

# Användning av förlängd och kontinuerlig antibiotikainfusion på IVA

Sammanställning av enkätundersökning

Tove Gustafsson

ST-läkare

Infektionskliniken Danderyds sjukhus

RAF-praktikant 2019–2020

## Bakgrund

Det finns idag varierande resultat i litteraturen avseende fördelarna med användning av förlängd och kontinuerlig infusion av betalaktamantibiotika till svårt sjuka patienter. Dessa administrationssätt används alltmer på IVA-enheter internationellt (1, 2, 3). Vi vet att de även används på svenska IVA-enheter, men det är okänt hur vanligt det är. Det finns i dagsläget inga nationella riktlinjer eller rekommendationer för om och när förlängd/kontinuerlig antibiotikainfusion bör användas.

Betalaktamerna cefotaxim, piperacillin/tazobactam och meropenem är på grund av brett spektrum och låg toxicitet oerhört viktiga i infektionsbehandling, men en ökande resistens mot dessa medel är ett växande problem. En ökad förekomst av betalaktamaser (ESBL) hos gramnegativa bakterier gör att infektioner av dessa bakterier blir alltmer svårbehandlade.

Hos kritiskt sjuka patienter förändras farmakokinetiken för betalaktamantibiotika. En viktig orsak till förändrad kinetik hos dessa patienter är ökad distributionsvolym relaterat till ökat kapillärläckage och samtidig tillförsel av stora volymer intravenös vätska. Eftersom betalaktamantibiotika huvudsakligen utsöndras via njurarna spelar också förändrad njurfunktion roll. Svårt sjuka patienter kan drabbas av akut njursvikt, med sänkt kreatininclearance som följd, alternativt hyperfiltration som förekommer t.ex. hos patienter med septisk chock eller efter multitrauma. Hyperfiltration resulterar i förhöjt kreatininclearance och ökad eliminationshastighet för t.ex. vissa antibiotika (1). Sammantaget betyder det att dessa patienter har ökad risk för både för låga koncentrationer (behandlingssvikt) och för höga koncentrationer (toxicitet) av antibiotika.

Effekten av behandling med betalaktamantibiotika är beroende av hur stor andel av tiden den fria koncentrationen av antibiotika ligger över MIC-värdet ( $fT_{>MIC}$ ) för den aktuella bakterien. För svårt sjuka patienter finns, på grund av den förändrade kinetiken, en ökad risk för underbehandling (för låg  $fT_{>MIC}$ ) med standarddosering. Det kan ha betydelse framförallt om de är infekterade med patogener med högre MIC-värden. Alternativa behandlingsstrategier kan behövas för att nå farmakokinetik (PK)/ farmakodynamik (PD)-målet. Att ge antibiotika via förlängd eller kontinuerlig infusion är ett sätt att förlänga tiden över MIC ( $T_{>MIC}$ ).

Målet för  $fT_{>MIC}$  för respektive betalaktamantibiotikum baseras framförallt på data från djurstudier med relativt känsliga bakteriestammar (1).  $fT_{>MIC}$  tar inte hänsyn till hur koncentrationen av aktuellt antibiotikum är i infektionshärden utan beskriver antibiotikakoncentrationen i blodet. Hos en lindrigt sjuk patient med lättåtkomlig infektion (t.ex. urinvägsinfektion) kan det räcka med 50%  $fT_{>MIC}$  men hos en svårt sjuk patient med svåråtkomligt infektionsfokus behöver målet kanske vara 100%  $fT_{>MIC}$  (1). Man kan därför inte säga att de generella målen för  $fT_{>MIC}$  är applicerbara på alla patienter utan sannolikt behövs en individuell bedömning. I en studie från 2010 undersökte Roberts et al. (4) koncentrationen av betalaktamantibiotika på ineliggande patienter på en IVA-enhet två gånger i veckan under 11 månader. Man gjorde dosjustering om resultatet låg under 4-5xMIC eller över 10xMIC. Doserna justerades hos 175 patienter (74,2%) och i hälften av fallen krävdes dosökning. Detta talar för att de standarddoser och administrationssätt vi använder

idag antagligen behöver justeras utifrån varje patients individuella situation och att standardoser för vissa patienter kan innebära suboptimal behandling. Användning av koncentrationsmätningar och dosjusteringar utifrån resultat, s.k. therapeutic drug monitoring (TDM)-guided dosing, blir allt vanligare (2).

