

Betalaktamantibiotika och frågan om dosregim vid svår infektion

Förlängd infusion teoretiskt tilltalande – ännu saknas evidens för klinisk nytta

GUNILLA LEANDER, specialläkare, infektionskliniken, Blekingesjukhuset, Karlskrona
gunilla.leander@gmail.com
ERIK ELIASSON, professor, överläkare, avdelningen för klinisk farmakologi, institutionen för laboratoriemedicin, Karolinska institutet; Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge
HÅKAN HANBERGER, professor, överläkare, avdelningen för in-

fektionsmedicin, institutionen för klinisk och experimentell medicin, Linköpings universitet
CHRISTIAN G GISKE, docent, överläkare, Klinisk mikrobiologi, Karolinska universitetssjukhuset, Solna; de tre sistnämnda representanter för Referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF); Gunilla Leander tidigare RAF-praktikant

Mortaliteten vid svår progredierande sepsis och septisk chock är mycket hög, 20–46 procent [1], och det kan vara helt livsavgörande att välja rätt antibiotikabehandling, framför allt under de första kritiska dygna [2, 3]. Optimal antibiotikabehandling för den enskilda patienten innebär att välja både rätt antibiotika och rätt dosregim så att den antibakteriella effekten blir den bästa möjliga i relation till biverkningsrisken.

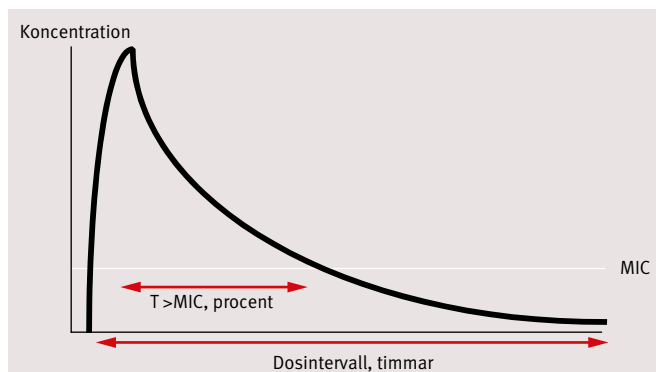
Kännetecknande för betalaktamgruppen av antibiotika är att den bakterieavdödande effekten beror på hur lång tid (T) den fria antibiotikakoncentrationen i blodet överstiger den minsta hämmande koncentrationen (minimal inhibitory concentration, MIC) för den aktuella bakterien (T > MIC) [4–7] (Figur 1). Hos en patient med normalt immunförsvar har föreslagits att T > MIC bör vara minst 50 procent för optimal behandlingseffekt av penicilliner och cefalosporiner, liksom 40 procent med karbapenemer [8]. Immunsupprimerade och/eller kritiskt sjuka patienter kan behöva längre tid över MIC för att uppnå optimal avdödning [9].

Eftersom betalaktamer har kort halveringstid i blodet (de flesta 0,5–2 timmar) [9] krävs dosering flera gånger per dygn för att uppnå tillräckligt lång T > MIC och tillräcklig bakterieavdödande effekt [3]. Vid svår sepsis är farmakokinetiken förändrad och svåröversäglig under sjukdomsförloppet. Betalaktamer är vattenlösliga och uppvisar en betydligt större distributionsvolym vid svår sepsis och septisk chock. Eliminationen av betalaktamantibiotika är också beroende av njurfunktionen, och inom intensivvården ser man inte sällan hyperfiltration av läkemedel [10]. Således finns risk för suboptimala betalaktamkoncentrationer och underbehandling av patienter med septisk chock [10, 11] om inte doseringen individanpassas.

Hur man bäst optimerar betalaktamdoser vid svår sepsis har studerats och diskuteras sedan många år. Intensivvårdskrävande patienter med hög mortalitet i sepsis är en heterogen och svårstuderad grupp. Teoretiskt sett är det tilltalande att öka T > MIC, dvs tiden med högre betalaktamkoncentration i blodet, genom att dosera tätare än vad som nu görs i klinisk praxis. Detta kan göras genom antingen 1) tätare bolusdoser, 2) förlängd infusion (>3 timmar per dos) eller 3) kontinuerlig infusion dygnet runt. »Förlängd infusion« används fortsatt i artikeln som samlingsbegrepp för olika varianter av förlängd infusion och kontinuerlig infusion.

