

Kasuistik

Ugeskr Læger 2024;186:V09230617. doi: 10.61409/V09230617

Bakteriofager til behandling af pseudomonasinficeret karprotese

Andreas Ronit^{1, 2}, Anders Porskrog¹, Sarah Djebara³, Sigrid Bergmann¹, Jean-Paul Pirnay³, Maia Merabishvili³, Toke S. Barfod^{1, 4}, Kim Thomsen⁵ & Christian T. Brandt^{1, 4}

1) Infektionsmedicin, Sjællands Universitetshospital, Roskilde, 2) Infektionsmedicinsk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Amager og Hvidovre Hospital, 3) Laboratory for Molecular and Cellular Technology, Queen Astrid Military Hospital, Bruxelles, 4) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet, 5) Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Slagelse

Ugeskr Læger 2024;186:V09230617. doi: 10.61409/V09230617

Bakteriofager – eller blot »fager« – er virus, som inficerer bakterier. Fager er naturligt forekommende i miljøet og udgør en vigtig del af det humane mikrobiom. Deres opbygning, funktion og principperne for behandling, dvs. fagterapi, har tidligere været beskrevet i Ugeskrift for Læger [1].

Fagterapi har været kendt siden 1920'erne, men har aldrig for alvor vundet indpas i vestlige lande. Der er flere regulatoriske barrierer i forhold til at udvikle en kommerciel produktion og applicere fagterapi som et reelt behandlingsalternativ, eller i hvert fald supplement, til antibiotika. Der er talrige kliniske eksempler på brug af fagterapi til komplicerede infektioner, men aktuelt eksisterer kun få klinisk randomiserede studier [2]. Vi beskriver her, hvad vi mener, er første danske eksempel på klinisk anvendt fagterapi.

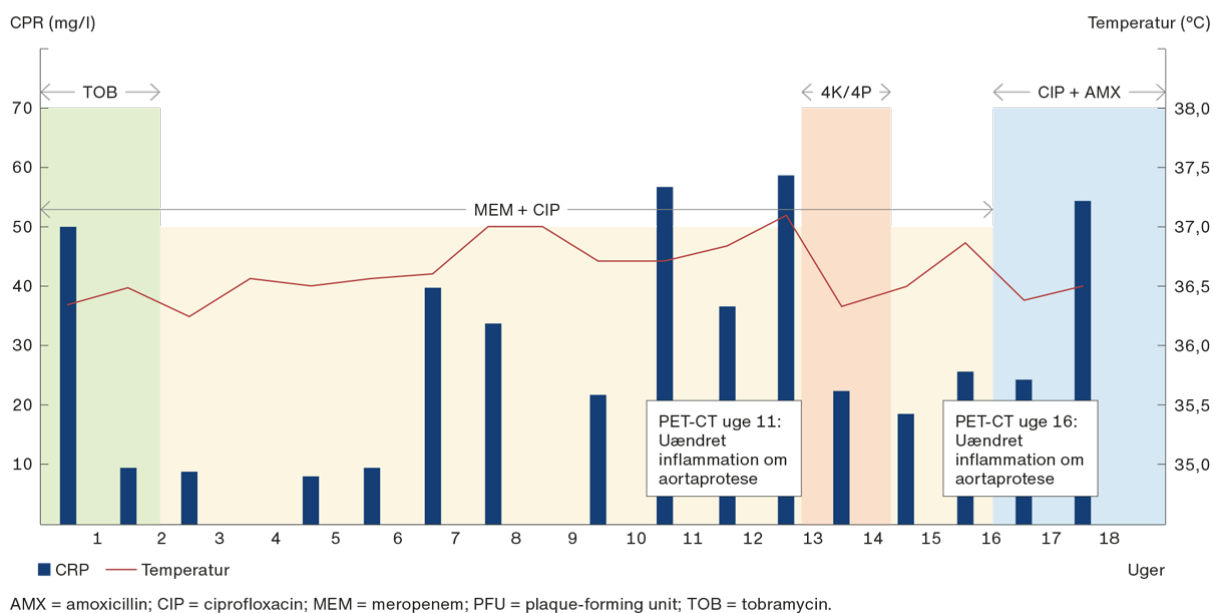
SYGEHISTORIE

En 82-årig velbevaret mand diagnosticeret med type 2-diabetes og hypertension blev i 1984 opereret for et abdominalt aortaaneurisme med en bukseprotese. Han var siden 2020 i supprimerende amoxicillinbehandling grundet *Streptococcus anginosus*-bakteræmi med formodet karproteseinfektion. Han blev i oktober 2022 opereret akut grundet aortaduodenal fistel. En CT viste ansamling omkring bukseprotesen. Der blev lagt endovascular aneurysm repair-stent, som dækkede hullet i aorta indefra. I februar 2023 fandtes forhøjet CRP, og en bloddyrkning var med vækst af *Pseudomonas aeruginosa*. En PET-CT viste kraftigt øget fluorodeoxyglucoseoptagelse langs aortaprotesen, tydende på infektion. Patienten blev behandlet med piperacillin/tazobactam og højdosis ciprofloxacin i seks uger efterfulgt af amoxicillin genoptaget. Få dage senere blev patienten genindlagt med feber og recidiv af *P. aeruginosa*-bakteræmi med to forskellige isolater, hvoraf det ene var resistent for piperacillin/tazobactam og ceftazidim.

