

Behandeling van infecties met carbapenem-resistente gramnegatieve staven

Jarne van Hattem, Sacha de Stoppelaar, Daan Notermans, Rogier Schade en Karin van Dijk

Samenvatting

In Nederland neemt het aantal infecties met carbapenemresistente gramnegatieve bacteriën (Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) toe, deels door import via reizigers, migranten en vluchtelingen, vooral na buitenlandse ziekenhuisopname. Dit artikel beoogt een praktische 'vertaling' van de bestaande richtlijnen te bieden voor de behandeling van infecties met carbapenem-resistente gramnegatieve staven.

Abstract

In the Netherlands, the number of infections with carbapenem-resistant gram-negative bacteria (Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) is increasing. This is partly due to import through travellers, migrants, and refugees, especially after hospitalisation abroad. This article aims to provide a practical 'translation' of the existing guidelines for the treatment of infections with carbapenem-resistant gram-negative bacteria.

Introductie

Infecties door multiresistente bacteriën vormen een van de grootste actuele gezondheidsdreigingen (Antimicrobial resistance WHO, 2023). Naar schatting konden in 2019 wereldwijd 4,95 miljoen doden geassocieerd worden met antibioticumresistentie; 1,27 miljoen hiervan zijn een direct gevolg van de resistentie van het pathogeen [1]. Ook de toekomst ziet er niet rooskleurig uit: tussen nu en 2050 zullen vermoedelijk 39 miljoen mensen overlijden als direct gevolg van antibioticumresistentie. Infecties met carbapenem-resistente en/of carbapenemase-producerende gram-negatieve bacteriën (carbapenemresistente Enterobacterales – CRE, carbapenemresistente *Pseudomonas aeruginosa* – CRPA of carbapenemresistente *Acinetobacter baumannii* – CRAB) komen ook in

Nederland steeds meer voor, onder andere door import via reizigers, migranten of vluchtelingen, vooral na buitenlandse ziekenhuisopname [Nethmap 2024]. De laatste jaren zijn registratiestudies uitgevoerd waarna nieuwe antibiotica op de markt zijn gekomen [2-5]. Daarnaast zijn er nog meer antibiotica in ontwikkeling [1,6]. Een belangrijke groep voor de behandeling van carbapenemase-producerende gramnegatieve staven zijn de bètalactam-bètalactamaseremmers (BLBLR)-combinatiepreparaten, zoals ceftazidim/avibactam, imipenem/relebactam en meropenem/vaborbactam. Deze middelen zijn vaak werkzaam tegen Ambler klasse A- en D-carbapenemases, maar niet goed tegen klasse B-carbapenemases (metallo-bètalactamase [MBL]), zoals NDM, VIM en IMP. Aztreonam-avibactam, een nieuwe combinatie-BLBLR, lijkt daar wel werkzaam tegen. Aztreonam wordt niet gehydrolyseerd door MBL-carbapenemases, maar wel door de meeste extended spectrum bètalactamase (ESBL) en AmpC bètalactamases. Daarom is het niet werkzaam tegen stammen die dit produceren. Avibactam remt klasse A-, C- en D-ESBL's, cefalosporinases en carbapenemases, dus door aztreonam te combineren met avibactam werkt dit tegen MBL's [7].

Amsterdam Universitair Medisch Centrum, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, dr. J.M. van Hattem, arts-microbioloog, dr. R.P. Schade, arts-microbioloog, dr. K. van Dijk, arts-microbioloog; afdeling Interne Geneeskunde-Infectieziekten, dr. S.F. de Stoppelaar, internist-infectioloog. RIVM, Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding, Bilthoven, dr. S.F. de Stoppelaar, internist-infectioloog. RIVM, centrum Infectieziekteonderzoek, Diagnostiek en Laboratoriumsurveillance, Bilthoven, dr. D.W. Notermans, arts-microbioloog. Correspondentieadres: dr. K. van Dijk (k.vandijk1@amsterdamumc.nl).

