

SIR-systemet

Nya antibiotika

Daniel Bremell

”I” i resistensbeskedet –
vad ska jag göra med det?

Brytpunkter - terminologi

- Brytpunkterna är internationellt överenskomna/fastställda gränsvärden för när en bakterie/infektion anses vara behandlingsbar med ett visst antibiotikum
- MIC – minimum inhibitory concentration – den lägsta antibiotikakoncentrationen som hindrar bakteriens tillväxt
- För att kunna behandla en infektion måste antibiotikakoncentrationen nå över MIC under delar av (eller hela) doseringsintervallet
- Brytpunkten är den koncentration av givet antibiotikum som man med säkerhet (95-99%) uppnår med normal (eller hög) dosering
- Bakterier med $MIC \leq$ brytpunkten är behandlingsbara med aktuellt antibiotikum

Enterobacterales*

Expert Rules and Intrinsic Resistance Tables

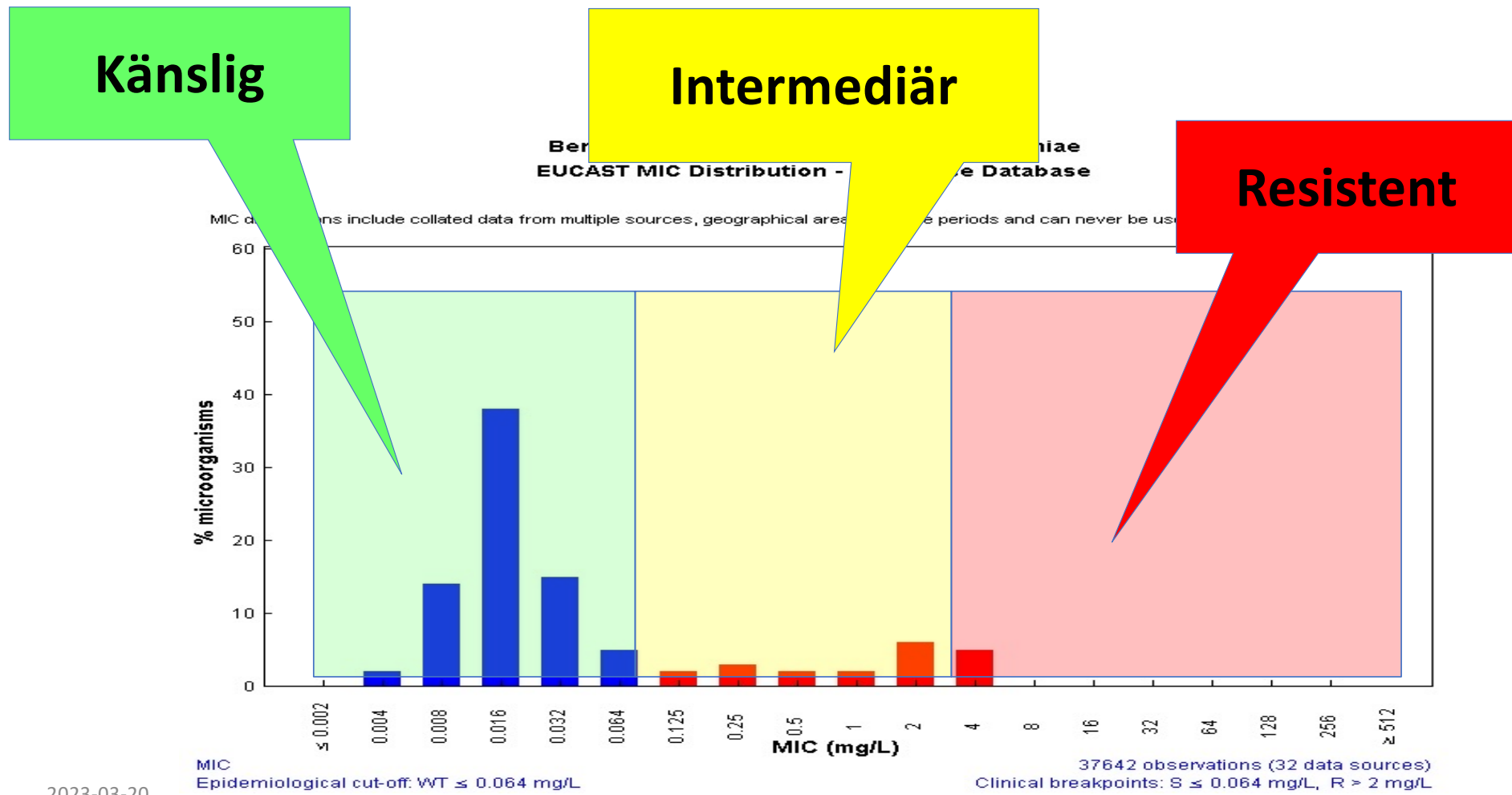
EUCAST kliniska brytpunkter v. 11.0, NordicAST v. 11.0, 2021-01-22



