

# **Inhalationsbehandling med antibiotika vid pneumoni**

Pontus Naucner

Infektionskliniken, Karolinska  
Sjukhuset

# Upplägg

- HAP/VAP - Agens
- Varför inhalationsbehandling? Vilka antibiotika?
- Klinisk evidens?
- Biverkningar?
- Hur administrera? Dos?
- Vad saknar vi svar på?
- Vilka patienter ska erbjudas inhalationsbehandling?

# Ventilatorassocierad pneumoni (VAP)

- Kumulativ incidens 8-28% hos patienter med mekanisk ventilation
- Mortalitet: 13%
- Viktigt med tidig och korrekt behandling

# 24 VAP studier: Av patogener var 58% gramnegativa bakterier

TABLE 5. ETIOLOGY OF VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA AS DOCUMENTED BY BRONCHOSCOPIC TECHNIQUES IN 24 STUDIES FOR A TOTAL OF 1,689 EPISODES AND 2,490 PATHOGENS

Pathogen	Frequency (%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24.4
<i>Acinetobacter</i> spp.	7.9
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1.7
Enterobacteriaceae*	14.1
<i>Haemophilus</i> spp.	9.8
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>†</sup>	20.4
<i>Streptococcus</i> spp.	8.0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4.1
Coagulase-negative staphylococci	1.4
<i>Neisseria</i> spp.	2.6
Anaerobes	0.9
Fungi	0.9
Others (< 1% each) <sup>‡</sup>	3.8

# Kvantitativa odlingar från skyddad borste eller BAL hos CIVA patienter på Karolinska Sjukhuset, Solna

Table I. Duration of invasive ventilation and hospital care at the time of sampling for all isolates, reported as median and interquartile range.

Pathogen	Isolates, <i>n</i> (%)	Duration of invasive ventilation (days)		Duration of hospital care (days)	
		Median	IQR	Median	IQR
Beta-haemolytic streptococci	6 (1)	0.26	0.01–1.91	1.15	0.38–2.24
Staphylococcus aureus	95 (21)	0.96	1.15–2.24	2.7	1.68–5.36
Streptococcus pneumoniae	41 (9)	1.2	0.45–1.79	1.33	0.78–2.03
Other Gram-negative or Gram-positive bacteria	12 (3)	1.71	0.26–3.7	2.08	1.46–4.79
Haemophilus influenzae	59 (13)	1.94	1.2–2.88	2.12	1.44–3.12
Escherichia coli	58 (13)	2.01	0.45–5.11	4.26	2.18–6.85
Klebsiella spp.	49 (11)	2.1	0.53–5.65	4.83	2.43–10.94
Miscellaneous Enterobacteriaceae <sup>a</sup>	67 (16)	2.55	0.39–5.76	4.4	2.27–13.32
Acinetobacter spp.	9 (2)	2.86	0.24–5.9	4.25	1.61–5.90
Pseudomonas aeruginosa	30 (7)	3.79	1.09–10.48	5.29	2.85–18.66
Stenotrophomonas maltophilia	17 (3)	5.73	2.7–15.72	11.09	5.75–34.35
All isolates	443 (100)	2.01	0.72–4.20	3.08	1.71–7.20

IQR, interquartile range.

<sup>a</sup>Miscellaneous Enterobacteriaceae includes: Enterobacter spp. (*n* = 31), Serratia marcescens (*n* = 16), Citrobacter spp. (*n* = 10), Proteus mirabilis (*n* = 6), Morganella morganii (*n* = 2), Pantoea agglomerans (*n* = 1), Hafnia alvei (*n* = 1).

# Varför inhalationsbehandling?

- *Behandla infektionsfokus – minska systemiska effekter*
  - I studier av experimentell pneumoni på grisar ger inhalation av amikacin och kolistin ökad lungkoncentration med låga systemiska effekter jämfört med iv administrering (Luyt et al. Expert Rev. Anti Infect Ther 2013, Rouby et al. Anesthesiology 2012 )
  - Höga alveolära koncentrationer i alveoler och låga koncentrationer i blod efter inhalation amikacin hos patienter med VAP (Chastre et al. Clin Inf Dis 2010)
- Ökad resistens: *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*
- Antibiotika
  - Kolistin
  - Aminoglykosider