Aztreonam/avibactam is inmiddels verkrijgbaar in deze samenstelling. Ceftazidim/avibactam wordt als 'last resort'-middel beschouwd om de combinatie van (aztreonam/avibactam) te behouden voor behandeling van MBL-producerende bacteriën. Een nieuw ontwikkeld bètalactam is cefiderocol. Het is een siderofoorgebonden cefalosporine, dat gebruik maakt van ijzertransport om een bacterie binnen te komen. Het middel is veelbelovend in de laatste lijn, maar helaas wordt er ook al melding gemaakt van ontstaan en transmissie van cefiderocolresistente *Acinetobacter baumannii* [8].

De afgelopen jaren zijn internationale richtlijnen gepubliceerd voor de behandeling van infecties veroorzaakt door bijzonder resistente gramnegatieve bacteriën [2,3]. Meer toegespitst op de Nederlandse situatie is in 2022 een SWAB-adviesdocument gepubliceerd over carbapenemsparende behandelstrategieën en worden ook opties voor de behandeling van infecties veroorzaakt door carbapenemresistente bacteriën gegeven (Carbapenemsparende Behandelstrategieën| SWAB). In deze documenten worden verschillende behandelopties gegeven, maar wat het precieze middel van voorkeur bij gebleken gevoeligheid is, ontbreekt vaak. Dit artikel omvat een praktische 'vertaling' van de richtlijnen, opgesteld in het Amsterdam UMC, die gebruikt kan worden bij de behandeling van infecties met carbapenem-resistente gramnegatieve staven.

Casus

Een 72-jarige vrouw meldt zich op de spoedeisende hulp met het beeld van een pyelonefritis. Ze is bekend met recidiverende urineweginfecties. Patiënte is afkomstig uit Griekenland en is daar recent opgenomen en intraveneus behandeld voor een urineweginfectie (onbekend met welk middel). Bij laboratoriumonderzoek worden verhoogde inflammatieparameters en een urinesediment met duidelijke leukocyturie gevonden. Vanwege de recente opname in Griekenland wordt gekozen voor empirische behandeling met meropenem 3 dd 1000 mg. De volgende dag wordt patiënte overgeplaatst naar de intensivereafdeling met een sepsische shock. In bloed- en urinekweken groeien gramnegatieve staven die gedetermineerd worden als *Klebsiella pneumoniae*. Weer een dag later blijkt de *Klebsiella*-stam resistent tegen ceftriaxon, cotri-

moxazol, ciprofloxacin, gentamicine en meropenem. De antimicrobiële behandeling wordt omgezet in cefiderocol in afwachting van de aanvullende gevoeligheidsbepaling. Uiteindelijk blijkt het te gaan om een NDM-producerende *K. pneumoniae* (Ambler klasse B, MBL), resistent getest voor aztreonam en amikacine, gevoelig voor cefiderocol en colistine en met een syngietest wordt synergie tussen aztreonam en avibactam aangetoond. Op basis van het stroomschema wordt besloten de behandeling met cefiderocol door te zetten.

Achtergrond

Resistentiemechanismen bij bijzonder resistente gramnegatieve bacteriën zijn divers en bestaan onder andere uit effluxpompen, porines en bètalactamases. Voor cefiderocol, dat de bacteriële cel binnenkomt door binding aan ijzer, zijn mutaties in diverse genen gevonden, die betrokken zijn bij het ijzermetabolisme [9,10]. Daarnaast kunnen mutaties in carbapenemase-genen die resistentie veroorzaken tegen nieuwe middelen, soms weer gevoeligheid voor carbapenems veroorzaken [11]. Resistentie en kruisresistentie zijn door deze diversiteit aan resistentiemechanismen moeilijk te voorspellen, ook op basis van whole genome sequencing, waardoor het nodig blijft om diverse middelen fenotypisch te testen.

In de diverse stroomschema's in dit artikel hebben we ook oudere middelen, zoals tigecycline, colistine en fosfomycine opgenomen. Deze middelen worden niet standaard gebruikt, maar kunnen een plaats hebben in de behandeling van carbapenemaseproducerende gramnegatieve staven.