| Cephalosporins | MIC breakpoints (mg/L) | | | Disk content (µg) | Zone diameter breakpoints (mm) | | | Kommentarer |
|---|------------------------|------|-----|-------------------|--------------------------------|-----|-------|---|
| | S ≤ | R > | ATU | | S ≥ | R < | ATU | |
| | | | | | | | | Brytpunkterna gäller oavsett påvisade resistensmekanismer, inklusive ESBL, för 3:e och 4: generationens cefalosporiner. Isolat som blir R för antingen cefotaxim/ceftriaxon eller ceftazidim (cefalosporiner med utvidgat spektrum) bör av vårdhygieniska skäl alltid undersökas avseende överförbara cefalosporinaser. Se flödesschema för ESBL-testning. |
| Cefadroxil (uncomplicated UTI only) <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (except <i>K. aerogenes</i>), <i>Raoultella</i> spp. and <i>P. mirabilis</i> | 16 | 16 | | 30 | 12 | 12 | | Cefadroxil kan användas för screening av resistens mot cefalosporiner med utvidgat spektrum. |
| Cefalexin (uncomplicated UTI only) <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (except <i>K. aerogenes</i>), <i>Raoultella</i> spp. and <i>P. mirabilis</i> | 16 | 16 | | 30 | 14 | 14 | | Cefalexin kan användas för screening av resistens mot cefalosporiner med utvidgat spektrum. |
| Cefazolin (infections originating from the urinary tract), <i>E. coli</i>, and <i>Klebsiella</i> spp. (except <i>K. aerogenes</i>) | 0.001 | 4 | | 30 | 50 | 20 | | Vildtypen kategoriseras som "I – Känslig vid ökad exponering", se tabell "Dosering". Isolat som är S för cefadroxil och/eller cefalexin kan rapporteras "I- känslig vid ökad exponering" utan föregående testning. |
| Cefepime | 1 | 4 | | 30 | 27 | 24 | | |
| Cefiderocol | 2 | 2 | | 30 | 22 | 22 | 18-22 | MIC-bestämning med buljongspädningsmetoden måste utföras i järnjusterad Mueller-Hintonbuljong och särskilda avläsningsinstruktioner ska användas. För detaljer se EUCAST guidance document . |
| Cefixime (uncomplicated UTI only) | 1 | 1 | | 5 | 17 | 17 | | |
| Cefotaxime (indications other than meningitis) | 1 | 2 | | 5 | 20 | 17 | | |
| Cefotaxime (meningitis) | 1 | 1 | | 5 | 20 | 20 | | |
| Cefoxitin (screen only) | NA | NA | | 30 | 19 | 19 | | Screenbrytpunkt vid ESBL _M (AmpC)-frågeställning. Se flödesschema för ESBL_M-testning. |
| Cefpodoxime (uncomplicated UTI only) <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (except <i>K. aerogenes</i>), <i>Raoultella</i> spp. and <i>P. mirabilis</i> | 1 | 1 | | 10 | 21 | 21 | | Cefpodoxim kan användas för screening av resistens mot cefalosporiner med utvidgat spektrum. |
| Ceftaroline | 0.5 | 0.5 | | 5 | 23 | 23 | 22-23 | |
| Ceftazidime | 1 | 4 | | 10 | 22 | 19 | | |
| Ceftazidime-avibactam | 8 | 8 | | 10-4 | 13 | 13 | | MIC-bestämning utförs med fast koncentration av avibaktam (4 mg/L). |
| Cefibuten (infections originating from the urinary tract) <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (except <i>K. aerogenes</i>), <i>Raoultella</i> spp. and <i>P. mirabilis</i> | 1 | 1 | | 30 | 23 | 23 | | |
| Ceftobiprole | 0.25 | 0.25 | | 5 | 23 | 23 | | |
| Ceftolozane-tazobactam | 2 | 2 | | 30-10 | 22 | 22 | 19-21 | För dosering vid olika indikationer, se tabell "Dosering" MIC-bestämning utförs med fast koncentration av tazobaktam (4 mg/L). |
| Ceftriaxone (indications other than meningitis) | 1 | 2 | | 30 | 25 | 22 | | |
| Ceftriaxone (meningitis) | 1 | 1 | | 30 | 25 | 25 | | |

