

Icke-registrerade antibiotika – framtida tillgänglighet

Daniel Bremell, infektionsläkare, med. dr.

Infektion, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Bakgrund

Antibiotikaresistens är ett stort och ökande problem. Även om Sverige hittills varit förskonat jämfört med till exempel länder som Italien, Grekland och Israel förekommer det nu allt oftare även här att sjukdomsorsakande bakterier endast är känsliga för något enstaka, och ibland inte något, antibiotikum. Problemet rör framför allt gramnegativa bakterier. Gramnegativa tarmbakterier som bildar extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) har varit laboratorieanmälningspliktiga enligt smittskyddslagen sedan 2007. Gramnegativa tarmbakterier som bildar karbapenemas (ESBL_{CARBA}) och därmed är resistenta även mot karbapenemer har varit anmälnings- och smittspårningspliktiga enligt smittskyddslagen sedan 2012. Statistiken visar en stadig ökning i förekomsten av dessa bakterier där andelen *Escherichia coli* som bildar ESBL gått från 2,3% 2007 till 5,2% 2013 (1). Antalet fall av karbapenemasproducerande *Enterobacteriaceae* (*E. coli* och *Klebsiella* spp.) är ännu lågt med 47 fall 2014 och 50 fall till och med 1 september 2015 (2). Utvecklingen för karbapenemasproducerande bakterier kan dock inom ett fåtal år förväntas följa den för ESBL baserat på hur det sett ut i länder med hittills större resistensproblematik än Sverige. Problemet med karbapenemresistenta bakterier underskattas också då karbapenemresistenta icke-fermentativa gramnegativa stavar som *Pseudomonas aeruginosa* och *Acinetobacter* inte omfattas av smittskyddslagen och därför inte ingår i den nationella statistiken.

För infektioner med karbapenemresistenta bakterier finns mycket få behandlingsalternativ. Av de i Sverige registrerade antibiotika är dessa bakterier ibland känsliga för amikacin men ofta endast känsliga för kolistin. Att i längden förlita sig på ett enda antibiotikum som dessutom effektmässigt är sämre än många andra preparat är dock inte gångbart. Dessutom kan en ökande resistens mot kolistin förväntas i takt med att användningen av detta läkemedel ökar. I Italien har man sett just detta och i en studie från 2014 rapporteras andelen bakterier med kolistinresistens bland karbapenemasproducerande *Enterobacteriaceae* till 43% (3).

Detta projekt syftar till att kartlägga i Sverige ej registrerade antibiotika för vilka ett ökande behov kan förväntas i takt med ökande antibiotikaresistens. Mer specifikt sökte projektet besvara följande frågor:

- Vilka i Sverige ej registrerade antibiotika kan fylla ett behov i behandlingen av infektioner med multiresistenta gramnegativa bakterier?
- Hur ser tillgängligheten ut för dessa läkemedel idag?
- Hur kan tillgängligheten förbättras i framtiden?
- Hur kan kunskap om indikations- och doseringsrekommendationer spridas till berörda kliniker?

Projektet valde att inte inkludera antibiotika med effekt framför allt på grampositiva bakterier då ett flertal läkemedel med effekt mot dessa bakterier är registrerade i Sverige. Ytterligare nya preparat med effekt på grampositiva bakterier förväntas också registreras de närmaste åren. Projektet valde också att inte inkludera de två nya preparat med effekt på gramnegativa bakterier förväntas bli tillgängliga i Sverige det kommande året: ceftolozan/tazobactam har nyligen registrerats och ceftazidim/avibactam förväntas registreras 2016. Ceftolozan/tazobactam förväntas framför allt bli ett tillskott i behandlingen av infektioner med *Pseudomonas* medan ceftazidim/avibactam har aktivitet mot bakterier som producerar karbapenemaserna KPC och OXA-48 men inte mot bakterier som producerar något av metallobetalaktamaserna IMP, VIM eller NDM (4). Även med dessa nya två antibiotika tillgängliga kommer det dock att förekomma infektioner med multiresistenta gramnegativa bakterier för vilka behandlingsalternativ saknas bland i Sverige registrerade antibiotika.

Vilka antibiotika?

I en översiktsartikel över så kallade glömda antibiotika som kan förväntas få ökad betydelse i framtiden listar Pulcini et al. 33 preparat (5). Artikeln inkluderar antibiotika som är registrerade endast i en del av länderna i EU, Kanada, USA och Australien och som har ett unikt värde ("unique value"), exempelvis effekt på en viss typ av antibiotikaresistenta bakterier. Endast ett fåtal av dessa läkemedel har effekt på karbapenemresistenta gramnegativa bakterier.