Cotrimoxazol, fluorochinolonen en aminoglycosiden worden als eerstelijnsmiddelen beschouwd; daarom worden ze niet apart besproken.

We hebben ons gericht op middelen die beschikbaar zijn in Nederland. De internationaal genoemde BLBLR meropenem/vaborbactam is in Nederland nog niet beschikbaar. Vaak wordt deze genoemd naast imipenem/relebactam, wat wel in Nederland verkrijgbaar is, ofschoon er over dat middel minder effectiviteitsgegevens beschikbaar zijn. Uit de literatuur is nog niet helemaal duidelijk welke van deze twee het beste is [4]. Gezien de beschikbaarheid is imipenem/relebactam opgenomen in de adviezen.

Carbapenemaseproducerende Entero-bacterales (CPE)

Achtergrond

Voor adviezen over de behandeling van infecties met CPE wordt de richtlijn van de European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) uit 2022 gevolgd [2]:

- Behandel ernstige infecties met CPE (niet-MBL) met ceftazidim/avibactam of imipenem/relebactam indien deze in vitro S zijn.
- Bij ernstige infecties met CPE op basis van MBL of als alle middelen inclusief ceftazidim/avibactam en imipenem/relebactam als resistent getest worden: behandel met cefiderocol of een combinatie van aztreonam en avibactam. Er is nog geen bewijs welke van deze twee therapieën het beste is.
- Overweeg bij patiënten met een niet-ernstige infectie met CPE, op individuele basis en op basis van de locatie van de infectie, te behandelen met een 'oud' antibioticum waarbij in vitro gevoeligheid is aangetoond, zoals colistine, tigecycline, fosfomycine, aminoglycoside of meropenem.
- Behandel bij een gecompliceerde urine-weginfectie (cUTI) liever met een aminoglycoside dan met tigecycline.
- Tigecycline voor bacteriëmie, HAP en CAP wordt afgeraden. Alleen indien echt nodig, wordt bij pneumonie hoge dosis tigecycline aangeraden.
- Er is geen bewijs om voor of tegen het gebruik van imipenem/relebactam en fosfomycine monotherapie bij infecties met CPE te adviseren.

Overige overwegingen:

- Aztreonam-monotherapie zou bij MBL een optie kunnen zijn, aangezien aztreonam niet wordt gehydrolyseerd door MBL-carbapenemases, maar wel door de meeste ESBL- en AmpC bètalactamases, en is daarom niet werkzaam voor stammen die dit produceren [2,12].
- Enterobacterales hebben een twee tot vier keer

lagere MIC voor eravacycline dan voor tigecycline. Het verschil in klinische effectiviteit is nog niet duidelijk. Minocycline wordt in dit manuscript buiten beschouwing gelaten, omdat het alleen oraal gegeven kan worden. Het kan nog wel een optie zijn als een CPE tigecycline-resistent is. Er is sporadisch literatuur over kruisresistentie tussen eravacycline, tigecycline en minocycline [13]. Daarom is het aan te raden om voorlopig de middelen apart te testen. De kosten van eravacycline en tigecycline zijn volgens het Farmacotherapeutisch Kompas respectievelijk 272 en 122 euro per dag.

- Gezien de nefrotoxiciteit van zowel colistine als gentamicine zal combinatietherapie met deze middelen met terughoudendheid gegeven moeten worden. Hier is alleen plaats voor als er verder geen andere opties zijn.