Ny definition av I i SIR

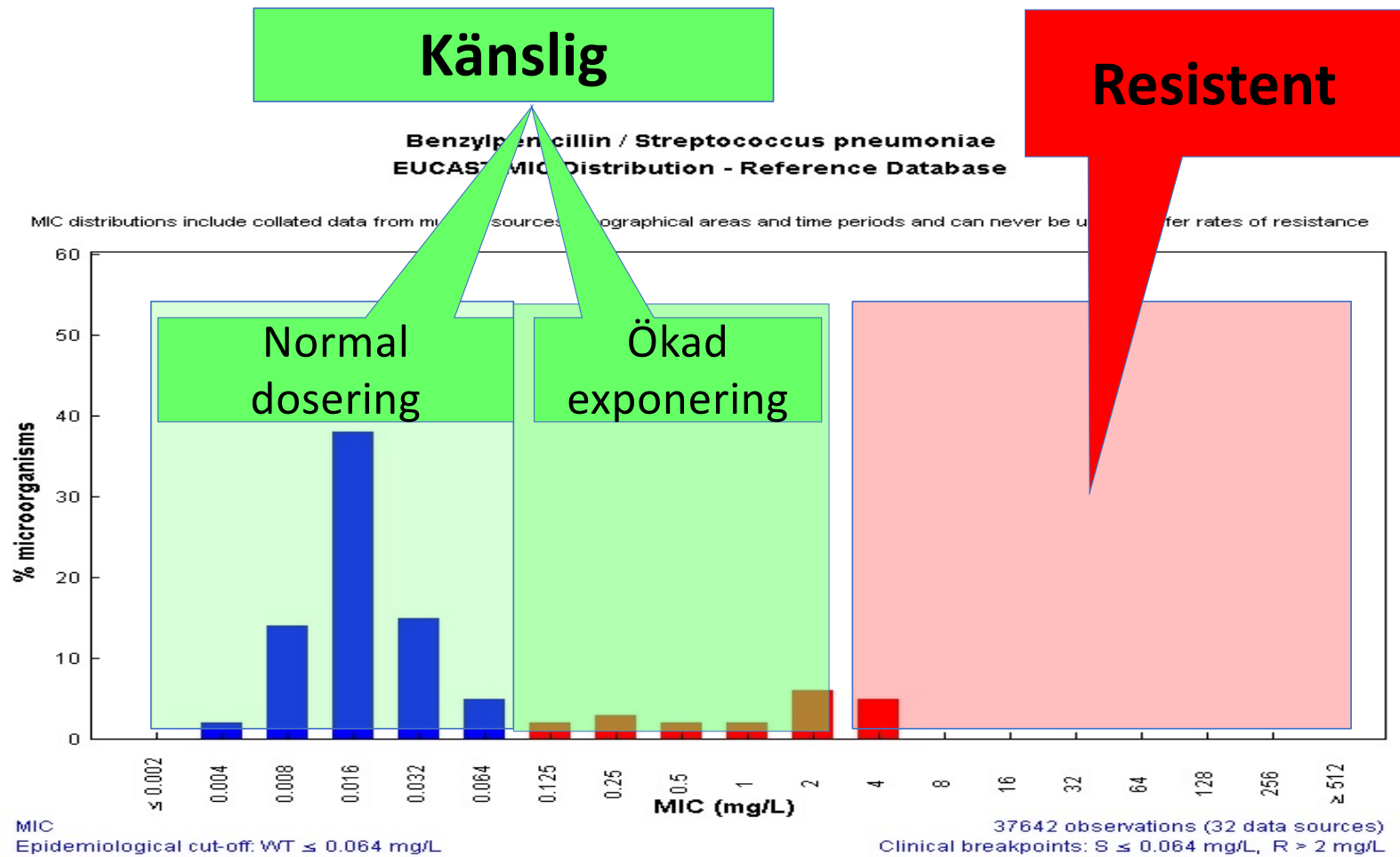
SIR – gamla definitioner



Fr o m 2020 gäller följande definition

| | |
|---|---|
| S - Känslig, normal dosering: | En mikroorganism kategoriseras som "känslig vid normal exponering" när sannolikheten för framgångsrik behandling är hög vid normal dosering av medlet. |
| I – Känslig vid ökad exponering: | En mikroorganism kategoriseras som "känslig vid ökad exponering" när sannolikheten för framgångsrik behandling är hög om koncentrationen av medlet ökas i infektionshärden. |
| R - Resistent: | En mikroorganism kategoriseras som "resistent" när sannolikheten för framgångsrik behandling är låg även vid höga koncentrationer av medlet i infektionshärden. |

SIR – nya definitioner



Vanliga I

- S. aureus

- Cefotaxim

2 g x 3

- Pseudomonas

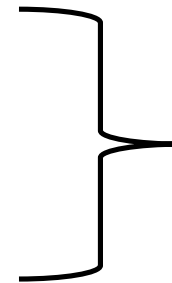
- Piperacillin/tazobactam
- Ceftazidim
- Imipenem
- Ciprofloxacin