Litteraturgenomgång

Vi avsåg att studera evidens i litteraturen för huruvida för-



Figur 1. Antibiotikakoncentration efter bolusinjektion. MIC = minsta hämmande koncentration, den lägsta antibiotikakoncentration som hämmar bakterietillväxt. T > MIC = procentuell andel av doseringsintervall där serumkoncentrationen överstiger bakteriens MIC.

längd infusion av betalaktamantibiotika förbättrar överlevnaden och/eller den kliniska utläkningen hos sjukhusvårdade vuxna med akuta svåra infektioner jämfört med intermittent bolusdosering, som i dag är svensk behandlingstradition.

Relevanta studier identifierades genom sökningar i databaserna Medline (1950 till september 2014) och EMBASE (1966 till september 2014). Sökord innefattade »betalactams« (inkluderande »penicillins«, »cephalosporins«, »carbapenems«) kombinerade med »administration«, »bolus«, »continuous infusion«, »intermittent«, »extended«. Inklusionskriterier var randomiserade, kontrollerade studier som jämförde kontinuerlig eller förlängd infusion av betalaktamantibiotika med bolusdosering av samma antibiotika vid behandling av vuxna med svåra infektioner som kräver sjukhusvård. Studierna skulle rapportera utfallen mortalitet och/eller klinisk utläkning/klinisk förbättring. Även relevanta observationella studier med samma frågeställning analyserades.

Från alla inkluderade studier extraherades information

■ SAMMANFATTAT

Betalaktamantibiotika är förstahandsmedel vid svår sepsis/septisk chock.

Djurstudier visar att den fria antibiotikakoncentrationen i blodet bör överstiga den koncentration som krävs för att hämma bakterietillväxt (MIC) under minst 50 procent av dygnet för maximal effekt av betalaktamantibiotika. **Infusion av betalaktamer** under flera timmar eller kontinuerlig infusion kan teoretiskt öka tiden över MIC jämfört med dagens standardadministration av bolusdoser.

Enligt denna litteraturgenomgång saknas evidens för säker

skillnad i klinisk effekt mellan kontinuerlig infusion, förlängd infusion eller standardbolusdos av betalaktamantibiotika. Inkluderade studier är mycket heterogena avseende bl a patienturval, infektionsfokus, bakteriella agens och doseringsregimer. **I avvaktan på** resultat från nya studier bör patienter med svår sepsis, framför allt vid septisk chock, ges höga och täta intermittenta betalaktamdoser alternativt förlängd infusion i syfte att nå fri antibiotikakoncentration i blodet, som överstiger MIC under minst halva dosintervall.

KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

TABELL I. Sammanställning av randomiserade studier. FI = förlängd infusion. HAP = sjukhusförvärd pneumoni. PK-PD = farmakokinetisk-farmakodynamisk studie med mätning av antibiotikakonzentration i blod. VAP = ventilatorassocierad pneumoni.