Av de som ej är registrerade i Sverige idag är det fosfomycin (parenteralt och peroralt), temocillin (parenteralt) och mecillinam (parenteralt). För fosfomycin är det den parenterala beredningen som är aktuell vid allvarliga infektioner då den perorala beredningen inte ger tillräckligt höga serumkoncentrationer. Det finns dock även ett behov av peroralt administrerat fosfomycin för behandling av nedre urinvägsinfektioner orsakade av multiresistenta urinvägspatogener. Ytterligare ett läkemedel som kan komma ifråga vid behandling av infektioner med multiresistenta gramnegativa bakterier och som inte är registrerat i Sverige är ampicillin i kombination med betalaktamshämmaren sulbaktam. Ampicillin/sulbaktam (parenteralt) är dock endast aktuellt för behandling av multiresistenta *Acinetobacter* då sulbaktam har en direkt aktivitet mot *Acinetobacter* men ej mot andra vanliga gramnegativa bakterier (6). I tabell 1 listas dessa fyra läkemedel och deras effekt mot olika betalaktamaser. För ampicillin/sulbaktam finns det inte tillräckligt med publicerade data för att kunna förutse aktivitet mot bakterier med förekomst av ett visst betalaktamas.

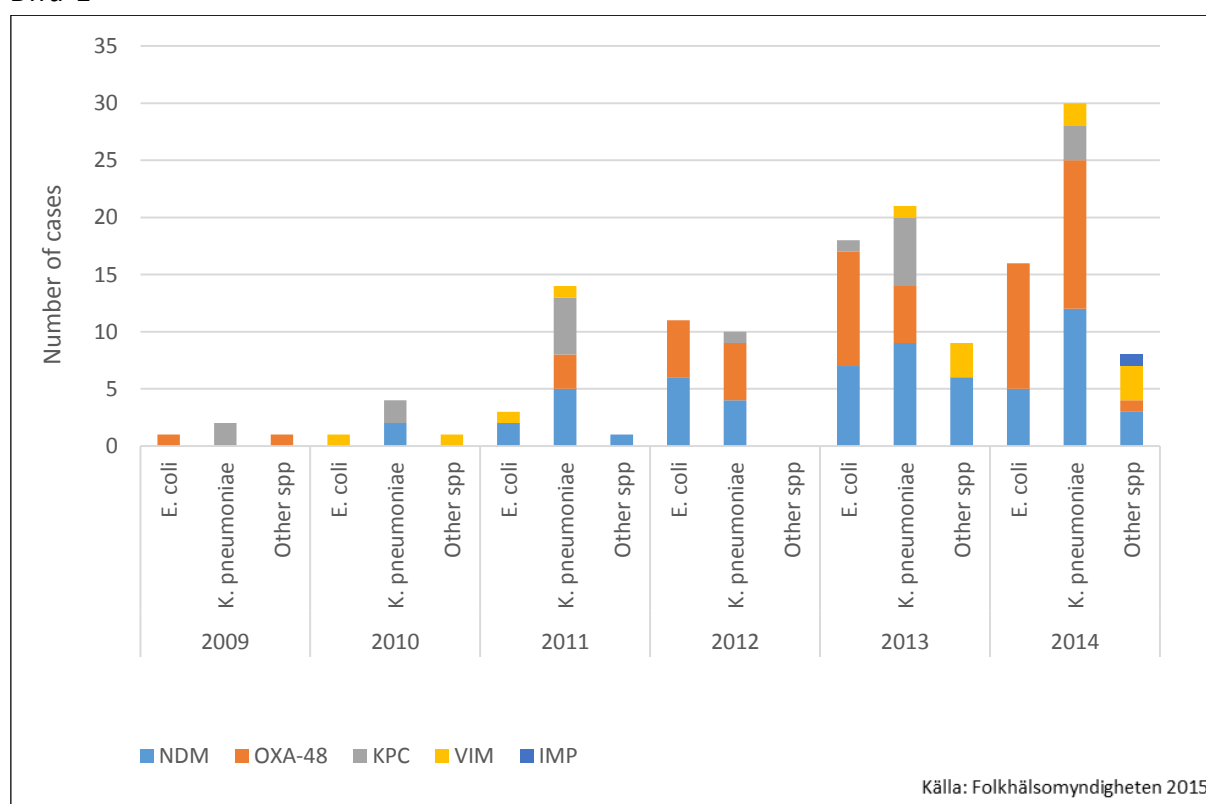
Tabell 1

	ESBL	OXA-48	KPC	IMP	VIM	NDM
Fosfomycin	X	X	X	X	X	X
Mecillinam	X/-	-	-	X/-	-	X/-
Temocillin	X	-	X/-	-	-	-
Sulbactam (+/- Ampicillin)	nd ¹	nd	nd	nd	nd	nd