4 g x 4

2 g x 3

1 g x 4

750 mg x 2



Fullgoda alternativ
– välj INTE
automatiskt
meropenem

Doseringstabell

RAF doseringstabell version 1.2 20-03-16

Referensgruppen för
antibiotikafrågor **RAF**

Förändring av S/I/R

Sedan 2019 tillämpas en ny definition för S/I/R såväl i Europa som Sverige. För närmare beskrivning se EUCAST (eucast.org) eller RAF (sls.se/raf). Alla brytpunkter (gränsvärden) som används av mikrobiologiska laboratorier för att skilja mellan S, I och R är relaterade till dos och administrationsätt. Syftet med den nya definitionen är att öka antalet möjliga behandlingsalternativ hos bakterier med nedsatt känslighet för ett eller flera antibiotika. Huvudförändringen består i att "I"-gruppen (tidigare "intermediär") numera kallas "känslig vid ökad antibiotikaexposition". Om "I" förekommer i resistensbeskedet innebär detta att antibiotikumet är ett fullgott behandlingsalternativ men man måste säkerställa att doseringen anpassas för att klara den lägre känsligheten som "I" innebär. I doseringstabellen nedan beskrivs de doseringar som brytpunkterna baseras på, dvs typisk normal- respektive högdos för att "S" respektive "I" ska gälla. Dessa doser ska för den enskilde patienten anpassas t.ex. vid avvikelser från normal kroppsstorlek och njurfunktion. För de antibiotika där högdos saknas kan resistensbeskedet endast visa "S" eller "R" men ej "I". Kommentaren "endast högdos" betyder att denna patogen alltid ska behandlas med högdos då vildtypen kategoriseras som I. RAF:s doseringstabell bygger på NordicAST brytpunktstabell version 10.0 20-02-07 som i sin tur är baserad på EUCAST brytpunktstabell version 10.0 20-01-01 och uppdateras årligen. Originalversion av tabellen nås via nordicast.org/brytpunktstabeller och eucast.org/clinical_breakpoints.

I några fall har RAF gjort en anpassning av de av EUCAST/NordicAST angivna doserna i tabellen nedan för att harmonisera till svensk behandlingspraxis. Dessa doser är markerade med **röd text**. RAF bedömer att dessa doser är ekvivalenta med de doser EUCAST/NordicAST anger för att brytpunkterna ska.

Dosering

| | Dos för S (normaldos) | Dos för I (högdos) | Dos för S vid okomplicerad UVI | Särskilda överväganden |
|-------------------------------|-----------------------|---------------------|--------------------------------|--|
| Bensylpenicillin | 1 g x 3 i.v. | 3 g x 4 i.v. | | Meningit: 3 g x 4 iv Endokardit: 3 g x 4-6 iv |
| Ampicillin | 2 g x 3 i.v. | 2 g x 4 i.v. | | Meningit: 3 g x 4 iv Endokardit: 3 g x 4-6 iv |
| Amoxicillin p.o. | 500 mg x 3 p.o. | 750 mg x 3 p.o. | 500 mg x 3 p.o. | <i>H. influenzae</i> : endast högdos |
| Amoxicillin-klavulansyra p.o. | 500 mg/125 mg x 3 | 875 mg/125 mg x 3 | 500 mg/125 mg x 3 | <i>H. influenzae</i> : endast högdos |
| Piperacillin-tazobaktam | 4 g/0,5 g x 3 | 4 g/0,5 g x 4 | | <i>Pseudomonas spp.</i> : endast högdos |
| Fenoximetylpencillin (PcV) | 1 g x 3 p.o. | Saknas | | |

sls.se/raf

Kom ihåg

- **I** betyder nu känslig (det gäller bara att ge högdos)
- Preparat som klassificeras som **I** är effektmässigt likvärdiga med preparat som klassificeras som **S**
- * i resistensbeskedet betyder att det inte går att avgöra om bakterien är **S**, **I** eller **R** → utvärdera klinisk effekt