I en studie från 2015 gjorde Abdul-Aziz et al. (3) en "post hoc" analys av en kohort med kritiskt sjuka patienter på IVA-enheter i tio olika länder. Man visade att de patienter som fick förlängd eller kontinuerlig infusion av piperacillin/tazobactam eller meropenem generellt nådde PK/PD-målen i större utsträckning än de som fick behandling via bolusinjektioner/infusioner. Resultatet var dock endast signifikant för PK/PD-målet  $100\% fT_{>MIC}$ . Däremot var det kliniska utfallet relativt lika för de som fått förlängd/kontinuerlig infusion och för de som fått intermittent bolusinfusion. Endast för subgrupperna med luftvägsfokus eller med SOFA score  $\geq 9$  fann man en statistiskt signifikant bättre 30-dagars överlevnad vid förlängd eller kontinuerlig infusion. De olika patientgrupperna i studien var dock relativt små.

I en större randomiserad, dubbelblindad och placebokontrollerad multicenterstudie med 432 IVA-vårdade patienter med svår sepsis jämförde Dulhunty et al. (5) kontinuerlig infusion och intermittent bolusinfusion. Man fann inte någon signifikant skillnad för de kliniska utfallsmåtten antal IVA-fria dagar dag 28, 90-dagarsöverlevnad, klinisk utläkning 14 dagar efter avslutad antibiotikabehandling, antal dagar utan organsvikt dag 14 eller duration av bakteremi mellan de två grupperna. Lee et al. (6) visade dock i en översiktsartikel och metaanalys från 2017 förbättrad klinisk utläkning vid kontinuerlig infusion jämfört med bolusinfusion/injektion till svårt sjuka patienter med luftvägsinfektioner. De fann ingen signifikant skillnad i mortalitet.

Flera äldre metaanalyser har visat positiv effekt avseende PK/PD-mål men har misslyckats med att visa kliniska fördelar med förlängd/kontinuerlig infusion av betalaktamantibiotika. Abdul-Aziz et al. (2) föreslår i en översiktsartikel från 2020 att det kan bero på att flera studier inkluderat lindrigt sjuka patienter trots att de som kan förväntas gynnas mest av förlängd/kontinuerlig infusion är de svårast sjuka patienterna. I de kliniska studier där man har lyckats isolera patogener med låga MIC-värden för de använda betalaktamantibiotika har man ofta inte kunnat påvisa någon signifikant klinisk skillnad mellan förlängd/kontinuerlig infusion och bolusinfusion. Detta skulle kunna förklaras av att det framförallt är vid höga MIC-värden som standarddos via bolusinfusion kan ge otillräcklig  $fT_{>MIC}$  och förlängd/kontinuerlig infusion då är fördelaktigt p.g.a. att det ger längre  $fT_{>MIC}$ . (2)

Sammantaget är det både från farmakokinetiska modeller och kliniska studier tydligt att samma dygnsdos administrerad via förlängd eller kontinuerlig infusion medför längre  $fT_{>MIC}$  i blod jämfört med bolusinfusion. Det saknas däremot entydiga bevis för att detta förbättrar överlevnad eller klinisk utläkning. En eventuell behandlingsvinst med de här administrationssätten kan framförallt förväntas hos svårt sjuka patienter med infektioner orsakade av mer svårbehandlade bakterier, d.v.s. bakterier med högre MIC-värden.

## Syfte

Referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF) planerar att publicera ett kunskapsunderlag kring behandling med förlängd och kontinuerlig antibiotikainfusion. Inför detta behövs information om hur praxis ser ut i svensk intensivvård idag. Vi beslutade därför att skicka ut en webenkät om förlängd och kontinuerlig infusion av betalaktamantibiotika som ofta används vid allvarliga infektioner på sjukhus (meropenem, piperacillin/tazobactam och cefotaxim) till svenska IVA-enheter. Vi frågade bl.a. om hur ofta dessa administrationsätt används, vilket syftet är och vem som oftast beslutar om antibiotikaval och administrationsätt. En kompletterande del av enkäten handlade om hur ofta IVA-enheterna har tillgång till infektionskonsult och om de använder sig av koncentrationsmätningar liksom svarstiden för dessa.

## Sammanfattning resultat

Enkäten skickades till 78 av 82 IVA-enheter i Sverige under februari-mars 2020. Femtiofem IVA-enheter svarade vilket ger en svarsfrekvens på 71%. Svaren kommer från olika typer av IVA-enheter men en övervägande del är länsdelssjukhus och länssjukhus. Svarsfrekvenserna uppdelade på sjukhustyp är 69% för länsdelssjukhus, 82% för länssjukhus, 75% för universitetssjukhus och 56% för special-IVA (barn-, thorax-, neuro-, brännskade-IVA och ECMO).