¹otillräckliga data. X = effekt i de flesta fall. - = ej effekt. X/- = effekt i vissa fall. Referenser: (7-9)

Bild 1 visar fördelningen mellan de olika karbapenemaserna hos de i Sverige hittills registrerade fallen av karbapenemasproducerande *Enterobacteriaceae*. De dominerande karbapenemaserna både hos *E. coli* och *Klebsiella pneumoniae* är NDM och OXA-48. Om man korrelerar detta till de olika preparatens effekt mot olika betalaktamaser i tabell 1 framstår fosfomycin och mecillinam som de antibiotika för vilka behovet i nuläget skulle vara störst. Resistenssituationen är dock föränderlig och KPC är det dominerande karbapenemaset i bland annat USA varför det även kan finnas ett behov för temocillin som har effekt på ca 50% av KPC-bildande *K. pneumoniae* (8).

Bild 1



Hur ser tillgängligheten ut idag?

Fosfomycin, mecillinam, temocillin och ampicillin/sulbactam är dagsläget tillgängliga på licens. Enligt Apoteket AB som ansvarar för distribution av slutenvårdsläkemedel i ungefär hälften av landstingen och regionerna kan alla fyra läkemedlen rekvireras från minst två olika EU-länder. Vid en första beställning är leveranstiden uppskattningsvis en till två veckor men vid upprepade beställningar kan läkemedlen lagerhållas i Sverige och levereras nästkommande vardag (personligt meddelande, Leif Bergendal, Apoteket AB). Utlämning av läkemedlen kräver godkänd licensansökan, enskild eller generell. I tabell 2 listas tillverkare, ursprungsland och pris för de preparat som Apoteket AB i första hand skulle rekvirera.

Tabell 2

Innehåll	Vara	Förp	Ursprungsland	AIP (aug 2015)
FOSFOMYCIN (IV)	INFECTOFOFOS PULV T INF 2 G	10 X 1 HTGL STK	Tyskland	2 413
FOSFOMYCIN (IV)	INFECTOFOFOS PULV T INF 3 G	10 X 1 HTGL STK	Tyskland	3 233
FOSFOMYCIN (IV)	INFECTOFOFOS PULV T INF 5 G	10 X 1 HTGL STK	Tyskland	4 728
		1 VIAL + 1 AMPUL MED		
FOSFOMYCIN (IV)	FOSFOCINA, 1 G, INJ/INF	4 ML SOLVENT	Spanien	209
FOSFOMYCIN (IV)	FOSFOCINA, 4 G, INJ/INF	1 VIAL	Spanien	270
FOSFOMYCIN (PO)	MONURIL, GR ORAL LÖSN 3 G	1X8G	Nederländerna	438
FOSFOMYCIN (PO)	MONURIL, GR ORAL LÖSN 3 G	1X8G	Frankrike	333
AMPICILLIN/ SULBACTAM	UNASYN, INJ 500 MG+250 MG	INJ, 1 VIAL	Italien	174
	UNASYN, INJ 500 MG+500 MG	INJ, 1 VIAL	Italien	260
MECILLINAM	SELEXID INJ 1 G	1 HTGL	Norge	305
	SELEXID INJ 1 G	1 HTGL	Danmark	265
TEMOCILLIN	NEGABAN INJ 1 G	1 VIAL HT STK	Belgien	735
TEMOCILLIN	NEGABAN INJ 1 G	1 VIAL STK	Storbritannien	879

Hur kan tillgängligheten förbättras i framtiden?

Ett antal möjligheter att förbättra tillgängligheten för dessa läkemedel har utforskats inom ramen för detta projekt.

Lagerhållning i Socialstyrelsens beredskapslager

Enligt sin instruktion beredskapslagrar Socialstyrelsen läkemedel för:

- *Sällan använda antidoter (motgifter) och vissa vacciner* – antidoter (mot t.ex. giftormar, giftsvamp m.m.), immunglobuliner och vissa vacciner (mot rabies och gula febern).
- *Smittskyddshändelser* – pandemi (antivirala läkemedel och antibiotika), och större utbrott av smittsam sjukdom (antibiotika).
- *Kemiska och radionukleära händelser* – antidoter.
- *Andra allvarliga händelser* – infusionsvätskor.