Nya antibiotika

Problembakterier

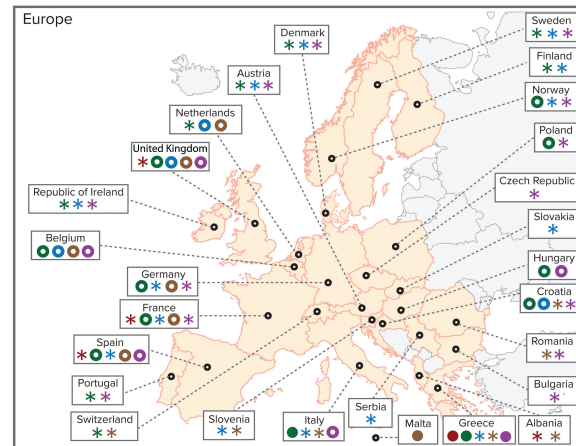
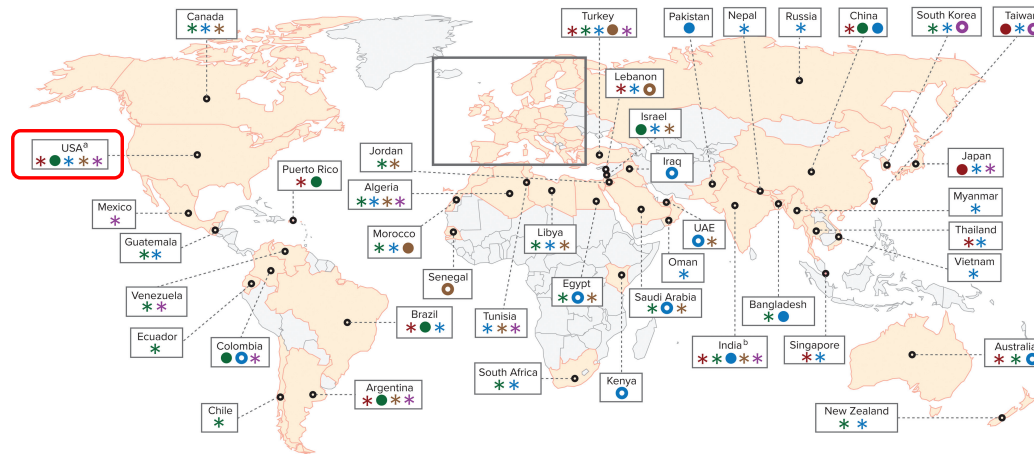
- MDR (DTR) Pseudomonas
(OBS, Pseudomonas blir nu som bäst I för ceftazidim, pip/taz, ciprofloxacin, imipenem)
- MDR (DTR) Acinetobacter
- CRE/ESBL_{CARBA} – Karbapenemresistenta Enterobacterales (E. coli + Klebsiella)

Karbapenemaser

Table 1. Characteristics of Common Acquired Carbapenem-Hydrolyzing β -Lactamases in Enterobacteriaceae

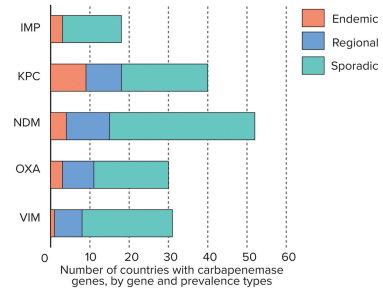
| Ambler Structural Class | Functional Class ^a | Active Site ^b | Inhibitor(s) | Notable Gene ^c | Mobile Genetic Elements ^d | Multilocus STs ^e | Retained β -Lactam Susceptibility ^f |
|-------------------------|-------------------------------|--------------------------|--|---------------------------|---|---|--|
| A | 2f | Serine | Commercially available β -lactamase inhibitors | KPC | IncFIIK ₂ , IncF1A, IncI2, multiple types; Tn4407 ^g | CC258 (ST258) dominant, ^h others | Carbapenems (low-to-high-level hydrolysis) |
| | | | | GES | Class I integrons ⁱ | ... | Carbapenems (low-level hydrolysis) |
| B | 3 | Zinc | Metal-chelating agents (eg, EDTA) | VIM | IncN, IncI1, multiple types; class I integrons | ST147, ST11, others | Monobactams spared |
| | | | | IMP | IncL/M, IncA/C, multiple types; class I integrons | ... | |
| | | | | NDM | IncA/C, multiple; IS _{Aba125} | ST101, ST11, several others | |
| D | 2d | Serine | NaCl (in vitro) | OXA-48 | IncL/M, Tn1999, IS1999 | ST147, ST11, ST101, ST405, ST395, others | PCN (high-level hydrolysis), carbapenems (low-level hydrolysis), extended-spectrum cephalosporins spared |
| | | | | OXA-181 | ColE plasmids, Tn2013, ISEcp1 | ... | |

