund av den höga risken för resistensutveckling vid monoterapi. Effekten är osäker mot Acinetobacter och Pseudomonas. Dosering 8 g x 3 bör användas vid CNS-infektioner.

Aminoglykosider

Gentamicin, amikacin och tobramycin givet intravenöst penetrerar dåligt till CNS, varför IVT (eller i andra hand ITH) behandling bör övervägas som tillägg till intravenös behandling [1]. Regelbundna mätningar av koncentrationen i likvor rekommenderas när detta är möjligt, eftersom koncentrationen kan variera påtagligt över tid hos en och samma patient, även vid

oförändrad dos [1]. Generellt eftersträvas maximala koncentrationer på 10 x MIC för den orsakande bakterien ($C_{max}/MIC > 10$) vid behandling med aminoglykosider men totala exponering för antibiotika har också betydelse ($AUC/MIC > 70$).

Rekommenderad dosering vid IVT eller ITH administrering av gentamicin är till vuxna 4-8 mg x 1 [2,3] och till barn 1-2 mg x 1 [3]. Gentamicin späds i koksalt utan konserveringsmedel till en lösning på 2-5 mg/mL [1]. Koncentrationsbestämning av gentamicin i likvor bör göras regelbundet. Rekommenderat dalvärde före nästa dos är 7-17 mg/L. Vid dalvärde 17-21 mg/L bör dosen sänkas med 25 %. Vid > 21 mg/L ska dosen minskas med 50 % [2]. Vid för höga koncentrationer i likvor finns risk för biverkningar, tex kramper och övergående hörselnedsättning.

Rekommenderad dosering av amikacin vid IVT eller ITH administrering är 5-50 mg x 1, normalt 30 mg x 1 [3,22]. Några fallrapporter finns, där IVT eller ITH amikacin med dosering 10-50 mg x 1 använts, i kombination med olika intravenösa antibiotika [27,28,29]. Inga neurotoxiska biverkningar har noterats, men radikulär smärta efter varje ITH injektion rapporterades i en studie [29]. För tobramycin är rekommenderad dosering vid IVT eller ITH administrering 5-20 mg x 1 [3]. Tobramycin IVT och ITH med dosering 8-10 mg x 1 har använts i enstaka fall vid Pseudomonas-meningit, i kombination med olika andra antibiotika, utan utveckling av neurotoxiska biverkningar [30,31].

Rifampicin

Rifampicin har god CNS-penetration [3]. Dosering 600 mg x 1-2 alternativt 10 mg/kg x 2 har haft effekt i olika fallrapporter med Acinetobacter-meningit [32,33,34]. Preparatet kan framförallt övervägas i kombination med kolistin och eventuellt karbapenem [35,36]. Rifampicin får inte ges i monoterapi på grund av hög risk för resistensutveckling [3]. IVT och ITH behandling har inte rapporterats.

Ampicillin-sulbactam

Ampicillin-sulbactam har ibland effekt mot MDR Acinetobacter. Effekten utövas av sulbactam. CNS-penetrationen varierar, från < 1 % vid avsaknad av meningit till 33 % vid meningit [37]. Höga doser, t ex 3/1.5 g x 6, har använts i publicerade fallrapporter med klinisk utläkning och utan några noterade biverkningar [38,39]. Observera att resistensbestämning måste göras mot sulbactam, inte mot ampicillin-sulbactam.

Kinoloner

Kinoloner har generellt god CNS-penetration [22,23,37] även vid avsaknad av CNS-infektion och kan övervägas om orsakande bakterie är känslig in vivo. Rekommenderad dosering är ciprofloxacin 400 mg x 3 [37, 40], moxifloxacin 400 mg x 1 [41] och levofloxacin 500 mg x 2 [37].