Der blev nu planlagt 12 ugers behandling med meropenem og ciprofloxacin og i tillæg givet tobramycin de første to uger. En ny PET-CT efter ti ugers behandling viste uændret inflammation omkring protesen, og CRP var vedvarende forhøjet. Der var mistanke om fortsat infektion af protesen trods langvarige antibiotika, og uden flere karkirurgiske tilbud blev det besluttet i tillæg at behandle med to lytiske *P. aeruginosa*-fager (4P og 4K) fra Queen Astrid Military Hospital, Bruxelles, Belgien. Behandlingen blev givet i.v. over ti dage uden forekomst af bivirkninger. Meropenem og ciprofloxacin blev givet i yderligere to uger efter endt fagterapi, hvorefter amoxicillin blev genoptaget, denne gang sammen med højdosis ciprofloxacin som livslang behandling. Ny PET-CT viste uændret inflammation, og CRP har været fluktuerende (Figur 1). Patienten blev fulgt tæt med hyppige

bloddyrkninger uden fornyet pseudomonasbakteriæmi. Undervejs opstod tiltagende trombotiske komplikationer, og patienten afgik ved døden seks måneder efter fagterapien grundet trombose af aorta på nyrearterieniveau.

FIGUR 1 Kliniske forløb efter påvisning af *Pseudomonas aeruginosa* i blodet for anden gang. CRP-registreringer er baseret på ugtl. gennemsnit. Temperatur er baseret på ugtl. gennemsnit af morgentemperaturer. 4K og 4P er to antipseudomonasbakteriofager givet i.v. (10^7 PFU/ml i 77 ml NaCl) én gang dgl. i ti dage. Dosering og varighed anbefalet fra fagcenter. Alle pseudomonasisolater var fænotypisk nonmukoide.



DISKUSSION

Fagterapi blev givet i håbet om at opnå *P. aeruginosa*-eradikation, så patienten i hvert fald i en periode kunne blive uafhængig af intravenøse antibiotika. Det er grundet parallelle tiltag vanskeligt at afgøre, om fagterapien har haft gavnlig effekt og f.eks. bidraget til at nedbryde biofilm omkring protesen. Det er relevant at nævne, at behandlingen ikke er givet lokalt, som tidligere er gjort [2], at der kan have været tale om en polymikrobiel infektion, samt at behandlingens længde har varieret med længere behandling valgt i nogle centre [3].

Fagterapi i Danmark kræver for nuværende kontakt til et udenlandsk laboratorium [4]. I første omgang skal en højt specialiseret behandlende afdeling afgøre, om konventionelle muligheder er udtømte, og om fagterapi kan være indiceret. Dernæst skal der etableres kontakt til et fagcenter, som i vores tilfælde også foretog vurdering af indikationen. Efterfølgende sendes relevante bakterieisolater med henblik på undersøgelse af følsomhed, dvs. et fagogram. Når en behandlingsplan foreligger, skal der søges enkeltudleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen, inden behandlingen påbegyndes, og sygehusapoteket kontaktes med henblik på fremstilling af det endelige produkt. Der er praktiske hensyn i forhold til transporten af »fagerne« til et dansk sygehus, den endelige fremstilling og administrationsformen, og vi anslår, at hele processen tager minimum en måned. Det er muligt, at fagterapi vil blive mere udbredt herhjemme i takt med stigende forekomst af komplicerede infektioner, herunder infektioner med multiresistente bakterier, og især hos visse patientgrupper såsom dem med cystisk fibrose pågår kliniske studier af fagterapi [5].

Antaget 9. januar 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 22. januar 2024

Interessekonflikter ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Taksigelser Vi takker *An Spiessens*, Queen Astrid Military Hospital, for sparring og praktisk hjælp. Vi takker *Lene Stenbek* og Region Sjælland Sygehusapotek for hjælp til magistrel fremstilling

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V09230617

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Doi [10.61409/V09230617](https://doi.org/10.61409/V09230617)

SUMMARY

Bacteriophages for the treatment of pseudomonas-infected vascular prosthesis

Andreas Ronit, Anders Porskrog, Sarah Djebara, Sigrid Bergmann, Jean-Paul Pirnay, Maia Merabishvili, Toke S. Barfod, Kim Thomsen & Christian T. Brandt

Ugeskr Læger 2024;186:V09230617

We present a case report detailing therapeutic application of two lytic antipseudomonal bacteriophages to treat a chronic relapsing *Pseudomonas aeruginosa* infection of a prosthetic aortic graft. As there are currently no Danish laboratories offering phages for clinical therapy, and this case, to our knowledge represents the first applied phage therapy in Denmark, the practical and regulatory aspects of offering this treatment option in Denmark is briefly reviewed along with the clinical case.

REFERENCER

1. Cold F, Olsen NS, Djurhuus AIM, Hansen LH, Hansen LH. Bakteriofagterapi. Ugeskr Læger 2020;182:V01200041.
2. Uyttebroek S, Chen B, Onsea J et al. Safety and efficacy of phage therapy in difficult-to-treat infections: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2022;22(8):e208-e220.
3. Onallah H, Hazan R, Nir-Paz R, Israeli Phage Therapy Center (IPTC) Study Team. Compassionate use of bacteriophages for failed persistent infections during the first 5 years of the Israeli Phage Therapy Center. Open Forum Infect Dis. 2023;10(5):ofad221.
4. Pirnay JP, Verbeken G, Ceyssens PJ et al. The magistral phage. Viruses. 2018;10(2):64.
5. ClinicalTrials.gov. A phase 1b/2 trial of the safety and microbiological activity of bacteriophage therapy in cystic fibrosis subjects colonized with pseudomonas aeruginosa, 10. mar 2022. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05453578> (27. aug 2023).