Karbapenemaser

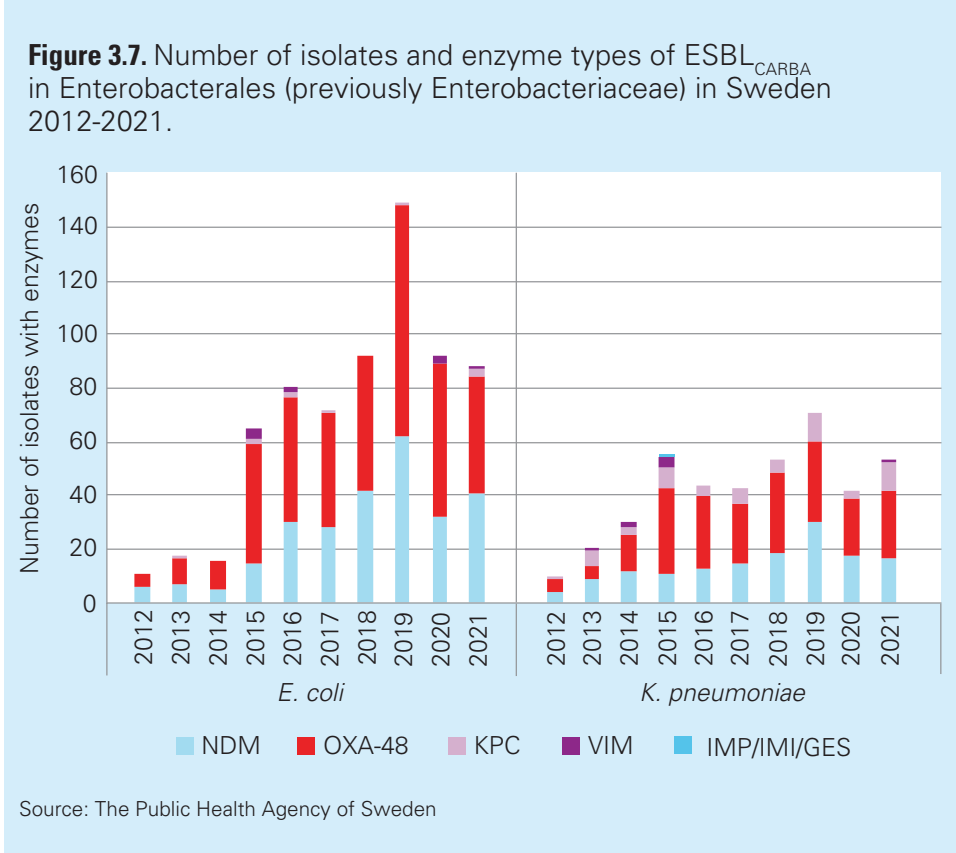


| | IMP | KPC | NDM | OXA | VIM |
|---------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| Endemic/nationwide distribution | ● | ● | ● | ● | ● |
| Significant outbreaks/regional spread | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Sporadic outbreak/occurrences | * | * | * | * | * |

Summary



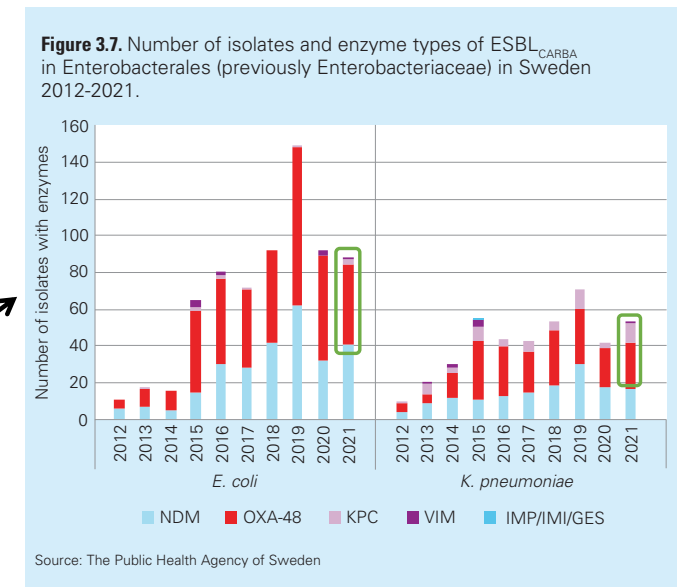
Karbapenemaser



Inte helt nya antibiotika

- Ceftolozan/tazobaktam (Zerbaxa®)
 - Ingen effekt mot CRE (ESBL_{CARBA})
 - Effekt mot >90% av MDR Pseudomonas
 - Dosering
 - 1g/0,5 g x 3
 - 2g/1g x 3 (HAP/VAP)

- Ceftazidim/avibaktam (Zavicefta®)
 - Effekt mot CRE (ESBL_{CARBA}) som bildar KPC och OXA-48 men EJ MBL (ex NDM)
 - Effekt mot >90% av MDR Pseudomonas
 - Dosering 2g/0,5g x 3 (2h infusion)