Referens, år, land	Diagnos	Antibiotika	Antal patienter, bolus/FI	Klinisk förbättring/ utläkning, %, bolus/FI	Mortalitet, %, bolus/FI	IVA-vård	Kommentar
Angus et al [12] 2000 Thailand	Gramnegativ sepsis (melioidos)	Ceftazidim	11/10	Anges ej	81,8/30	Anges ej	Låginkomstpopulation i norra Thailand. Sämre tillgång till sjukvård. Studien med den högsta mortaliteten
Bodey et al [13] 1979 USA	Neutropeni med pneumoni, septikemi, UVI och/eller annat fokus	Cefamandol	162/167	56,5/64,8	Anges ej	Nej	33 år gammal studie. Enda med enbart patienter med neutropeni. Antibiotika som inte används i dag
Buck et al [14] 2005 Tyskland	Blandade svåra infektioner: kolangit, HAP, oklar feber hos riskpatienter	Piperacillin-tazobaktam	12/12	66,6/66,6	Anges ej	Nej	PK-PD. Inga odlingsfynd redovisas
Chytra et al [15] 2012 Tjeckien	Blandade svåra infektioner: 50 % luftväg, 20 % buk + övriga	Meropenem	120/120	75/83	Anges ej	Ja	Ingår ej i metaanalyserna. Visar signifikant bättre bakteriologisk utläkning med FI men ej kliniskt signifikant bättre
Georges et al [16] 2005 Frankrike	Trauma med gramnegativa infektioner: HAP eller bakteremi	Cefepim	23/24	56,5/52	13/12	Ja	PK-PD. Påvisar signifikant högre T > MIC för FI men ingen skillnad i kliniskt resultat
Hanes et al [17] 2000 USA	Trauma hos unga med gramnegativ HAP	Ceftazidim	14/17	71/56	Anges ej	Ja	PK-PD + odlingsfynd. 60 % H influenzae med låga MIC-värden gav 100 % T > MIC
Lagast et al [19] 1983 Belgien	Cancer med gramnegativ bakteremi, olika fokus	Cefoperazon	25/20	80/70	16/25	Anges ej	29 år gammal studie. Ej signifikant skillnad bolus/FI
Lau et al [20] 2006 USA	Bukinfektion, akut operation	Piperacillin-tazobaktam	86/81	80/75	0,7/2,3	Ja	Multicenterstudie. Mätte kliniskt utfall. Generellt låga APACHE-poäng ¹ . Medianvårdtid 7 dagar
Lubasch et al [21] 2003 Tyskland	Exacerbation av kronisk bronkit	Ceftazidim	40/41	90/90,2	Anges ej	Anges ej	PK-PD. Relativt låga MIC-värden. Likvärdiga resultat men med lägre dygnsdos med FI
Nicolau et al [22] 2001 USA	10 % HAP, 90 % VAP	Ceftazidim	18/17	33,3/41,2	11,1/11,8	Ja	PK-PD. Likvärdiga resultat i grupperna men lägre antibiotikados i gruppen med FI
Rafati et al [24] 2006 Iran	Blandat; 45 % luftväg	Piperacillin-tazobaktam	20/20	Anges ej	30/25	Ja	PK-PD. APACHE-poäng ¹ användes för utvärdering. Höga MIC. Högre T > MIC i gruppen med FI
Roberts et al [25] 2007 Australien	Luftvägsinfektioner, inga pseudomonas	Ceftriaxon	28/29	82/86	0/10,3	Ja	Mätte klinisk och bakteriologisk utläkning. Ingen skillnad mellan grupperna
Sakka et al [26] 2007 Tyskland	Kirurg-IVA-patienter med VAP	Imipenem	10/10	Anges ej	20/10	Ja	PK-PD. Högre APACHE-poäng ¹ . Likvärdiga, höga T > MIC i båda grupperna
van Zanten et al [27] 2006 Holland	KOL-exacerbation, inga pseudomonas	Cefotaxim	43/40	93/92,5	Anges ej	Anges ej	PK-PD. Längre T > MIC i gruppen med FI; ingen skillnad i klinisk utläkning
Dulhunty et al [29] 2010–2011 Hongkong och Australien	Svår sepsis med organpåverkan	Piperacillin-tazobaktam Meropenem Tikarcillin-klavulansyra	30/30	70/43 (P=0,037)	20/10 (P=0,47)	Ja	Klinisk utläkning var högre i gruppen med kontinuerlig infusion

¹ APACHE mäter risk för död hos IVA-patienter. Högre poäng = högre risk.

KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

TABELL II. Sammanställning av icke-randomiserade studier. FI = förlängd infusion. PK-PD = farmakokinetisk-farmakodynamisk studie med mätning av antibiotikakoncentration i blod.

