

**Hur kan vi behandla infektioner med
MDR gramnegativa bakterier?
Kombinationsbehandling
och tester inför detta?**

Thomas Tängdén
Infektionskliniken Uppsala



Behandling av ESBL_A-producerande Enterobacteriaceae

Nedre UVI	Fosfomycin, nitrofurantoin, mecillinam, amoxicillin/klavulansyra
Pyelonefrit	Karbapenem, piperacillin/tazobactam, cefalosporin, aminoglykosid, ciprofloxacin
Pneumoni	Imipenem, meropenem, piperacillin/tazobactam (4g x 4)
Bukinfektioner	Imipenem, meropenem
Svår sepsis/septisk chock	Imipenem/meropenem + aminoglykosid



Behandlingsalternativ ESBL_{CARBA}⁻ producerande Enterobacteriaceae

Baserat på resistensbestämning in vitro:

Kolistin, tigecyklin, fosfomycin, aminoglykosider, karbapenemer

MEN:

Kolistin underdoserat pga risk för njurtoxicitet!

Tigecyklin bakteriostatiskt, underdoserat, sämre än jämförelsepreparat till kritiskt sjuka patienter!

Kliniska studier saknas för fosfomycin!

Aminoglykosid ensamt otillräckligt vid svår sepsis!

Kan man lita på karbapenemer även om MIC är lågt?



Kliniska studier, ESBL_{CARBA}

- Fallrapporter och retrospektiva studier
- Nästan uteslutande KPC-producerande *K. pneumoniae*
- Kombinationsbehandling bättre än monoterapi
- Kolistin + karbapenem (meropenem eller doripenem) och kolistin + tigecyklin vanligast
- Om $MIC \leq 4$ mg/L bäst effekt av kombination med karbapenem och kolistin, aminoglykosid eller tigecyklin
- Höga doser av meropenem med förlängd infusion (1-2 g x 3 på 3-4 h) eller kontinuerlig infusion vid MIC 4 mg/L



In vitro studier, ESBL_{CARBA}

- **Kolistin + doripenem + rifampicin** hade baktericid effekt på 4/5 karba-R K. pneumoniae och 5/5 E. coli
- Fosfomycin + meropenem synergistiskt mot 11/17 KPC-bildande K. pneumoniae
- Kolistin + fosfomycin eller tigecyklin synergistiskt mot 4/28 NDM-producerande Enterobacteriaceae
- Ertapenem + doripenem + kolistin
- Amikacin + doripenem
- Fosfomycin + meropenem + kolistin
- ...



Rekommendationer ESBL_{CARBA}

Alltid kombinationsbehandling!

1. Om $\text{MIC} \leq 4 \text{ mg/L}$ meropenem i kombination med annat effektivt preparat, i första hand kolistin
2. Kolistin + tigecyklin (förutsatt S in vitro)
3. Andra kombinationer av kolistin, tigecyklin, aminoglykosid, karbapenem och iv fosfomycin kan prövas beroende resistensmönster
4. Vid känslighet för ≤ 1 preparat kolistin + doripenem/meropenem + rifampicin (mycket svag evidens)



Kombinationsbehandling av MDR *Acinetobacter baumannii*

- Motstridiga resultat om nyttan av empirisk kombinationsbehandling
- Svårt att värdera effekten pga hög mortalitet och ofta kolonisation snarare än infektion
- Efter odlingssvar kombinationsbehandling 3-5 dagar
- Kolistin, ampicillin/sulbactam och/eller imipenem
- In vitro:
 - Tigecyklin + kolistin, pip/tazo eller imipenem
 - Kolistin + vancomycin +/- karbapenem
 - ...



Kombinationsbehandling av MDR *Pseudomonas aeruginosa*

- Empirisk kombinationsbehandling kanske ingen vinst om effektivt betalaktamantibiotika ges initialt
- Vid invasiv infektion kombinationsbehandling 3-5 dagar
- Oftast kombinationer av betalaktam (meropenem, doripenem, piperacillin/tazobactam, ceftazidim, cefepim) och aminoglykosid, kolistin eller kinolon
- In vitro:
 - Kolistin + vancomycin
 - Kolistin + daptomycin
 - ...