Arton enheter (33%) har angivit att de minst någon gång har använt förlängd (menas här  $\geq 3$  timmar) och/eller kontinuerlig infusion av meropenem, piperacillin/tazobactam och/eller cefotaxim. Endast nio enheter (16%) har angivit att de använder förlängd och/eller kontinuerlig infusion av ovanstående antibiotika oftare än 10% av dostillfällena. En övervägande del av de enheter som använder förlängd/kontinuerlig infusion är länssjukhus och de flesta har tillgång till infektionskonsult som kommer dagligen, oavsett vardag eller helgdag.

Av de svarande enheterna har universitetssjukhusens IVA-enheter störst andel (56%) som använder eller har använt förlängd och/eller kontinuerlig infusion minst någon gång. De är dock få varför resultaten får betraktas som osäkra. Special-IVA och länssjukhus har ungefär samma andel (40% respektive 44%) medan en mindre del av länsdelssjukhusen (6%) någon gång har använt förlängd och/eller kontinuerlig infusion.

Det är få av IVA-enheterna som har svarat att det vanligaste administrationsättet för respektive betalaktamantibiotikum är via förlängd infusion. Vid närmare genomgång av dessa svar verkar dessutom några felaktiga, eftersom de på annan fråga svarat att de använder förlängd infusion vid färre än 30% av dostillfällena.

Utöver ovan nämnda betalaktamantibiotika har 10 IVA-enheter (18%) använt förlängd och/eller kontinuerlig infusion åtminstone någon gång vid administrering av vancomycin, erytromycin och/eller aminoglykosid.

En majoritet (94%) har svarat att dygnsdosen blir densamma vid förlängd/kontinuerlig infusion som om antibiotikumet skulle ha givits via bolusinjektioner/-infusioner. Tolv av 17

(70%) har svarat att ett syfte med dessa administrationssätt är att förbättra den antibakteriella effekten. Fem av 17 (29%) har svarat att ett syfte är att minska risken för biverkningar. Tio av 15 (67%) har svarat att de använder dessa administrationssätt lika ofta vid empirisk behandling som vid känt bakteriellt agens.

Arton av de svarande IVA-enheterna (33%) har någon gång beställt koncentrationsmätning av meropenem. För piperacillin/tazobactam är motsvarande siffra 13 (24%) och för cefotaxim åtta (17%). Tre enheter (5%) uppger att de ofta beställer koncentrationsmätning av meropenem. För piperacillin/tazobactam och cefotaxim är motsvarande resultat 2 enheter (4%) respektive 0 enheter. Elva av 27 enheter (41%) uppger att de oftast får svar på koncentrationsmätningar efter 24 till 48 timmar. Nio av 27 (33%) får oftast svar inom 24 timmar och sju av 27 (26%) får vanligen svar efter 48 timmar. Av de sju universitetssjukhus som svarat på frågan har alla angivit att de får svar inom 48 timmar.

En majoritet av IVA-enheterna (45%) har tillgång till infektionskonsult som kommer dagligen oavsett vardag eller helgdag. Endast två enheter (båda vid länsdelssjukhus) har svarat att de aldrig har infektionskonsult som kommer utan att de behöver ringa efter dem. Vid länsdelssjukhusen har en majoritet (61%) av IVA-enheterna infektionskonsult en dag per vecka och vid länssjukhusen har 94% infektionskonsult alla dagar i veckan, även helger. För IVA-enheterna på universitetssjukhusen är det mer jämnt fördelat mellan infektionskonsult alla dagar (45%), flera dagar per vecka (33%) och alla vardagar (22%). Även för special-IVA är svaren varierande; flera dagar per vecka (40%), alla dagar (20%), alla vardagar (20%) och en dag per vecka (20%).

På frågan om vem som oftast bestämmer vilket antibiotikum en patient ska behandlas med har 35 av 55 enheter (64%) svarat infektionsläkare. Nio enheter (16%) uppger att det vanligen är IVA-läkare som bestämmer antibiotikum. Övriga 11 enheter har svarat IVA-och/eller infektionsläkare samt i enstaka fall medicin-, barnläkare, kirurg eller neurokirurg. Av länssjukhusen har 78% svarat att infektionsläkare oftast beslutar vilket antibiotikum som ska användas. För länsdelssjukhusen är motsvarande siffra 44%, för universitetssjukhusen 67% och för special-IVA 70%.

