Rekommendation om förlängd/kontinuerlig infusion av betalaktamantibiotika på IVA

Sammanfattade rekommendationer:

- Betalaktamantibiotika till intensivvårdade patienter med sepsis eller septisk chock bör i första hand ges som kontinuerlig eller, i andra hand, som förlängd infusion.
- Kontinuerlig / förlängd infusion kan även övervägas till sepsispatienter inom intermediärvård.
- Patienter med akut bakteriell meningit ges betalaktamantibiotika i intermittent dosering enligt SILF:s vårdprogram för bakteriella CNS-infektioner.
- Rutinmässig koncentrationsbestämning av antibiotika (TDM) rekommenderas inte.

Betalaktamantibiotika har en tidsberoende baktericid effekt, vilket innebär att den fria (ej proteinbundna) antibiotikakoncentrationen bör ligga över MIC-värdet (minsta hämmande koncentration) för den aktuella bakterien (fT>MIC) under en större del av dygnet hos IVA-vårdade patienter med sepsis (Abdul-Aziz 2024; Hong 2023; Guilhaumou 2019).

Den nyligen publicerade BLING III-studien, en randomiserad oblindad multicenterstudie med över 7 000 sepsispatienter under intensivvård, visade ingen signifikant skillnad i 90-dagars mortalitet mellan kontinuerlig och intermittent infusion av piperacillin-tazobaktam eller meropenem (24,9 % för kontinuerlig infusion jämfört med 26,8 % för intermittent infusion, OR 0.91 (95% CI 0.81- 1.01, p = 0.08)) (Dulhunty 2024). Patienter som randomiserades till kontinuerlig infusion uppnådde dock klinisk utläkning (sekundärt utfallsmått) i högre utsträckning (55,7 % jämfört med 50 % i den intermittenta gruppen, absolut skillnad 5,7% (95% CI 2,4-9,1), p <0,001). Klinisk utläkning definierades i studien som avslutad antibiotikabehandling inom 14 dagar utan återinsättande av antibiotika för samma infektion inom 48 timmar.

Tidigare meta-analyser som jämfört kontinuerlig eller förlängd infusion (3 eller 4 timmar) med intermittent infusion (5–30 minuter) har visat varierande resultat. En ny, större, meta-analys som inkluderade BLING III-studien och omfattar 18 kliniska prövningar med över 9 000 patienter fann dock en relativ minskning av risk för död med 14 procentenheter vid 90 dagar (RR 0,86, 95 % CI 0,72–0,98) med kontinuerlig/förlängd infusion jämfört med intermittent infusion. Antalet patienter som behövde behandlas med kontinuerlig/förlängd infusion för att förhindra ett dödsfall var 26 (Abdul-Aziz 2024).

Det saknas studier som direkt jämför effekten av förlängd infusion med kontinuerlig infusion av betalaktamantibiotika. Baserat på ett teoretiskt resonemang kring tiden över MIC kan dock effekten antas vara väsentligen likvärdig mellan dessa administrationssätt, eftersom båda metoderna är utformade för att optimera tiden över MIC. Evidensläget för förlängd infusion är emellertid svagare än för kontinuerlig infusion. Endast en mindre studie med 136 patienter, inkluderad i metaanalysen, undersökte effekten av förlängd infusion (över 4 timmar) jämfört med intermittent infusion. Denna begränsade evidens försvårar möjligheten att dra definitiva

slutsatser om effektiviteten av förlängd infusion. Utifrån tillgänglig evidens rekommenderar vi därför kontinuerlig infusion som förstahandsval till vuxna patienter med sepsis och septisk chock på IVA, men förlängd (3 eller 4 timmar) infusion kan övervägas när praktiska omständigheter gör det mer lämpligt (imipenem-cilastatin, som har mycket kort hållbarhet, utgör ett undantag och bör ges som infusion under högst två timmar).
Vid kontinuerlig infusion ska alltid en laddningsdos ges före start. Vid förlängd infusion rekommenderas också att en laddningsdos ges, men här är det vetenskapliga underlaget begränsat (Hong 2023).
Dessa administrationssätt kan även övervägas till patienter som vårdas inom intermediärvård.
Våra rekommendationer överensstämmer med Surviving Sepsis Campaign som föreslår förlängd eller kontinuerlig infusion av betalaktamantibiotika framför intermittent korttidsinfusion (Evans 2021).

Exklusion av särskilda patientgrupper

I ovan nämnda studier ingick endast ett fåtal patienter med akut bakteriell meningit (ABM) och det samlade materialet kan inte ge svar på frågan om lämpligheten att skifta till förlängd eller kontinuerlig infusion för denna patientgrupp. Hänsyn måste tas till att blod-hjärnbarriären medför speciella PK/PD-förhållanden i likvor och hjärnvävnad. Höga toppkoncentrationer i plasma kan härvid vara avgörande för adekvata koncentrationer i CNS och det finns risk för subterapeutiska antibiotikanivåer vid kontinuerlig eller förlängd antibiotikainfusion, särskilt när blodhjärnbarriären till följd av betametason- eller dexametasonbehandling snabbt blir mindre permeabel. I samråd med programgruppen för bakteriella CNS-infektioner rekommenderar vi att man vid ABM tills vidare fortsätter att administrera betalaktamantibiotika intermittent.

Farmakologisk övervakning

Internationellt rekommenderas TDM (therapeutic drug monitoring), med kontroll av serum-koncentrationer av antibiotika. De flesta sjukhus i Sverige saknar dock tillgång till koncentrationsbestämning av betalaktamantibiotika med svar samma dag, samtidigt som nyttan med detta är osäker. Vi bedömer därför att TDM inte kan rekommenderas generellt, men att det lämpar sig för fall där risken för inadekvata koncentrationer är hög, till exempel vid avvikande kroppsstorlek eller svårbehandlade bakterier med höga MIC-värden.

Referenser

Abdul-Aziz MH, Hammond NE, Brett SJ, et al. Prolonged vs Intermittent Infusions of β-Lactam Antibiotics in Adults With Sepsis or Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. Jama 2024;332:638-648

Dulhunty JM, Brett SJ, De Waele JJ, et al. Continuous vs Intermittent β-Lactam Antibiotic Infusions in Critically Ill Patients With Sepsis: The BLING III Randomized Clinical Trial. Jama 2024;332:629-637

Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Crit Care Med 2021;49:e1063-e1143

Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). Crit Care 2019;23:104

Hong LT, Downes KJ, FakhriRavari A, et al. International consensus recommendations for the use of prolonged-infusion beta-lactam antibiotics: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Cystic Fibrosis Foundation, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Infectious Diseases Society of America, Society of Critical Care Medicine, and Society of Infectious Diseases Pharmacists. Pharmacotherapy 2023;43:740-777