Framtiden

- I ökande utsträckning MDR gramnegativa bakterier
- Ökande behov av kombinationsbehandling som empirisk och definitiv behandling
- Gamla, nya och "ineffektiva" preparat
- Valet av kombinationer baseras på in vitro data eftersom kliniska studier saknas
- In vitro studier måste designas för att kunna ge klinisk vägledning
- Realtidstestning för kombinationer?



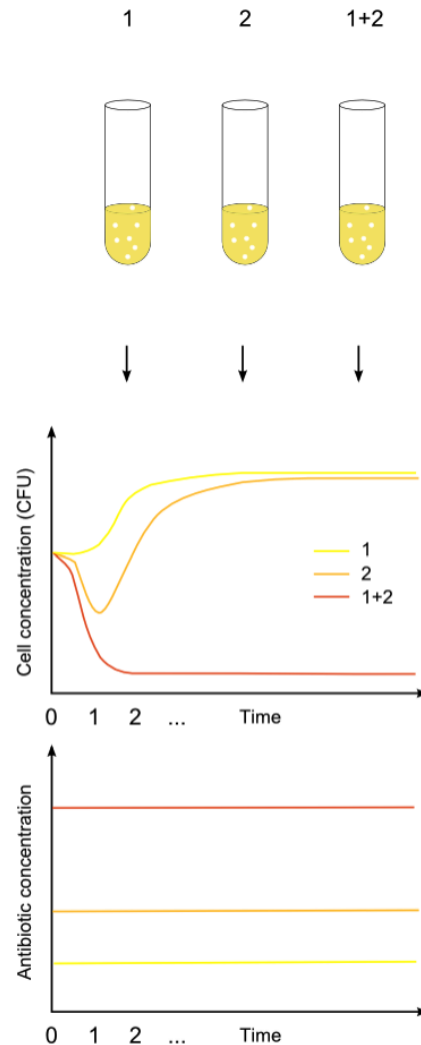
Standardmetoder för synergitestning in vitro