Avseende vem som beslutar om valet av administrationssätt har en majoritet av svarande enheter angivit att det oftast är IVA-läkare som beslutar att använda bolusinjektioner (31 av 48, 65%) medan en lägre andel (17 av 48, 35%) har angivit infektionsläkare. När förlängd infusion används har 12 av 16 (75%) angivit att IVA-läkare oftast tar beslutet och fyra av 16 (25%) har angivit att infektionsläkare oftast bestämmer. Motsvarande siffror gäller för kontinuerlig infusion.

Den viktigaste faktorn bakom beslutet att använda förlängd eller kontinuerlig infusion är relativt jämnt fördelat mellan svaren "hur svårt sjuk patienten är" (fyra av 17), dessa administrationssätt "används som standard" (fyra av 17) och "agens och/eller MIC-värde" (tre av 17). Två av 17 har svarat att typen av infektionsfokus är den viktigaste faktorn och en av 17 anger att njurfunktionen är den viktigaste faktorn bakom beslutet. Övriga tre enheter har svarat annan ospecificerad orsak.

## Slutsatser

Huvudsyftet med enkätundersökningen var att ta reda på i hur stor omfattning förlängd och kontinuerlig infusion av de vanligaste betalaktamantibiotika används på IVA-enheter i Sverige idag. Sammanfattningsvis verkar förlängd och kontinuerlig infusion av betalaktamantibiotika användas i relativt liten omfattning. En tredjedel av de svarande enheterna har någon gång använt förlängd/kontinuerlig infusion av de betalaktamantibiotika vi frågat om. Hälften av dessa uppger att de använder dessa administrationssätt oftare än vid 10% av dostillfällena. Mycket få enheter uppger att förlängd/kontinuerlig infusion är det vanligaste administrationssättet. Endast en liten andel av IVA-enheter vid länsdelssjukhusen har använt förlängd/kontinuerlig infusion någon gång.

Av de IVA-enheter som använder sig av förlängd/kontinuerlig infusion har de flesta daglig infektionskonsult, även under helger. Trots detta verkar IVA-läkare besluta om förlängd och kontinuerlig infusion i större utsträckning (75%) än infektionsläkare (25%). Val av antibiotika görs dock oftast av infektionsläkare. Frekvensen av rutinmässig infektionskonsultation är överlag varierande. Det är anmärkningsvärt att daglig konsultation är rutinen hos färre än hälften av IVA-enheter vid universitetssjukhus och av special IVA-enheter.

En tredjedel av de svarande enheterna anger att de gör koncentrationsbestämningar av betalaktamantibiotika ibland.

Vår enkätstudie har en bra svarsfrekvens motsvarande 71%. Det är en styrka att svaren fördelas relativt jämnt mellan de olika typerna av sjukhus och special-IVA, även om det är en viss överrepresentation av länssjukhus och viss underrepresentation av special-IVA. En svaghet med undersökningen är risken för felaktiga och ofullständiga svar eftersom vissa av svaren inte överensstämmer fullt ut. Detta gäller framförallt bedömningen av hur ofta förlängd och/eller kontinuerlig infusion används. Enkätsvaren är sannolikt inte grundade på dokumentation hos de svarande IVA-enheter utan på uppskattningar gjorda av svarande läkare.

## Referenser

- 1 Osthoff M, et al. Prolonged administration of  $\beta$ -lactam antibiotics – a comprehensive review and critical appraisal. *Swiss Med Wkly*. 2016;146:w14368
- 2 Abdul-Aziz MH, et al. Prolonged infusion of beta-lactam antibiotics for Gram-negative infections: rationale and evidence base. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33:000-000.
- 3 Abdul-Aziz MH, et al. Is prolonged infusion of piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients associated with improved pharmacokinetic/pharmacodynamic and patient outcomes? An observation from the Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients (DALI) cohort. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:196-207.

- 4 Roberts JA, et al. Therapeutic drug monitoring of  $\beta$ -lactams in critically ill patients: proof of concept. *International journal of antimicrobial agents*. 2010;36:332-9.
- 5 Dulhunty JM, et al. A multicenter randomized trial of continuous versus intermittent  $\beta$ -lactam infusion in severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(11):1298-305.
- 6 Lee YR, et al. Continuous infusion versus intermittent bolus of beta-lactams in critically ill patients with respiratory infections: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2018;43:155-70.