# Kolistin (Polymyxin E)

- Polypeptidantibiotika
- Aktivitet mot flesta Enterobacteriaceae (ej Proteae och Serratia) och Pseudomonas aeruginosa och Acinetobacter species
- Kolistimetatnatrium omvandlas *in vivo* till sin bas
- Leder till att cellväggen sönderfaller genom påverkan av Magnesium och Calcium i LPS
- Resistensutveckling sker genom LPS modifikation

# Sökstrategi Pubmed

- ("Administration, Inhalation"[Mesh] OR "Administration, Inhalation"[All Fields] OR "Nebulizers and Vaporizers"[Mesh] OR "Intubation, Intratracheal"[Mesh]) AND ("Anti-Bacterial Agents"[All Fields] OR "Anti-Bacterial Agents"[Mesh]) AND ("pneumonia"[All Fields] OR "pneumonia"[Mesh])
- 280 träffar där abstract gicks igenom enligt PICO
- Endast engelska artiklar
- 42 artiklar
  - 8 observationsstudier
  - 3 RCT
- Enligt GRADE
  - SBU:s formulär för observationsstudier och randomiserade studier



- [file:///localhost/Users/pontus/Documents/INFEKTIONSKLINIKEN/RAF/2013 inhaled antibiotics/Evidence Grade.xlsx](file:///localhost/Users/pontus/Documents/INFEKTIONSKLINIKEN/RAF/2013%20inhaled%20antibiotics/Evidence%20Grade.xlsx)

# Evidens för inhalationsbehandling för pneumoni?

- Problem med studier av inhalationsbehandling med antibiotika hos patienter med VAP
  - Saknas bra RCTs
  - Små studier
  - Stor variation mellan studier
    - Antibiotika och dos
    - Population/Agens
    - Hur utfall mäts (klinisk förbättring, objektivitet?)

# Evidens

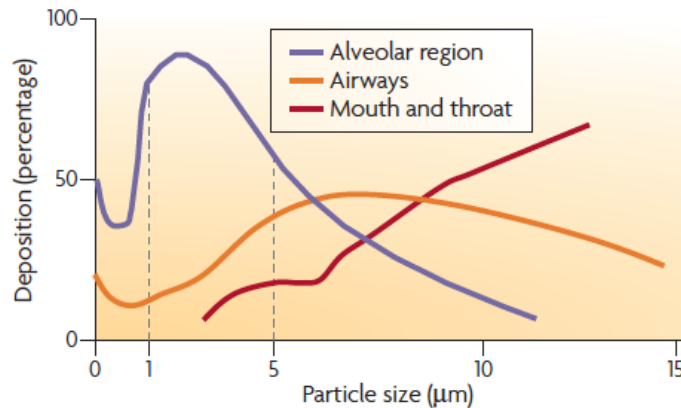
- GRADE: ++ (Begränsad)
- Svårt att jämföra studier då olika populationer (agens), jämförande behandling, olika dos och ofta små studier.
- Kan endast rekommenderas om andra mer beprövade behandlingsalternativ saknas eller är kontraindicerade.

# Biverkningar av inhalationsantibiotika

- Även om låga serumkoncentration uppmäts bör patienter monitoreras för nefrotoxicitet.
- Finns flera rapporter om bronkospasm vilket gör att inhalationsbehandling med antibiotika måste avbrytas.
- Obstruktion av respiratoriskt filter har rapporterats i åtminstone 3 patienter där en patient fick hjärtstopp.
- Fallrapport av neurotoxicitet av kolistin

# Hur ska inhalationsantibiotika administreras vid VAP/HAP?

- Med nebulisator (ex. ultraljudsnebulisator) som ger partiklar 1-5  $\mu\text{m}$