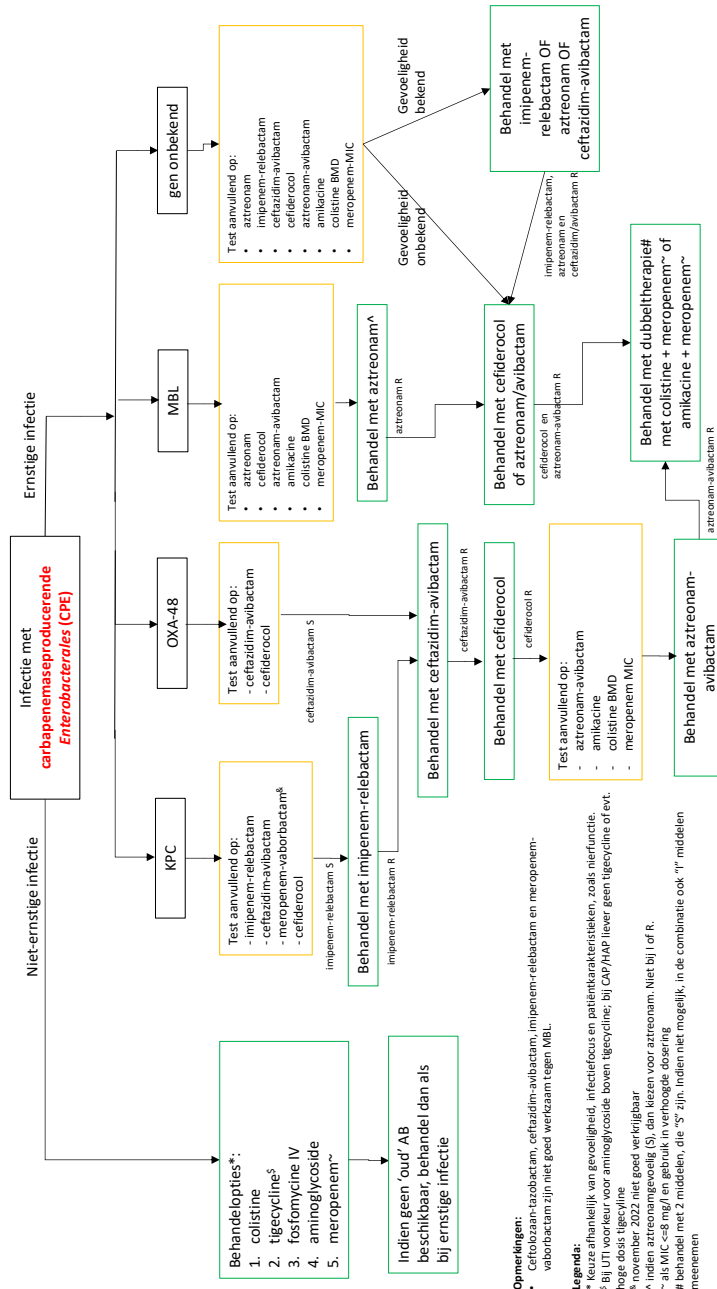
Aanvullende gevoeligheidsbepaling

Bij CPE adviseren wij aanvullend gevoeligheid te bepalen voor cefiderocol en aztreonam/avibactam. Voor cefiderocol wordt in de EUCAST-breekpuntentabel van 2024 (versie 14.0) broth microdilution genoemd en wordt verder verwezen naar een toelichting van januari 2024.*

In dit document wordt ook diskdiffusie genoemd als mogelijkheid. Er zijn echter wel vragen over het aflezen en het is opmerkelijk dat de breekpunten van EUCAST sterk verschillen van de Amerikaanse CLSI [6]. De gevoeligheid voor aztreonam/avibactam kan worden bepaald via een synergetest of met de recent beschikbaar gekomen aztreonam-avibactam gradiëntstrip [14] om, onafhankelijk van het carbapenemase-gen, een behandeloptie te hebben. Verdere gevoeligheidsbepaling hangt af van het gevonden carbapenemase-gen en is weergegeven in *figuur 1, pagina 172*.