Behandling med ciprofloxacin 400 mg x 3 intravenöst mot meningit orsakad av *Pseudomonas* gav koncentrationer i likvor på 0.9 mg/L under hela dosintervallet [40]. Inga biverkningar noterades och inte heller någon ackumulering av ciprofloxacin i likvor. Högre dosering, 800 mg x 3, har använts i en publicerad fallrapport utan rapporterade allvarliga biverkningar trots toppkoncentrationer i likvor på 2.6 mg/L [31]. I sällsynta fall har allvarlig CNS-toxicitet, tex kramper, setts vid behandling med högdos ciprofloxacin [31]. I en studie på patienter utan meningit uppnåddes en toppkoncentration i likvor på 4.07 mg/L efter engångdos moxifloxacin 400 mg x 1, vilket motsvarar 10 x MIC för *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp och *Proteus* [23]. Andra studier har visat god penetration av peroralt administrerat moxifloxacin från plasma till CNS vid dosering 400 – 800 mg/dygn [23]. Höga likvorkoncentrationer har också uppmätts vid behandling med levofloxacin i dosen 500 mg x 2 intravenöst [23].

MDR *Acinetobacter* är ibland känslig för kinoloner. Några fall av *Acinetobacter*-meningit, som behandlats med kinoloner finns beskrivna och alla svarade på behandlingen [37]. Klinisk utläkning av en *Pseudomonas*-meningit noterades efter behandling med ciprofloxacin 800 mg x 3 i kombination med tobramycin IVT [31].

Aztreonam

Aztreonam har god CNS-penetration och har haft effekt vid behandling av meningit orsakad av olika, icke MDR, gramnegativa bakterier [1]. Aztreonam i dosen 30 mg/kg x 3 intravenöst till patienter med bakteriell meningit gav bra likvorkoncentrationer [42]. Kliniska data på behandling av meningit orsakad av karbapenemresistenta *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* och *Acinetobacter* är dock mycket begränsade. Flertalet stammar är också resistenta in vitro.

Ceftazidim/avibactam

Ceftazidim/avibactam har använts i ett fall av meningit orsakad av *Pseudomonas* känslig endast för kolistin med dosering 2.5 g x 3 i kombination med intravenöst kolistin och resulterade i klinisk utläkning [43]. I en djurmodell med meningit var CNS-penetrationen 38 % [44]. I övrigt saknas kliniska data för behandling av CNS-infektioner.

Ceftolozan/tazobactam

Kliniska data saknas för ceftolozan/tazobactam för behandling av CNS-infektioner.

Trimetoprim-sulfametoxazol

Trimetoprim-sulfametoxazol har god CNS-penetration och kan vara ett bra behandlingsalternativ vid meningit orsakad av känsliga gramnegativa bakterier [1]. Flertalet karbapenemresistenta gramnegativa bakterier är dock resistenta.

Referenser:

1. UpToDate: Gram-negative bacillary meningitis: Treatment (2016)
2. Akademiska sjukhuset, Uppsala: Meningit – behandling av neurokirurgisk meningit i samband med ventrikeldränage
3. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Whitley RJ. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004 Nov 1;39(9):1267-84.
4. Markantonis SL1, Markou N, Fousteri M, Sakellaridis N, Karatzas S, Alamanos I, Dimopoulou E, Baltopoulos G. Penetration of colistin into cerebrospinal fluid. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Nov;53(11):4907-10.
5. Ziaka M, Markantonis SL, Fousteri M, Zygoulis P, Panidis D, Karvouniaris M, Makris D, Zakyntinos E. Combined intravenous and intraventricular administration of colistin methanesulfonate in critically ill patients with central nervous system infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Apr;57(4):1938-40.
6. 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 Aug;56(8):4416-21.
7. Karaiskos I, Galani L, Baziaka F, Giamarellou H. Intraventricular and intrathecal colistin as the last therapeutic resort for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis and meningitis: a literature review. *Int J Antimicrob Agents*. 2013 Jun;41(6):499-508.
8. Karaiskos I, Galani L, Baziaka F, Katsouda E, Ioannidis I, Andreou A, Paskalis H, Giamarellou H. Successful treatment of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis and meningitis with intraventricular colistin after application of a loading dose: a case series. *Int J Antimicrob Agents*. 2013 May;41(5):480-3.
9. De Bonis P, Lofrese G, Scoppettuolo G, Spanu T, Cultrera R, Labonia M, Cavallo MA, Mangiola A, Anile C, Pompucci A. Intraventricular versus intravenous colistin for the treatment of extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. *Eur J Neurol*. 2016 Jan;23(1):68-75.
10. Karagoz G, Kadanali A, Dede B, Sahin OT, Comoglu S, Altug SB, Naderi S. Extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* ventriculitis and meningitis treated with intrathecal colistin. *Int J Antimicrob Agents*. 2014 Jan;43(1):93-4.
11. Gump WC, Walsh JW. Intrathecal colistin for treatment of highly resistant *Pseudomonas ventriculitis*. Case report and review of the literature. *J Neurosurg*. 2005 May;102(5):915-7. Review.
12. Quinn AL, Parada JP, Belmares J, O'Keefe JP. Intrathecal colistin and sterilization of resistant *Pseudomonas aeruginosa* shunt infection. *Ann Pharmacother*. 2005 May;39(5):949-52.
13. Yagmur R, Esen F. Intrathecal colistin for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* ventriculitis: report of a case with successful outcome. *Crit Care*. 2006;10(6):428.