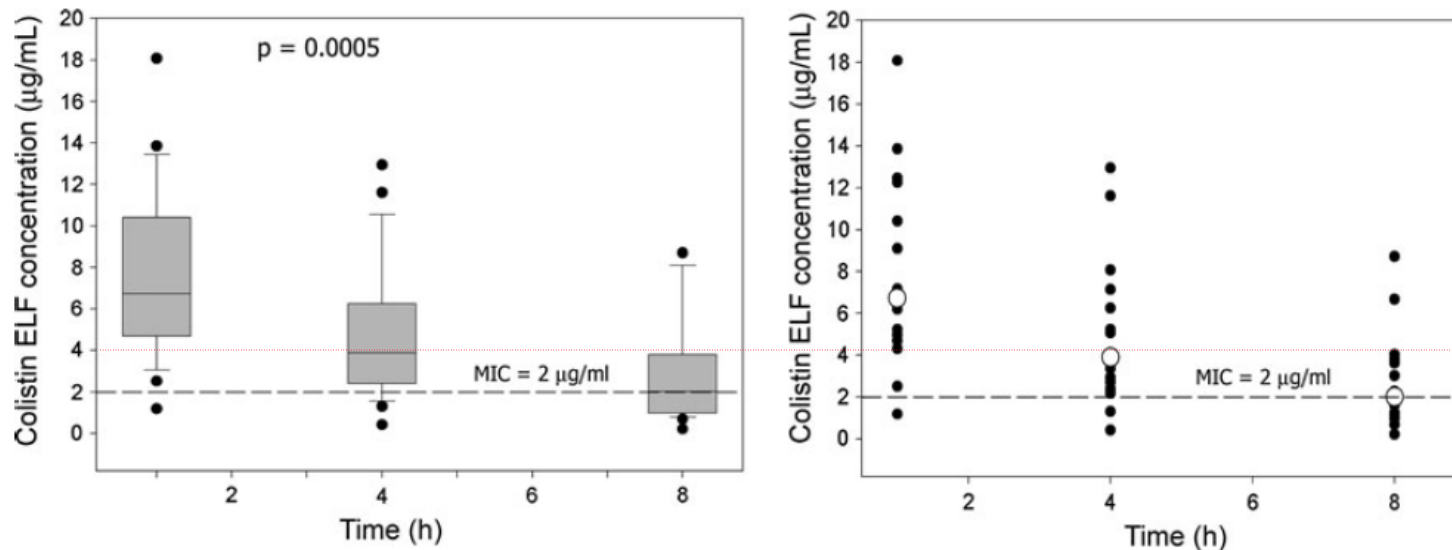


- Ventilatorinställningar som ger laminärt flöde
  - Konstant inspiratoriskt flöde
  - Låg minutventilation
  - Låg andningsfrekvens
  - Inspiratorisk/expiratoriskratio 50%

# Dosering kolistin

- Fass (indikation: kolonisation och infektioner i lungorna med känsliga *P. aeruginosa* hos patienter med CF): 1-2 milj IE x 2-3
- Athanassa Int Care Med 2012
  - Studie på 20 patienter med ventilatorassocierad tracheobronkit orsakad av gramnegativ bakterie där koncentration testades på “epithelial lining fluid” (ELF)
  - 1 milj IE (80mg) x 3

Koncentration i ELF efter 1, 4 och 8 h.  
 Otillräckligt med 1 milj IE? Stor variabilitet.  
 => Bör dosera 4-6 miljoner IE/dygn (Luyt et al. Expert Rev. Anti Infect Ther 2013)