* https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Guidance_documents/Cefiderocol_MIC_testing_EUCAST_guidance_document_January_2024.pdf

Figuur 1. Stroomdiagram voor de behandeling van infecties met carbapenemaseproducerende Enterobacterales



Carbapenemresistente *Pseudomonas aeruginosa*

Achtergrond

- Carbapenemresistentie bij *Pseudomonas aeruginosa* berust meestal op verminderde expressie van porines of effluxpompen, al dan niet in combinatie met de productie van bètalactamases. De gevoeligheid voor andere middelen dan carbapenems laat zich daarom moeilijk inschatten op basis van het standaard bepaalde fenotype.
- Carbapenemaseproductie in *P. aeruginosa* betreft bijna altijd productie van VIM, NDM of IMP, dus MBL [15].
- Tigecycline, eravacycline en minocycline zijn niet werkzaam tegen *Pseudomonas sp.*
- De fluorochinolonen en aminoglycosiden worden als eerstelijnsmiddelen beschouwd. Deze worden daarom niet apart besproken. Bij gebleken gevoeligheid kan een infectie met CRPA of CPPA daarmee behandeld worden. Hierbij wordt aangemerkt dat de auteurs weinig ervaring hebben met gerichte aminoglycosidemonotherapie bij (carbapenemresistente) *P. aeruginosa*. De richtlijn van de Infectious Diseases Society of America (IDSA) 2024 geeft dit wel als mogelijkheid bij ongecompliceerde en gecompliceerde urineweginfecties met (carbapenemresistente) *P. aeruginosa* [4].

Carbapenemaseproducerende *Pseudomonas aeruginosa* (CPPA)

Aanvullende gevoeligheidsbepaling

Bij *P. aeruginosa* met bewezen carbapenemaseproductie, dus ook bij productie van MBL, is het advies om aanvullend gevoeligheid te testen voor aztreonam, cefiderocol, aztreonam/avibactam en voor eventuele combinatietherapie colistine-microdilutie (BMD) en een meropenem-MIC te verrichten. Ceftolozaan/tazobactam, ceftazidim/avibactam, imipenem/relebactam en meropenem/vaborbactam zijn niet goed werkzaam tegen MBL. Alleen als het carbapenemase-gen/-enzym bekend is EN dit geen MBL betreft, test dan aanvullend de gevoeligheid voor de hierboven genoemde middelen.

Carbapenemresistente *Pseudomonas aeruginosa*, niet-carbapenemaseproducerend (non-CPPA)

Aanvullende gevoeligheidsbepaling

Als de stam gevoelig is voor andere middelen met werkzaamheid tegen *Pseudomonas aeruginosa*, zoals ciprofloxacine, ceftazidim of piperacilline/tazobactam, is het niet altijd nodig aanvullende gevoeligheidsbepaling te doen. Als de stam carbapenemresistent is en ook niet gevoelig is voor ciprofloxacine, ceftazidim en piperacilline/tazobactam, is het advies om aanvullende gevoeligheid te testen voor ceftazidim/avibactam en ceftolozaan/tazobactam. Als deze middelen alle als resistent getest worden, kan aanvullende gevoeligheidsbepaling gedaan worden conform het advies bij CPPA (zie hierboven).

Behandelschema

Zie pagina 174.

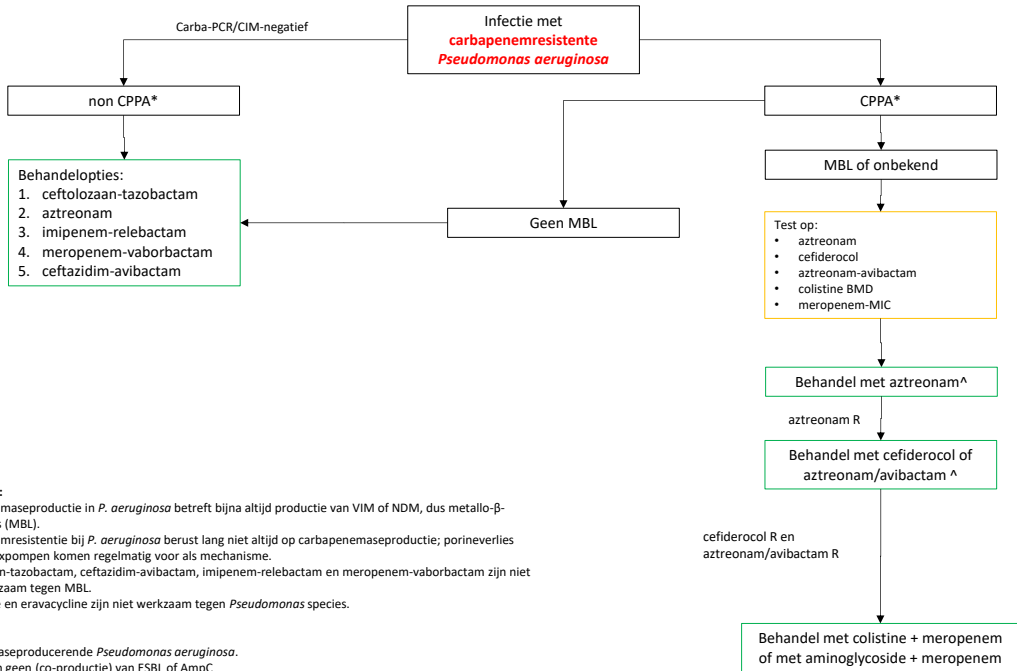
Carbapenemresistente *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus*-complex (CRAB)