1. Avdödningsförsök
2. Checkerboard
3. Etest-metodik

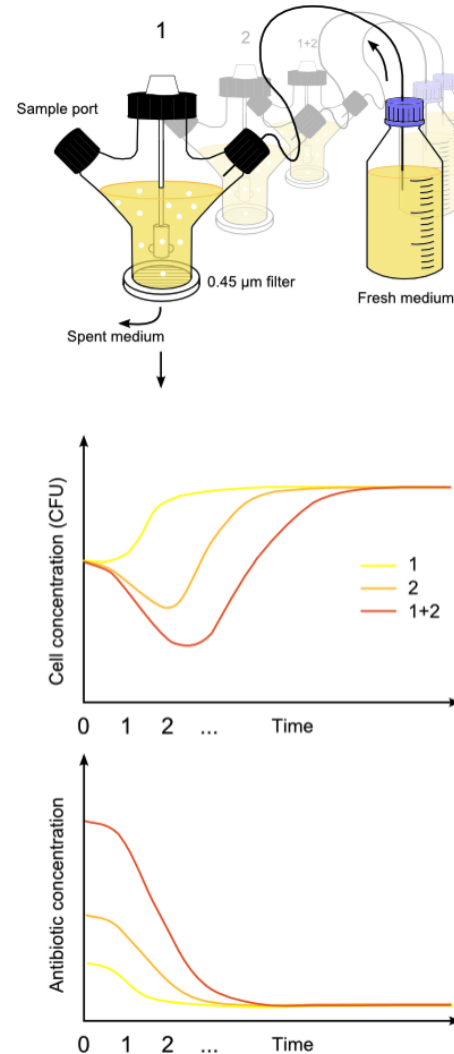


Metod 1: Avdödningsförsök

Static model



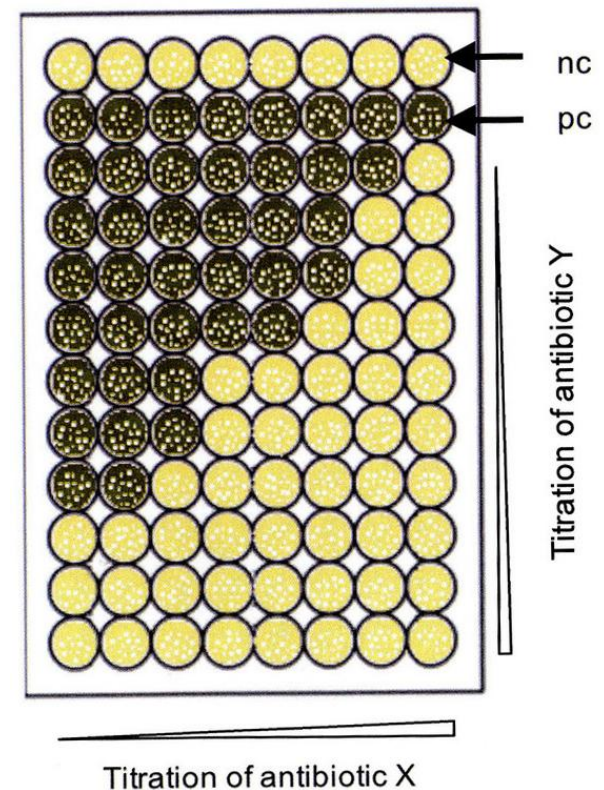
Kinetic model





Metod 2: Checkerboard

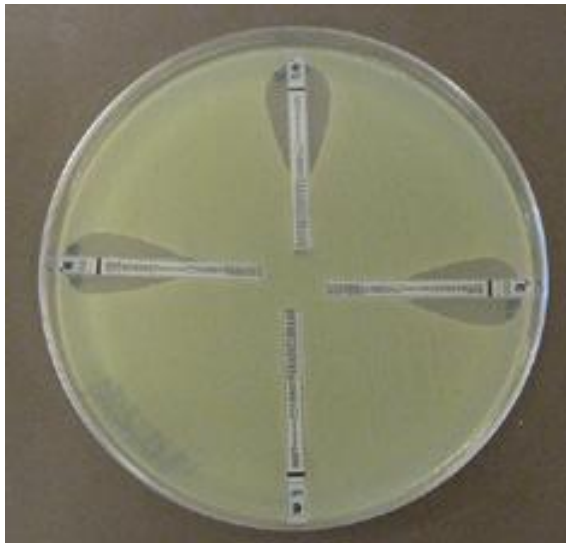
- Statiska antibiotikakoncentrationer med gradient
- Effekt: växt/inte växt
- Fractional Inhibitory Concentration Index =
(MIC_X i kombination med Y/MIC_X)
+ (MIC_Y i kombination med X/MIC_Y)
- Synergi = FICI ≤ 0,5
- Additiv effekt = FICI ≥ 0,5-1
- Antagonism = FICI ≥ 4





Metod 3: Etest med fast eller MIC/MIC koncentrationsförhållande

1. Bakterier sprids på platta
2. Etest-remsa för antibiotika X läggs på under 1h
3. Etest-remsa för antibiotika Y på samma ställe (fast) eller så att MIC-värdena överlappar (MIC/MIC)



Synergi = ≥ 2 spädningssteg lägre MIC-värde med kombinationen
Antagonism = ≥ 2 spädningssteg högre MIC-värde med kombinationen



Jämförelse mellan metoder för synergi-testning

	Kinetiska avdödnings- försök	Statiska avdödnings- försök	Checker- board	Etest
Resurser	++++	+++	++	+
Tidsåtgång	72 h	72 h	48 h	24-48 h
Upplösning på avdödnings-effekt	++ (++++)	++ (++++)	+	+
Relevanta antibiotika- koncentrationer	++++	+ (++)	+ (++)	+ (++)