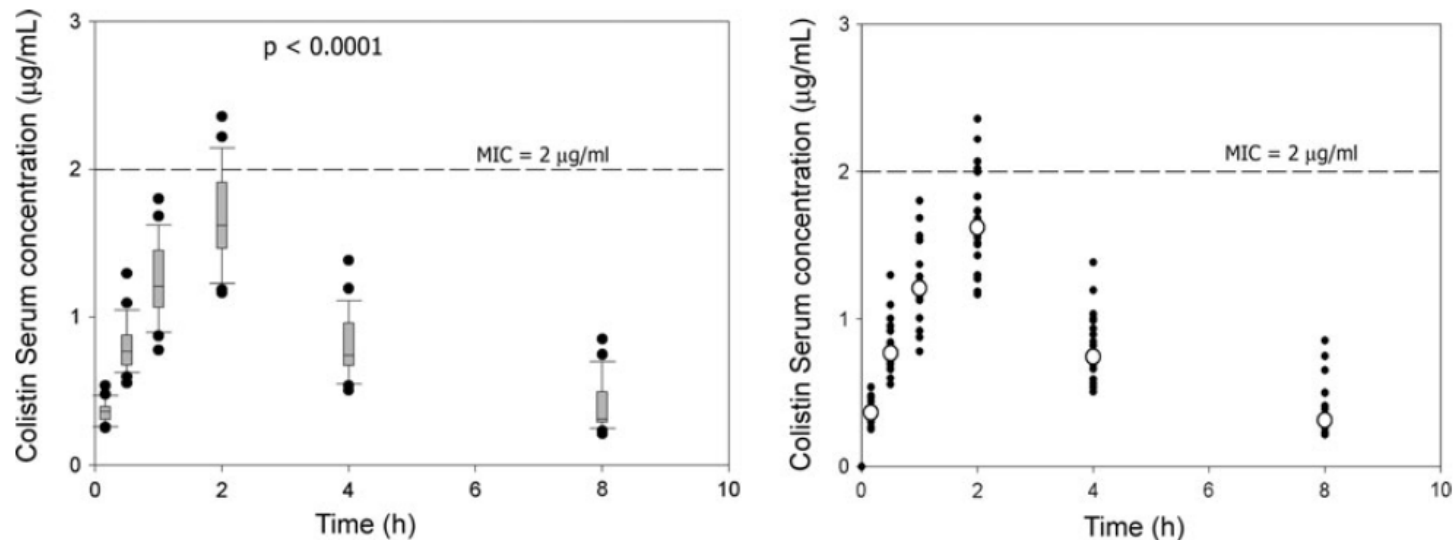


**Fig. 1** Colistin concentrations in ELF at 1, 4 and 8 h after administration of 80 mg of nebulized CMS. *Left panel* shows medians and 25–75 % IQRs; *right panel* shows individual values. *Dashed lines* represent MIC of colistin for *A. baumannii* and *K. pneumoniae* according to EUCAST susceptibility breakpoints.

Variation among median concentrations at the different time points was significant ( $P = 0.0005$ ); the median colistin concentration at 1 h was significantly higher than the concentration at 8 h ( $P < 0.001$ , Dunn's multiple comparisons post hoc test)

EUCAST breakpoints: Enterobacteriaceae och Acinetobacter 2, Pseudomonas 4

# Serumkoncentrationer låga. Ej behandla VAP med bakteriemi med inhalationsbehandling?



**Fig. 2** Colistin concentrations in serum at 0.16, 0.5, 1, 2, 4 and 8 h after administration of 80 mg of nebulized CMS. *Left panel* shows medians and 25–75 % IQRs; *right panel* shows individual values. *Dashed lines* represent MIC of colistin for *A. baumannii* and *K. pneumoniae* according to EUCAST susceptibility breakpoints.

Variation among median concentrations at the different time points was significant ( $P < 0.0001$ ); the median concentration at 2 h was significantly higher than the concentrations at other time points ( $P < 0.001$ , Dunn's multiple comparisons post hoc test)

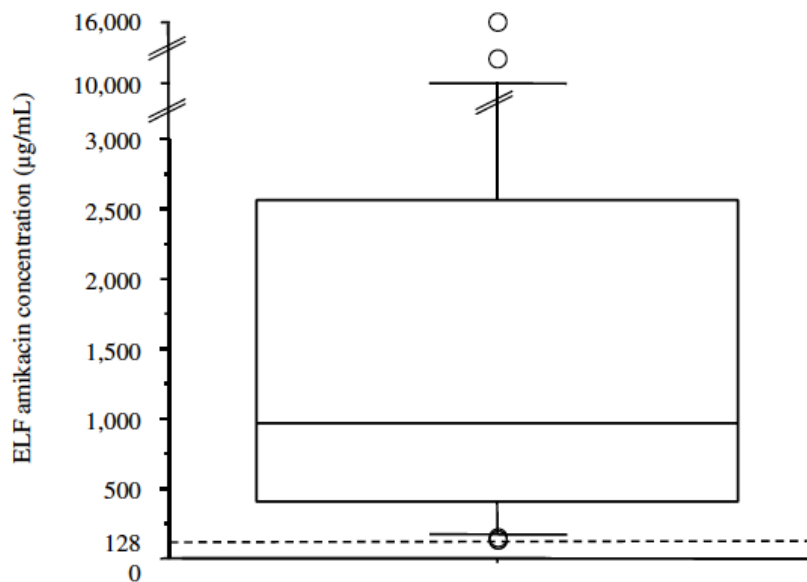


# Dosering Aminoglykosid

- Fass: Tobramycin 300 mg x 2 vilket också är en dos som ofta rapporteras i studier (Luyt et al. Expert Rev. Anti Infect Ther 2013)
- Luyt et al. Crit Care 2009
  - Inhalation Amikacin 400 mg x 2 till 20 patienter med gramnegativ VAP
  - Amikacin konc 30 min efter administration dag 3 i ELF och serum