Behandling av enskilda och/eller enstaka patienter med infektioner med multiresistenta bakterier anses dock inte vara i överensstämmande med de smittskyddshändelser som avses i instruktionen (personligt meddelande, Inger Andersson von Rosen, Socialstyrelsen). En ytterligare försvårande omständighet är att beredskapslagrade läkemedel endast kan ställas till sjukvårdens förfogande efter beslut av Socialstyrelsens generaldirektör (eller den som denne delegerar beslutsrätten till). Vidare har det visat sig svårt att lagra ens de vanliga antibiotika som ursprungligen avsågs då intresset från läkemedelsföretagen att inkomma med anbud har varit begränsat. (Personligt meddelande, Inger Andersson von Rosen, Socialstyrelsen)

Beredskapslicens

Läkemedel som inte är godkända i Sverige kan förskrivas om Läkemedelsverket efter ansökan från apotek beviljar licens vilket innebär ett försäljningstillstånd för läkemedlet. Utöver *enskild licens* som är knuten till både en enskild patient och en enskild klinik och *generell licens* som är knuten till en enskild klinik finns i licenssystemet licenstypen *beredskapslicens*. "En *beredskapslicens* beviljas för att tillgodose behovet av licensläkemedel i syfte att hindra spridning av patogener, toxiner etc. i situationer av katastrof- eller nödkaraktär när inte godkända läkemedel finns att tillgå." "Ansökan om beredskapslicens ska åtföljas av en motivering från förskrivare verksam vid [...] Socialstyrelsen om ansökan avser andra humanläkemedel". En beredskapslicens är dock som övriga licenstyper knuten till ett visst apotek (och apotek inom samma kedja och med samma ägare). Detta innebär att även efter en godkänd beredskapslicens skulle inte ett läkemedel vara fritt tillgängligt i hela landet. Vidare är avsikten med beredskapslicens i första hand att tillgodose behovet i de ovan nämnda beredskapslagren som administreras av Socialstyrelsen. (Personligt meddelande, Sarah Sandin, Läkemedelsverket)

Lagerhållning vid varje infektionsklinik/universitetsklinik

Ett tredje alternativ för att förbättra tillgängligheten till icke-registrerade antibiotika är att varje infektionsklinik alternativt varje infektionsklinik vid universitetssjukhus ansöker om generell licens för dessa läkemedel och lagerhåller en mängd som räcker för behandling till dess ytterligare doser kan levereras, till exempel cirka en veckas behandling för en patient. Jämförelse kan göras med parenteralt artesunat som enligt internationella riktlinjer är förstahandsbehandling vid svår malaria men som inte är registrerat i Sverige. För detta läkemedel har en absolut majoritet, om inte samtliga, infektionskliniker i Sverige generell licens och lagerhåller tillräcklig mängd för åtminstone en behandlingskur för en patient. De fyra antibiotika beskrivna ovan uppfyller kraven för att generell licens ska beviljas då det rör sig om akut behandling och alternativa läkemedel saknas.

Indikations- och doseringsrekommendationer

Oavsett vilken modell som används för att förbättra tillgängligheten till dessa antibiotika kommer det att finnas ett behov av nationella indikations- och doseringsrekommendationer. Även om antalet fall av karbapenemresistenta bakterier

stadigt ökar kommer de närmsta åren varje infektionsklinik endast att behandla ett begränsat antal fall vilket gör det svårt att upprätthålla kunskap om vilket antibiotikum som ska användas i vilken situation och i vilken dos. Antalet publicerade studier avseende användning av dessa antibiotika för behandling av infektioner med multiresistenta bakterier varierar från begränsat till mycket litet men är snabbt ökande varför det finns ett behov av kontinuerlig kunskapsbevakning och frekvent uppdaterade behandlingsriktlinjer.

Ytterligare aspekter

För att den kliniskt verksamme läkaren vid varje fall av infektion med multiresistenta bakterier ska kunna skraddarsy rätt behandling behöver de mikrobiologiska laboratorierna kunna leverera snabba och korrekta resistensbestämningar. För att ovan beskrivna icke-registrerade antibiotika ska kunna komma i kliniskt bruk behöver därför åtminstone de större mikrobiologiska laboratorierna i Sverige både ha kunskap om och utrustning för resistensbestämning mot dessa preparat. Då alla de fyra beskrivna läkemedlen är registrerade i minst två EU-länder finns det utrustning för resistensbestämning relativt lättillgänglig från kommersiella leverantörer inom EU. Däremot måste varje laboratorium tillse att de har rutiner och praktisk erfarenhet i resistensbestämning mot dessa läkemedel.