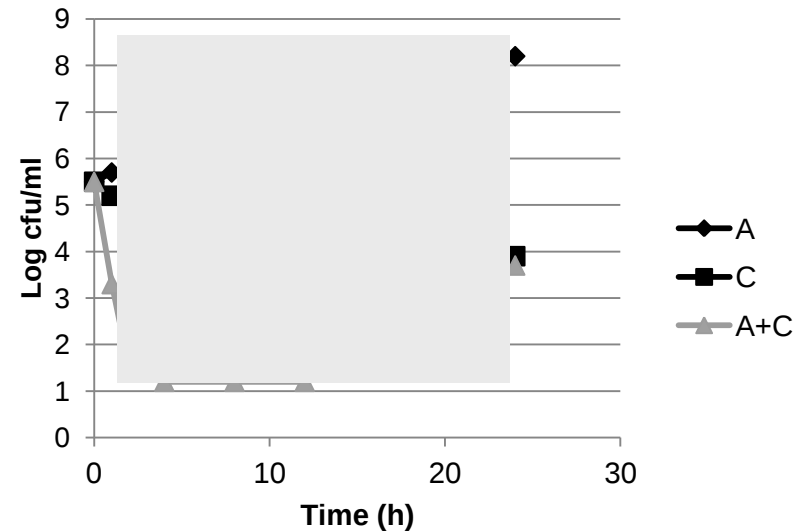
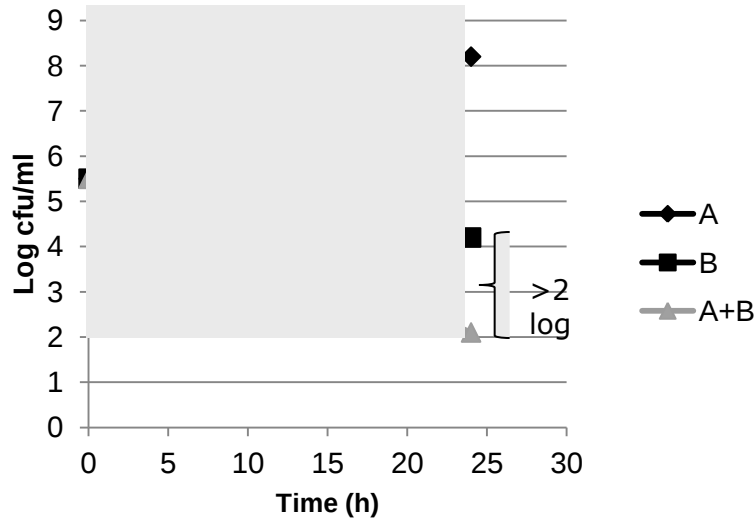


Problem med metoderna

- Tidskrävande och kostsamma
- Endast kinetiska avdödningsförsök tar hänsyn till humankinetiken av antibiotika
- Effektdefinitionerna varierar påtagligt
- Bakterieinokulaten avgörande för effekten och risk för resistensutveckling
- Effekten av olika kombinationer är sannolikt till stor del stamberoende
- Den kliniska relevansen är oklar



