

Från falldiskussioner 25 oktober på
Högberga gård (utan patientfall)
Mia Furebring

Antibiotika

intermittent behandling, förlängd/kontinuerlig infusion?

- Förlängd infusion 3-4 h – betalaktam pga hållbarhet
- Kontinuerlig infusion betalaktam
- Kontinuerlig infusion: vancomycin
 - Viktigt med laddningsdos 20-30 mg/kg (IVA: 30 mg/kg, enligt Taccone alltid oavsett njurfunktion)
 - Mål
 - $AUC/MIC > 400$
 - Koncentration 20-25 mg/l

Studier med intermittent vs kontinuerlig infusion på IVA

BLING I (Dulhunty CID 2013)

- Fas 2, totalt 60 patienter
- Meropenem, piperacillin/tazobactam och ticarcillin/clavulansyra
- 30 min eller kontinuerlig infusion
- “Clinical cure”: kontinuerlig bättre
- Mortalitet: kontinuerlig trend till lägre men för liten studie

Studier med intermitterent vs kontinuerlig infusion på IVA

BLING II (Dulhunty AJRRCM 2015)

- 25 centra
- 432 patienter med svår sepsis
- piperacillin-tazobactam, ticarcillin-clavulanate eller meropenem som kontinuerlig eller 30 min infusion

BLING II (Dulhunty AJRRCM 2015)

- Meropenem $1 \text{ g} / 100 \text{ ml} = 0.01 \text{ g/ml}$ $1 \text{ g} / 20 \text{ ml} = 0.05 \text{ g/ml}$
- Piperacillin-tazobactam $13.5 \text{ g} / 250 \text{ ml} = 0.05 \text{ g/ml}$
 $4.5 \text{ g} / 20 \text{ ml} = 0.23 \text{ g/ml}$
- Ticarcillin-clavulanate $12.4 \text{ g} / 250 \text{ ml} = 0.05 \text{ g/ml}$ $3.1 \text{ g} / 20 \text{ ml} = 0.16 \text{ g/ml}$
- Behandlingstid 3,2 (kont) respektive 3,7 dagar (interm) med studieläkemedlet

BLING II (Dulhunty AJRRCM 2015)

- Ingen skillnad i:
 - IVA-fria dagar
 - Organsviktsfria dagar
 - Clinical cure (52,4% resp 49,5%)
 - Bakterietid (0 dagar)
 - Mortalitet dag 90 (25,7,3% resp 27,5%)
- Dock få gramnegativa infektioner (endast 19% påvisad etiologi) (29 respektive 31 patienter hade gramneg etiologi)
- Ca 25% patienter CRRT → utsläckt effekt av kontinuerlig infusion?

Studier med intermittent vs kontinuerlig infusion på IVA

BLISS (Abdul-Aziz ICM)

- Fas 2b i Malaysia, 2 centra, 140 patienter *utan* CRRT
- Piperacillin/tazobactam, cefepim och meropenem
- 69% (kont) och 80% (interm) påvisad etiologi, betydligt fler gramnegativa infektioner än BLING II
- Kontinuerlig infusion →
 - Higher clinical cure 56% mot 34%
 - Fler ventilatorfria dagar
 - Tid>MIC signifikant bättre
- Ej skillnad i mortalitet dag 14 eller 30 (dock för få patienter)

Studier med intermitterent vs kontinuerlig infusion på IVA

BLING III

- Planeras 2017/2018 – 2020
- Multicenter
- 4200 patienter
- Mortalitet endpoint

Hur ska vi göra i väntan på BLING III?