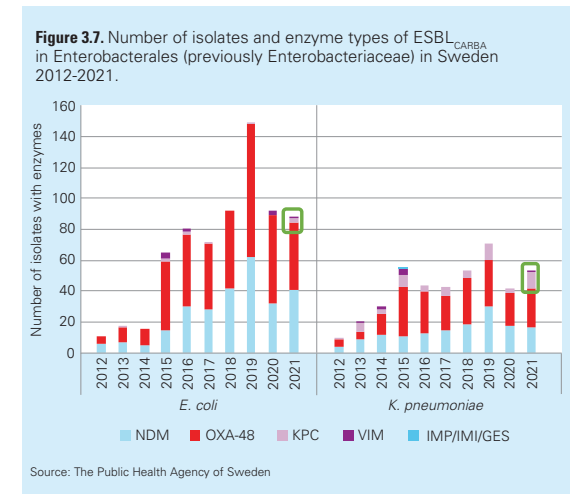


Nya antibiotika

Meropenem/vaborbaktam



- Meropenem kombinerat med betalaktamashämmaren vaborbaktam
- Effekt mot CRE (ESBL_{CARBA}) som bildar KPC men EJ OXA-48 eller MBL (ex NDM)
- EJ bättre effekt mot Pseudomonas och Acinetobacter än meropenem
- Doseras 2g/2g x 3 (3h infusion)
- Pris ca 5000 kr/dygn



Imipenem/relebaktam(/cilastatin)



- Imipenem kombinerat med betalaktamashämmaren relebaktam
- Effekt mot CRE (ESBL_{CARBA}) som bildar KPC men EJ OXA-48 eller MBL (ex NDM)
- Effekt mot >90% av MDR Pseudomonas
- EJ bättre effekt mot Acinetobacter än imipenem
- Doserar 0,5g/0,25g x 4

- Pris ca 6000 kr/dygn

Cefiderokol



[REQUEST A REP](#)

[IMPORTANT SAFETY INFORMATION](#)

[PRESCRIBING INFORMATION](#)

[This site is intended for US Healthcare Professionals only](#)

[ANTIBACTERIAL RESISTANCE](#)

[HOW FETROJA WORKS](#)

[MICROBIOLOGY](#)

[CLINICAL DATA](#)

[USING FETROJA](#)

[RESOURCES](#)

[FORMULARY RESOURCES](#)

The first cephalosporin to have a clinical indication for *A baumannii* complex¹

In HABP/VABP and cUTI caused by susceptible Gram-negative microorganisms¹

OUTSMART RESISTANCE



Cefiderokol



- Siderophore-cefalosporin
- Effekt mot >90% av CRE (ESBL_{CARBA}) inkl KPC, OXA-48, MBL (ex NDM)
- Effekt mot >90% av MDR Pseudomonas
- Effekt mot >90% av MDR Acinetobacter
- Doserar 2g x 3 (3h infusion)

- Pris ca 10 000 kr/dygn

Table 1. Activity and Indications of New Agents Against Carbapenem-resistant Gram-negative Pathogens

| Agent | Activity | | | | |
|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|----------------------|---------------------|
| | Enterobacteriaceae | | | <i>P. aeruginosa</i> | <i>A. baumannii</i> |
| | Class A Carbapenemase (eg, KPC) | Class B Carbapenemase (eg, NDM) | Class D Carbapenemase (eg, OXA-48) | | |
| Ceftazidime-avibactam | Yes | No | Yes | Yes | No |
| Ceftolozane-tazobactam | No | No | No | Yes | No |
| Meropenem-vaborbactam | Yes | No | No | No ^a | No |
| Imipenem-cilastatin-relebactam | Yes | No | No | Yes | No |
| Cefiderocol | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes |

Problembakterier – behandlingsalternativ

- MDR (DTR) Pseudomonas
 - Ceftazidim/avibaktam
 - Ceftolozan/tazobaktam
 - Imipenem/relebaktam
 - Cefiderokol
- MDR (DTR) Acinetobacter
 - Kolistin
 - Cefiderokol
 - Tigecyklin
- CRE/ESBL_{CARBA} – Karbapenemresistenta Enterobacterales
 - Ceftazidim/avibaktam (OXA-48, KPC)
 - Cefiderokol (MBL/NDM)
 - Ceftazidim/avibaktam + aztreonam