Förslag

Detta projekt utmynnar i ett antal förslag i beaktande av ovanstående. Det bör påpekas att de endast är förslag från detta projekt och inte nödvändigtvis representerar uppfattningen i hela RAF.

- Av de fyra icke-registrerade antibiotika fosfomycin, mecillinam (i.v.), temocillin och ampicillin/sulbaktam är det fosfomycin som i nuläget skulle utgöra det viktigaste tillskottet i behandlingen av multiresistenta gramnegativa bakterier (10). Tillgängliggörande av fosfomycin bör därför prioriteras.
- Lagerhållning vid infektionsklinikerna, efter godkänd generell licens, bedöms vara det mest effektiva sättet att göra dessa läkemedel tillgängliga. Då varje enskild klinik endast kommer att behandla ett fåtal patienter om året bedöms lagerhållning vid universitetsklinikerna utgöra en rimlig avvägning mellan behovet att sprida läkemedlen över landet och risken att alltför stora mängder läkemedel kommer behöva kasseras på grund av att de ej använts innan sista förbrukningsdatum passerats. Peroralt fosfomycin för behandling av nedre urinvägsinfektion orsakad av multiresistenta bakterier bör dock lagras vid varje infektionsklinik då denna patientkategori är betydligt större. Att försöka göra dessa läkemedel nationellt tillgängliga genom Socialstyrelsens beredskapslager eller genom beredskapslicens förefaller svår genomförbart, framför allt då gällande regelverk inte är anpassat för detta behov.
- Det finns ett behov av fortsatt arbete på nationell nivå. Detta arbete bör syfta till att

- Ta fram behandlingsrekommendationer med indikations- och doseringsförslag vilka sedan uppdateras årligen.
- Ta fram rekommendationer för vilka läkemedel som ska lagerhållas och i vilken mängd.
- Sprida behandlingsrekommendationerna och information om hur läkemedlen görs tillgängliga, både till de infektionskliniker som lagerhåller dem och till övriga infektionskliniker.
- Det fortsatta arbetet på nationell nivå skulle kunna ske i regi av den nyligen instiftade nationella kompetensgruppen (NKG) Strama under SKL.

Referenser

1. Antimicrobial resistance interactive database (EARS-Net) [Internet]. Available from: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx
2. Folkhälsomyndigheten sjukdomsstatistik [Internet]. Available from: <http://www.folkhalsomyndigheten.se/amnesomraden/statistik-och-undersokningar/sjukdomsstatistik/esblcarba/>
3. Monaco M, Giani T, Raffone M, Arena F, Garcia-Fernandez A, Pollini S, et al. Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014. *Euro Surveill.* 2014;19(42).
4. Liscio JL, Mahoney MV, Hirsch EB. Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam: two novel β -lactam/ β -lactamase inhibitor combination agents for the treatment of resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2015 Sep;46(3):266–71.
5. Pulcini C, Bush K, Craig WA, Frimodt-Møller N, Grayson ML, Mouton JW, et al. Forgotten antibiotics: an inventory in Europe, the United States, Canada, and Australia. *Clin Infect Dis.* 2012 Jan 15;54(2):268–74.
6. Adnan S, Paterson DL, Lipman J, Roberts JA. Ampicillin/sulbactam: its potential use in treating infections in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2013 Nov;42(5):384–9.
7. Marrs ECL, Day KM, Perry JD. In vitro activity of mecillinam against Enterobacteriaceae with NDM-1 carbapenemase. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Oct;69(10):2873–5.
8. Livermore DM, Warner M, Mushtaq S, Doumith M, Zhang J, Woodford N. What remains against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae? Evaluation of chloramphenicol, ciprofloxacin, colistin, fosfomycin, minocycline, nitrofurantoin, temocillin and tigecycline. *Int J Antimicrob Agents.* 2011 May;37(5):415–9.

9. Woodford N, Pike R, Meunier D, Loy R, Hill R, Hopkins KL. In vitro activity of temocillin against multidrug-resistant clinical isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. and *Enterobacter* spp., and evaluation of high-level temocillin resistance as a diagnostic marker for OXA-48 carbapenemase. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Feb;69(2):564–7.
10. Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S, Dimopoulos G, Kalogirou M, Katsiari M, et al. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents.* 2014 Jan;43(1):52–9.