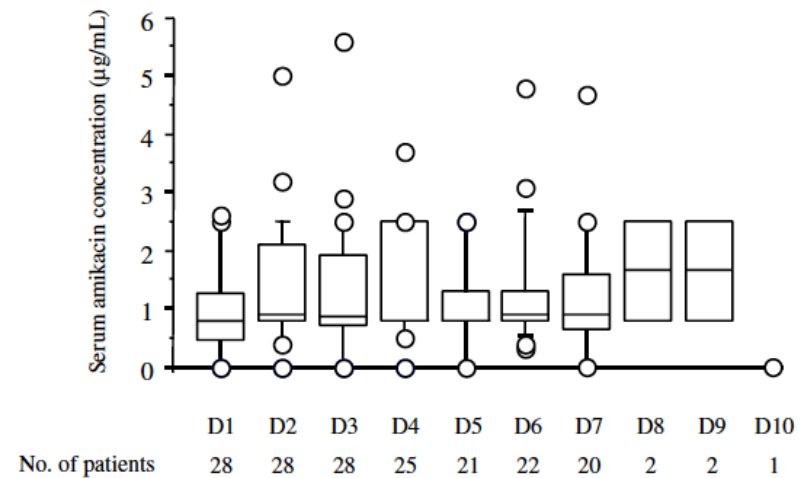
# Amikacin: Höga ELF koncentrationer och serumkoncentrationer under nivå för njurtoxicitet

Figure 3



Day 3 amikacin concentration in the alveolar epithelial lining fluid (ELF) of the 28 assessable patients. The dotted line corresponds to 128 µg/mL, which is 10-fold the critical 90% minimum inhibitory concentration (MIC<sub>90</sub>) for *Pseudomonas aeruginosa*. T-bars represent the 10th and 90th percentiles; the horizontal line in the box is the median; the lower and upper limits of the box represent the 25th and 75th percentiles, respectively. Circles represent outliers.

Figure 5



Serum amikacin trough concentrations during the study from day 1 (D1) to D10 with the corresponding number of patients. T-bars represent the 10th and 90th percentiles; the horizontal line in the box is the median; the lower and upper limits of the box represent the 25th and 75th percentiles, respectively. Circles represent outliers.

# Vad saknar vi svar på?

- Klinisk effekt
  - RCTs
    - Inhaled Amikacin Solution BAY41-6551 as Adjunctive Therapy in the Treatment of Gram-Negative Pneumonia (INHALE 1) .
    - Aerosolized Amikacin and Fosfomycin in Mechanically Ventilated Patients With Gram-negative Pneumonia (IASIS).
    - Nebulized Colistin for Hospital-Acquired Pneumonia (NCT00920270).
- Optimering av dos? PK/PD?
- När ska inhalationsbehandling startas?
  - Inoculum effect (In vitro data på *P. aeruginosa* Bulitta JAC 2010)?

# Vilka VAP patienter ska behandlas med inhalationsantibiotika?

- “At present, antibiotic aerosolization can be recommended only for treatment of patients with multidrug-resistant VAP, for which effective intravenously administered antibiotics are not available.” (Chastre et al. Clin Inf Dis 2010)
- “Thus, the authors can only recommend aerosolized colistin in patients with multidrug-resistant GNB VAP, for which there are no other therapeutic alternatives, or in the case of documented clinical or microbiological failure.” (Luyt et al. Expert Rev. Anti Infect Ther 2013)
- Indikation i Sverige: “Rescue therapy”
  - Patienter med njursvikt
  - Patients som inte svarat på annan terapi
  - Vad tycker ni? Synpunkter? RAFs rekommendation?
    - Publicera i Läkartidningen
    - Ta med något om behandling av KPC-producerande K. Pneumoniae (Åsa Melhus)