14. Rodvold KA, Gotfried MH, Cwik M, Korth-Bradley JM, Dukart G, Ellis-Grosse EJ. Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose. *J Antimicrob Chemother.* 2006 Dec;58(6):1221-9.
15. 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 Jan;55(1):449-50.
16. Ray L, Lévassieur K, Nicolau DP, Scheetz MH. Cerebral spinal fluid penetration of tigecycline in a patient with *Acinetobacter baumannii* cerebritis. *Ann Pharmacother.* 2010 Mar;44(3):582-6.
17. Dandache P, Nicolau DP, Sakoulaz, G. Tigecycline for the treatment of multi-drug resistant *Klebsiella pneumoniae* meningitis. *Infect Dis Clin Pract* 2009;17:66.
18. Tutuncu EE1, 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 Sep;14 Suppl 3:e224-6.
19. Shrestha GS, Tamang S, Paneru HR, Shrestha PS, Keyal N, Acharya SP, Marhatta MN, Shilpakar S. Colistin and tigecycline for management of external ventricular device-related ventriculitis due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Neurosci Rural Pract.* 2016 Jul-Sep;7(3):450-2.
20. Kooli I, Brahim HB, Kilani M, Gannouni C, Aouam A, Toumi A, Loussaief C, Hattab MN, Chakroun M. Successful treatment of postoperative multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis by tigecycline. *J Glob Antimicrob Resist.* 2016 Jun;5:62-3.
21. Lauretti L, D'Alessandris QG, Fantoni M, D'Inzeo T, Fernandez E, Pallini R, Scoppettuolo G. First reported case of intraventricular tigecycline for meningitis from extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Neurosurg.* 2016 Aug 19:1-4.
22. 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 Oct;23(4):858-83.
23. Di Paolo A, Gori G, Tascini C, Danesi R, Del Tacca M. Clinical pharmacokinetics of antibacterials in cerebrospinal fluid. *Clin Pharmacokinet.* 2013 Jul;52(7):511-42.
24. Pfausler B, Spiss H, Dittrich P, Zeitlinger M, Schmutzhard E, Joukhardar C. Concentrations of fosfomicin in the cerebrospinal fluid of neurointensive care patients with ventriculostomy-associated ventriculitis. *J Antimicrob Chemother.* 2004 May;53(5):848-52.
25. Pfeifer G, Frenkel C, Entzian W. Pharmacokinetic aspects of cerebrospinal fluid penetration of fosfomicin. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1985;5(3):171-4.
26. Kühnen E, Pfeifer G, Frenkel C. Penetration of fosfomicin into cerebrospinal fluid across non-inflamed and inflamed meninges. *Infection.* 1987 Nov-Dec;15(6):422-4.
27. Wang JH, Lin PC, Chou CH, Ho CM, Lin KH, Tsai CT, Wang JH, Chi CY, Ho MW. Intraventricular antimicrobial therapy in postneurosurgical Gram-negative bacillary meningitis or ventriculitis: a hospital-based retrospective study. *J Microbiol Immunol Infect.* 2014 Jun;47(3):204-10.