Achtergrond

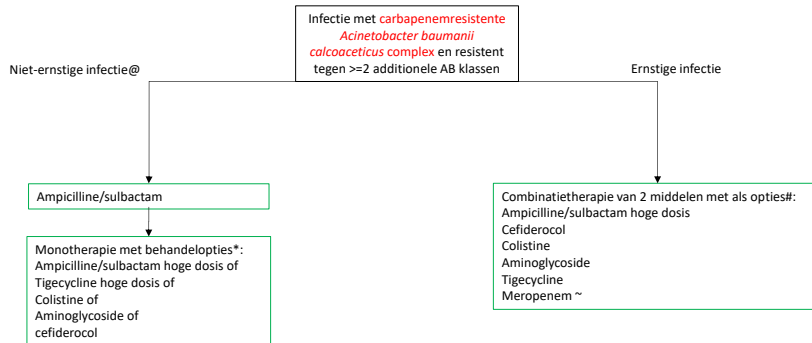
Dit betreft de species *A. baumannii*, *A. nosocomialis*, *A. pittii*, *A. dijkshoorniae* en *A. calcoaceticus* [16].

- Carbapenemresistentie in deze species berust vaak op productie van OXA-23, OXA-24, OXA-58, OXA-143 of OXA-235, maar NDM-productie is ook mogelijk [17].
- Cotrimoxazol, fluorochinolonen en aminoglycosiden worden als eerstelijnsmiddelen beschouwd. Deze worden daarom niet apart besproken. Bij gebleken gevoeligheid kan een infectie met CRAB hiermee behandeld worden.
- Voor infecties met carbapenemresistente *Acinetobacter* is weinig klinisch bewijs over de beste therapeutische opties. Zowel de ESCMID als de IDSA noemen als eerste keus ampicilline/sulbactam [2,4]. Dit middel is in Nederland niet regulier beschikbaar en moet via een levering op artsverklaring aangevraagd worden.
- Bij milde infecties wordt monotherapie geadviseerd, bij ernstige infecties combinatietherapie. In de ESCMID en de IDSA is nog geen informatie opgenomen over aztreonam/avibactam bij MBL of over imipenem/relebactam

Figuur 2. Behandeling van infecties met carbapenemresistente *Pseudomonas aeruginosa*.



Figuur 3. Behandeling van infecties met carbapenemresistente *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* complex



bij niet-MBL. Daarom wordt hierover geen advies gegeven. Desondanks kan behandeling met een van deze middelen overwogen worden wanneer er in vitro gevoeligheid aangetoond wordt, bijvoorbeeld bij het ontbreken van andere therapeutische opties.

- De ESCMID-richtlijn uit 2022 noemt cefiderocol niet als mogelijkheid bij CRAB [2]. De Amerikaanse richtlijn uit 2024 noemt het wel, maar met terughoudendheid en adviseert het te combineren met een ander middel [4].
- In de literatuur over tetracyclines bij *Acinetobacter* is meer bekend over minocycline dan over tigecycline en nog weer minder over eravacycline. Omdat minocycline alleen oraal gegeven kan worden, hebben we in onderstaande stroomschema alleen tigecycline en tetracycline opgenomen.