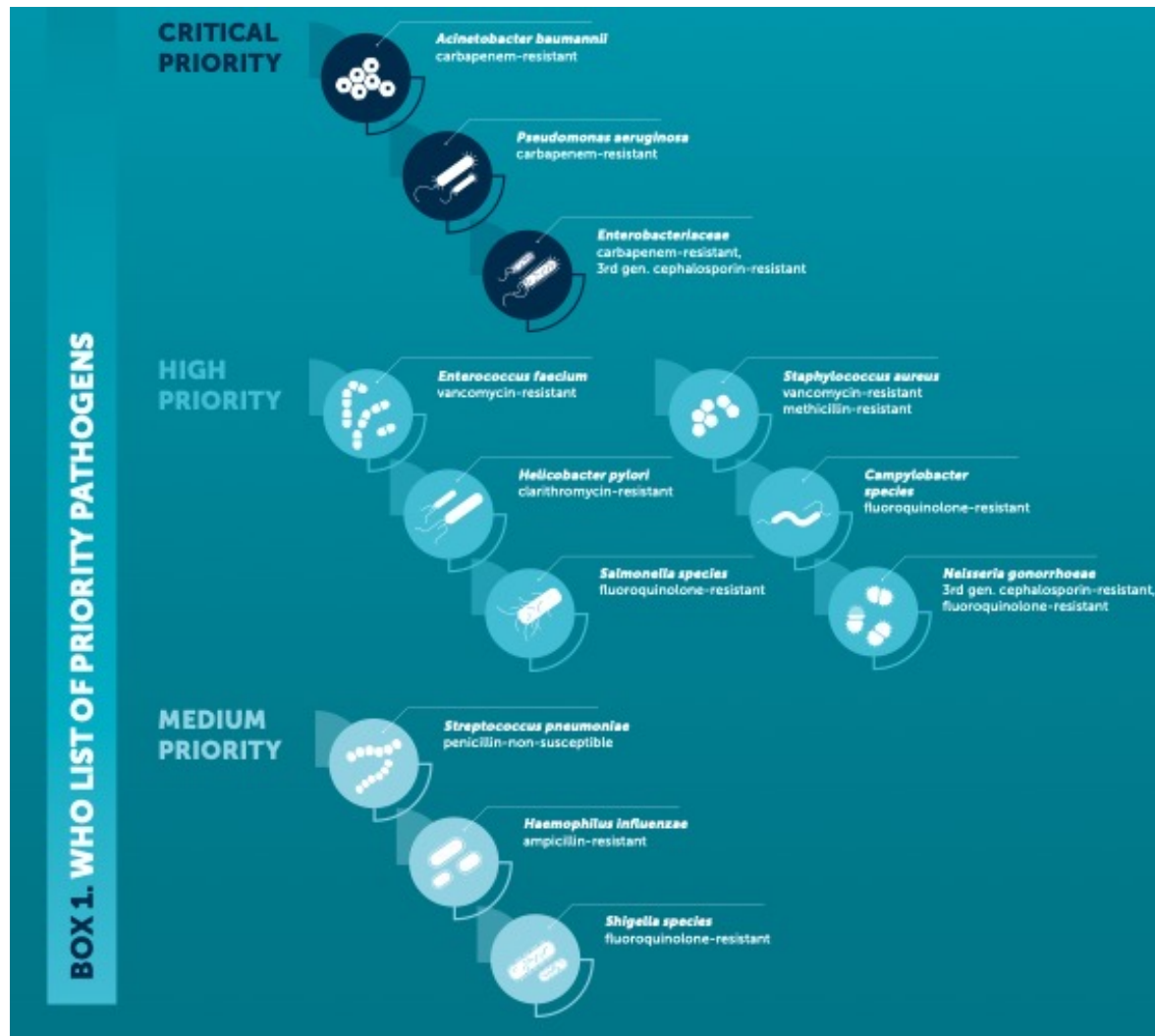


Table 3. Expected activity of β -lactams and β -lactam/BLI combinations against common β -lactamases

| | CRE | | | | CRAB | CRPA |
|--------------------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|--------------|------|------|
| | A | A | D | B | | |
| | ESBL (CTX-M) | KPC (KPC-2,-3) | OXA (OXA-48) | MBL (NDM) | | |
| Vaborbactam + meropenem | ● | ● | ● | ○ | ○ | ○ |
| Relebactam + imipenem + cilastatin | ● | ● | ● | ○ | ○ | ? |
| Cefiderocol | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Durlobactam (ETX-2514) + sulbactam | ○ | ○ | ○ | ○ | ● | ○ |
| Enmetazobactam (AAI-101) + cefepime | ● | ? | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Sulopenem | ● | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Taniborbactam (VNRX-5133) + cefepime | ● | ● | ● | ● | - | ● |
| Benapenem | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Zidebactam + cefepime | ● | ● | ● | ? | ○ | ? |
| ARX-1796 (oral avibactam prodrug) | ● | ● | ● | ○ | ○ | ○ |
| ETX-0282 + cefpodoxime proxetil | ● | ● | ● | ○ | ○ | ○ |
| OP0595 (nacubactam) + meropenem | ● | ● | ● | ? | ○ | ○ |
| QPX7728 + QPX2014 | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| QPX7728 + QPX2015 | ● | ● | ● | ● | ○ | ○ |
| XNW4107 + imipenem + cilastatin | ? | ? | ? | ? | ? | ? |
| VNRX-7145 + ceftibuten | ● | ● | ● | ○ | ○ | ○ |