- Förlängd eller kontinuerlig infusion vid svårbehandlade gramnegativa infektioner där infektionsfokus inte är abscesser eller andra djupa kompartment?
 - Meropenem
 - Piperacillin/tazobactam
- Kontinuerlig infusion vancomycin
 - Svårbehandlade infektioner på IVA??
 - ECMO (används på KS och i Uppsala)

Kolistin till barn

ur infektionsklinikens PM (T Tängdén)

- Data som stöder dosering för barn är mycket begränsade.
- 75 000 till 150 000 IE/kg/dygn uppdelat på 3 doser rekommenderas av Läkemedelsverket till barn < 40 kg men är troligen i underkant (*sannolikt kan 200 000-300 000 IE/kg och d, Mias kommentar*)
- Till barn > 40 kg kan vuxendos ges.
- Det finns inga rekommendationer för laddningsdoser till barn men överväg att ge en dygnsdos i analogi med doseringen till vuxna åtminstone till akut sjuka patienter.

Annan behandling med kolistin

Intrathekal behandling

- 125 000 IE

Inhalationsbehandling

- 1-2 miljoner IE x 3
- Iv Tadim kan användas i nebulisator
- Alltid i kombination med iv beh
- Rekommenderas i IDSA's guidelines för VAP med multiresistenta gramnegativer och vid terapivikt på given behandling av annan gramneg VAP

Behandling av stenotrophomonas

Trimetoprim-sulfamethozazole

- USA 96% känsliga, Europa 98% känsliga
- Ökande andel resistens in vitro hos ffa CF patienter
- 15 mg/kg av trimetoprim

Levofloxacin

- 75-84% känsliga
- Andra handspreparat, möjligen i komb med TMP-SMX hos svårt sjuk patient?

Behandling av stenotrophomonas

Andra preparat som kan vara tänkbara?

- Tigecyclin i högre dos?
- Ceftazidime men hög andel är R
- Kolistin – mycket varierande in vitro aktivitet

UptoDate

- TMP-SMX så mycket bättre så om R levofloxacin och R ceftazidime: rekommenderar snabb desensibilisering...

Dosering av TMP-SMX vid IHD?

RAF's dokument " Dosrekommendationer för antimikrobiella läkemedel vid njur- ersättningsbehandling (dialys)

<http://www.sls.se/Global/RAF/Dokument/Kunskap/Dosrekommendationer%20för%20antimikrobiella%20läkemedel%20vid%20dialys%202.pdf>

- Vid infektion med *Pneumocystis jiroveci* eller *Stenotrophomonas maltophilia* första dygnet 15 mg/kg/d (avseende trimetoprim) delat på 3 doser, därefter 5.0-7.5 mg/kg/d (avseende trimetoprim) x 1 efter dialys.
- Föreslår koncentrationsbestämning, rekommenderat dalvärde sulfa 500-600 mikromol/L.
- Underlaget för dosförslaget är mycket begränsat.

Ska dialyskatetern bytas?

IDSA guidelines 2009 (Mermel)

- For hemodialysis CRBSI due to other pathogens (e.g., gram-negative bacilli other than *Pseudomonas* species or coagulase-negative staphylococci), a patient can initiate empirical intravenous antibiotic therapy without immediate catheter removal.
- If the symptoms persist or if there is evidence of a metastatic infection, the catheter should be removed (B-II).
- If the symptoms that prompted initiation of antibiotic therapy (fever, chills, hemodynamic instability, or altered mental status) resolve within 2–3 days and there is no metastatic infection, then the infected catheter can be exchanged over a guidewire for a new, long-term hemodialysis catheter (B-II).

Ska dialyskatetern bytas?

IDSA guidelines 2009 (Mermel)

- Alternatively, for patients for whom catheter removal is not indicated (i.e., those with resolution of symptoms and bacteremia within 2–3 days after initiation of systemic antibiotics and an absence of metastatic infection), the catheter can be retained, and an antibiotic lock can be used as adjunctive therapy after each dialysis session for 10–14 days (B-II).
- Final concentrations of antibiotic lock solutions used for the treatment of catheter-related bloodstream infection:
 - Ceftazidime, 0.5 mg/mL
 - Ciprofloxacin, 0.2 mg/mL