Aanvullende gevoeligheidsbepaling

Ampicilline/sulbactam, tigecycline, colistine micro-dilutie, cefiderocol.

Behandelschema

Zie figuur 3, pagina 174.

Conclusie

Infecties veroorzaakt door carbapenemresistente gramnegatieve staven komen steeds meer voor. Adequate microbiologische testen en kennis van oude en nieuwere laatstelijnsantibiotica zijn essentieel om deze infecties goed te kunnen behandelen. In het Amsterdam UMC zijn bovenstaande schema's ontwikkeld als leidraad voor het test- en behandelbeleid bij detectie van een carbapenemresistente gramnegatieve bacterie.

Deze leidraad kan ook gebruikt worden voor lokaal beleid in andere centra. Met het beschikbaar komen van nieuwe middelen en nieuwe kennis en ervaring in de toekomst kunnen voorkeuren veranderen.

Referenties

1. Antimicrobial Resistance C. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-55.
2. Paul M, Carrara E, Retamar P, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the

treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(4):521-47.

3. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis*. 2023.
4. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis*. 2024.
5. Yusuf E, Bax HI, Verkaik NJ, van Westreenen M. An Update on Eight "New" Antibiotics against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria. *J Clin Med*. 2021;10(5).
6. Verkaik NJ, Wielders CCH, den Boer H, et al. Antimicrobial susceptibility to last-resort antibiotics in carbapenemase-producing bacteria from Ukrainian patients. *Microbiol Spectr*. 2024:e0114224.
7. Sieswerda E, van den Brand M, van den Berg RB, Strater J, Schouls L, van Dijk K, Budding AE. Successful rescue treatment of sepsis due to a pandrug-resistant, NDM-producing *Klebsiella pneumoniae* using aztreonam powder for nebulizer solution as intravenous therapy in combination with ceftazidime/avibactam. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(3):773-5.
8. Smoke SM, Brophy A, Reveron S, et al. Evolution and Transmission of Cefiderocol-Resistant *Acinetobacter baumannii* During an Outbreak in the Burn Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis*. 2023;76(3):e1261-e5.
9. Karakonstantis S, Rousaki M, Kritsotakis EI. Cefiderocol: Systematic Review of Mechanisms of Resistance, Heteroresistance and In Vivo Emergence of Resistance. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(6).
10. Karakonstantis S, Rousaki M, Vassilopoulou L, Kritsotakis EI. Global prevalence of cefiderocol non-susceptibility in Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia*: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2024;30(2):178-88.
11. van Asten SAV, Boattini M, Kraakman MEM, et al. Ceftazidime-avibactam resistance and restoration of carbapenem susceptibility in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: A case series. *J Infect Chemother*. 2021;27(5):778-80.
12. Ramsey C, MacGowan AP. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(10):2704-12.
13. Liu YY, Lu L, Yue C, et al. Emergence of plasmid-mediated high-level tigecycline resistance gene tet(X4) in Enterobacterales from retail aquatic products. *Food Res Int*. 2024;178:113952.
14. Deschamps M, Dauwalder O, Dortet L. Comparison of ETEST(R) superposition method and the MTS Aztreonam-avibactam strip with the reference method for aztreonam/avibactam susceptibility testing. *J Antimicrob Chemother*. 2024;79(3):685-7.
15. Tenover FC, Nicolau DP, Gill CM. Carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* - an emerging challenge. *Emerg Microbes Infect*. 2022;11(1):811-4.
16. Nemeč A, Krizova L, Maixnerova M, et al. Genotypic and phenotypic characterization of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex with the proposal of *Acinetobacter pittii* sp. nov. (formerly *Acinetobacter genomic species 3*) and *Acinetobacter nosocomialis* sp. nov. (formerly *Acinetobacter genomic species 13TU*). *Res Microbiol*. 2011;162(4):393-404.
17. Hamidian M, Nigro SJ. Emergence, molecular mechanisms and global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Microb Genom*. 2019;5(10).