

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 stafylokocker. 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

Handläggning av infektioner orsakade av ESBL-producerande Enterobacteriaceae och karbapenemresistenta gramnegativa bakterier –remissversion

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 $S \leq 32$ mg/L. För övre UVI är brytpunkten $S \leq 8$ mg/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 bilda karbapenemas. Det har effekt på grampositiva bakterier som stafylokokker, 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

Handläggning av infektioner orsakade av ESBL-producerande Enterobacteriaceae och karbapenemresistenta gramnegativa bakterier –remissversion

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 resistenta mot aztreonam. Dock hydrolyseras aztreonam inte av metallobetalaktamaser (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 β -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 metallobetalaktamas (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 rekvireras 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 resistenta mot ceftazidim och meropenem är ofta känsliga för ceftolozan/tazobactam. Det har inte effekt på karbapenemas-producerande Enterobacteriaceae. Acinetobacter är resistenta. 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.

Handläggning av infektioner orsakade av ESBL-producerande Enterobacteriaceae och karbapenemresistenta gramnegativa bakterier –remissversion

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.

Handläggning av infektioner orsakade av ESBL-producerande Enterobacteriaceae och karbapenemresistenta gramnegativa bakterier –remissversion

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

Varken peroral eller intravenös beredning av fosfomycin är för närvarande registrerade i Sverige. 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

Handläggning av infektioner orsakade av ESBL-producerande Enterobacteriaceae och karbapenemresistenta gramnegativa bakterier –remissversion

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:
 $0,4 \times (\text{faktisk kroppsvikt} - \text{ideal kroppsvikt}) + \text{ideal kroppsvikt}$.

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 $\leq 1-2\text{mg/L}$ 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

Handläggning av infektioner orsakade av ESBL-producerande Enterobacteriaceae och karbapenemresistenta gramnegativa bakterier –remissversion

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

Handläggning av infektioner orsakade av ESBL-producerande Enterobacteriaceae och karbapenemresistenta gramnegativa bakterier –remissversion

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 enzymslämmaren 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. Hög 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

Handläggning av infektioner orsakade av ESBL-producerande Enterobacteriaceae och karbapenemresistenta gramnegativa bakterier –remissversion

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

Dosering

Vuxna:

Normaldos 1g 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

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 resistent.

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.

Handläggning av infektioner orsakade av ESBL-producerande Enterobacteriaceae och karbapenemresistenta gramnegativa bakterier –remissversion

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-enzymerna. 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 metalloβ-laktamas (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.

Handläggning av infektioner orsakade av ESBL-producerande Enterobacteriaceae och karbapenemresistenta gramnegativa bakterier –remissversion

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 glycylycyklinantibiotikum, 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

Handläggning av infektioner orsakade av ESBL-producerande Enterobacteriaceae och karbapenemresistenta gramnegativa bakterier –remissversion

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 orsakeng 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. Cmax/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 Cmax vara av värde. Cmax tas då 30 minuter efter avslutad dos och målet är att uppnå ett Cmax/MIC ratio >

Handläggning av infektioner orsakade av ESBL-producerande Enterobacteriaceae och karbapenemresistenta gramnegativa bakterier –remissversion

8-10. I så fall bör dalvärdesbestämning göras. Dalvärde ska vara $\leq 1-2\text{mg/L}$ 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 ≥ 38 v

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.