28. Fulnecky EJ, Wright D, Scheld WM, Kanawati L, Shoham S. Amikacin and colistin for treatment of *Acinetobacter baumannii* meningitis. *J Infect.* 2005 Dec;51(5):e249-51.
29. Gilbert VE, Beals JD Jr, Natelson SE, Tyler WA. Treatment of cerebrospinal fluid leaks and gram-negative bacillary meningitis with large doses of intrathecal amikacin and systemic antibiotics. *Neurosurgery.* 1986 Apr;18(4):402-6.
30. Gelfand MS, Cleveland KO, Mazumder SA. Successful treatment with doripenem and tobramycin of ventriculitis due to imipenem- and meropenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Jun;63(6):1297-9.
31. Wong-Beringer A1, Beringer P, Lovett MA. Successful treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* meningitis with high-dose ciprofloxacin. *Clin Infect Dis.* 1997 Oct;25(4):936-7.
32. Souhail D, Bouchra B, Belarj B, Laila R, Mohammed F, Nassirou OM, Azeddine I, Haimeur C, Lemnouer A, Elouennass M. Place of Colistin-Rifampicin Association in the Treatment of Multidrug-Resistant *Acinetobacter Baumannii* Meningitis: A Case Study. *Case Rep Infect Dis.* 2016;2016:8794696.
33. 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 Oct;53(4):274-8.
34. Rodriguez CH, Bombicino K, Granados G, Nastro M, Vay C, Famiglietti A. Selection of colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in postneurosurgical meningitis in an intensive care unit with high presence of heteroresistance to colistin. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009 Oct;65(2):188-91.
35. Nastro M, Rodríguez CH, Monge R, Zintgraff J, Neira L, Rebollo M, Vay C, Famiglietti A. Activity of the colistin-rifampicin combination against colistin-resistant, carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *J Chemother.* 2014 Aug;26(4):211-6.
36. Pachón-Ibáñez ME, Docobo-Pérez F, López-Rojas R, Domínguez-Herrera J, Jiménez-Mejias ME, García-Curiel A, Pichardo C, Jiménez L, Pachón J. Efficacy of rifampin and its combinations with imipenem, sulbactam, and colistin in experimental models of infection caused by imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Mar;54(3):1165-72.
37. Kim BN, Peleg AY, Lodise TP, Lipman J, Li J, Nation R, Paterson DL. Management of meningitis due to antibiotic-resistant *Acinetobacter* species. *Lancet Infect Dis.* 2009 Apr;9(4):245-55.
38. 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 Dec;18(6):958-60. doi: 10.1007/s10156-012-0404-9. Epub 2012 Mar 20.
39. Cawley MJ, Suh C, Lee S, Ackerman BH. Nontraditional dosing of ampicillin-sulbactam for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. *Pharmacotherapy.* 2002 Apr;22(4):527-32.
40. Lipman J, Allworth A, Wallis SC. Cerebrospinal fluid penetration of high doses of intravenous ciprofloxacin in meningitis. *Clin Infect Dis.* 2000 Nov;31(5):1131-3.

41. Glimåker m fl, Svenska infektionsläkarföreningen. Vårdprogram bakteriella CNS-infektioner, uppdaterat 2010 (www.infektion.net).
42. Modai J, Vittecoq D, Decazes JM, Wolff M, Meulemans A. Penetration of aztreonam into cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;29(2):281-3.
43. Xipell M, Bodro M, Marco F, Losno RA, Cardozo C, Soriano A. Clinical experience with ceftazidime/avibactam in patients with severe infections, including meningitis and lung abscesses, caused by extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents*. 2016 Dec 2. pii: S0924-8579(16)30371-5.
44. Lagacé-Wiens P, Walkty A, Karlowsky JA. Ceftazidime-avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections. *Core Evid*. 2014 Jan 24;9:13-25.