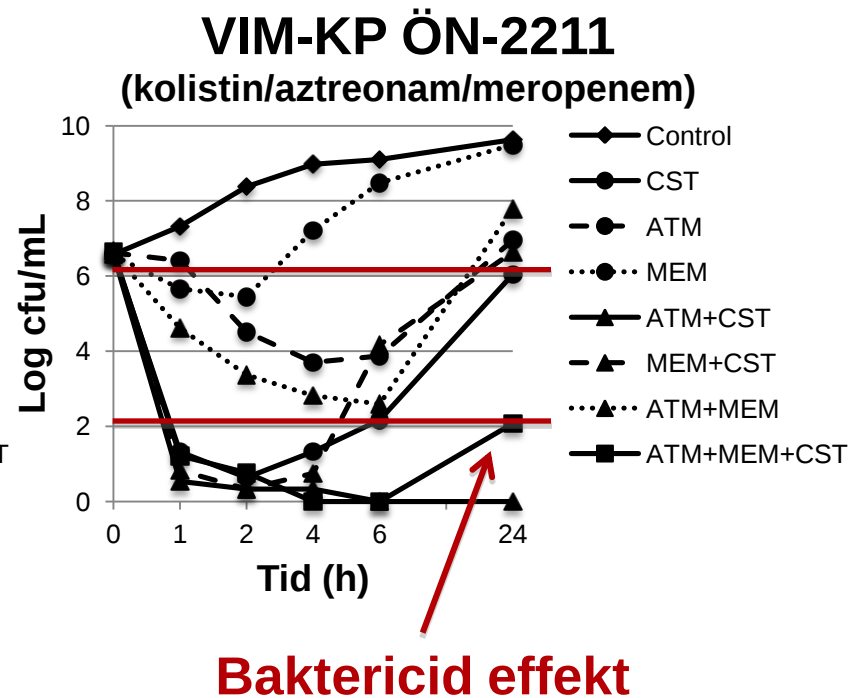
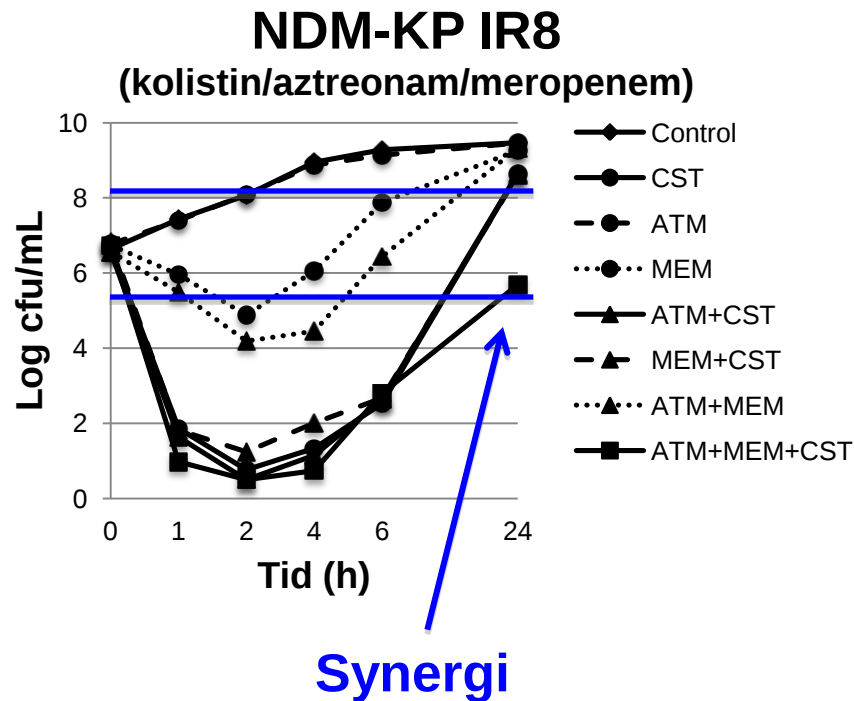
Vilken kombination är bäst?



Synergi = >2 log₁₀ bättre avdödning med kombinationen efter 24 h jämfört med bästa enskilda preparatet



Vad är viktigast: synerggi eller baktericid effekt?



Synergi = $>2 \log_{10}$ bättre avdödning med kombinationen efter 24 h jämfört med bästa enskilda preparatet
Baktericid effekt: $>3 \log_{10}$ lägre CFU/mL efter 24 h



Realtidstestning för kombinationer

Varför?

- Mortaliteten vid septisk chock ökar vid fördröjd effektiv behandling

Svårigheter

- Tidsåtgången styrs av bakteriernas tillväxthastighet och detektionsgränsen för metoden
- Effekten kan vara inokulatberoende
- Resistenta subpopulationer syns inte initialt
- Vedertagna metoder (MIC) baseras på 24 h



En mekanistisk approach

Tilltalande därför att effekten av kombinationer är beroende av vilka resistensmekanismer som finns

- Karakterisering av isolerad bakterie i realtid *eller*
- Sannolikhetsbedömning baserat på vanligaste resistensmekanismerna

OCH

- Kunskap om antibiotikas verkningsmekanismer och förutsättningar för effekt
- Kunskap om övriga effekter av antibiotika: påverkan av permeabilitet, inhibitoriska effekter på betalaktamaser etc



Sammanfattning

- Det finns behov av en snabb och informativ metod testning av kombinationer
- En fungerande metod kan minska mortaliteten vid infektioner med MDR gramnegativa bakterier
- Nuvarande metoder relativt tidskrävande och svåra att tolka
- Utmaningar: tidsaspekten, bakterieinokulat, antibiotikakoncentrationer, definitioner, klinisk relevans, kostnad



UPPSALA
UNIVERSITET