Referens, år, land	Studie-design	Diagnos	Antibiotika	Antal patienter, bolus/FI	Klinisk förbättring/ utläkning, %, bolus/FI	Mortalitet, %, bolus/FI	IVA-vård	Kommentar
Breilh et al [31] 2001 Frankrike	Prospektiv, singelcenter	Bukinfektion med peritonit, alla opererades. Inga pseudomonasinfektioner	Ertapenem	10/10	100/100	0/0	Anges ej	PK-PD. Båda grupper T > MIC 100 %. Mätte uttryckligen fri antibiotikakoncentration
Grant et al [32] 2002 USA	Prospektiv, singelcenter	Buk, luftväg, hud, mjukdelar, övrigt	Piperacillin-tazobaktam	51/47	82/94; P=0,081	Anges ej	Anges ej	Blandad studiepopulation. Mätte antibiotikakoncentration endast i FI-gruppen
Lodise et al [33] 2007 USA	Retrospektiv kohortstudie. Administrationsätt byttes för alla patienter från bolus till FI. Mätte resultat 2 år före och efter bytet. Singelcenter	Enbart pseudo-monasinfektioner, 50 % VAP, resten urinvägar, hud, mjukdelar mm	Piperacillin-tazobaktam	92/102	Anges ej	14-dagarsmortalitet 15,2/8; P=0,17	Blandat	Intressant studiedesign. Byte av administrationsätt baserat helt på teoretisk farmakodynamisk överlägsenhet. Ingen skillnad mellan grupperna. Vid APACHE ¹ >17 (svårt sjuka) signifikant fördel för FI. Vårdtid: bolus 22,5 dagar, FI 18 dagar; P=0,09
Lorente et al [34] 2006 Spanien	Retrospektiv kohortstudie, singelcenter	Gramnegativ VAP, varav 31 % pseudomonas	Meropenem	47/42	60/90,5; P<0,001	Anges ej	Ja	Relativt likvärdiga grupper. Signifikant bättre utläkning med FI
Lorente et al [35] 2007 Spanien	Retrospektiv kohortstudie, singelcenter	Gramnegativ VAP	Ceftazidim	65/56; P<0,001	52/89	Anges ej	Ja	Relativt likvärdiga grupper vid inklusion. Signifikant bättre utläkning med FI
Lorente et al [36] 2009 Spanien	Retrospektiv kohortstudie, singelcenter	Gramnegativ VAP, varav 12 % pseudomonas	Piperacillin-tazobaktam	46/37	56,5/89; P<0,001	30,0/21	Ja	Relativt likvärdiga grupper vid inklusion. Signifikant bättre utläkning med FI
Patel et al [37] 2009 USA	Retrospektiv kohortstudie, liknande studieupplägg som Lodise. Dubbelcenter	Gramnegativa infektioner, olika fokus, 20 % pseudomonas	Piperacillin-tazobaktam	59/70	Anges ej	30-dagarsmortalitet 8,5/5,7; P=0,54	Anges ej	Ingen skillnad i resultat mellan grupperna. Korta vårdtider generellt. Låg APACHE-poäng ¹ . Relativt höga MIC

¹ APACHE mäter risk för död hos IVA-patienter. Högre poäng = högre risk.

om mortalitet och klinisk utläkning/förbättring, patienter, antibiotika, administrationsätt och doser, infektionsfokus/diagnos, hur svårt sjuka patienterna var (enligt t ex APACHE, ett protokoll som värderar risk för död hos IVA-patienter [12]), IVA-vård eller inte, biverkningsfrekvens, bakterier och MIC-värden, T > MIC och samtidig användning av andra antibiotika.

Randomiserade studier

Totalt fann vi 17 randomiserade studier (Tabell I) [13-29], varav 15 också ingick i två metaanalyser av randomiserade studier med samma frågeställning som ovan, från åren 2009 och 2011 [30, 31]. Metaanalysen från 2011 inkluderade även en studie med två olika karbapenemer i varsin studiearm [32], vilket försvårar tolkningen av resultaten, eftersom man inte har jämfört samma antibiotikum. 13 av studierna gällde kontinuerlig infusion och tre förlängd infusion jämfört med bolusdosering. Utöver dessa 17 randomiserade studier bedömdes sju

icke-randomiserade studier [33-39] uppfylla inklusionskriterierna för vår analys.

Doseringsregimerna varierade mycket i studierna, bl a huruvida laddningsdos användes eller inte, liksom beträffande total dygnsdos, där de flesta studier gav lägre dygnsdoser i armen med förlängd infusion. Alla studier utom tre publicerades på 2000-talet. Antalet patienter i studierna varierade stort, mellan 20 och 329, och åtta studier inkluderade totalt färre än 50 patienter. Koncentrationsbestämning av antibiotika i plasma/serum hade utförts i tolv av de randomiserade studierna [13, 15-18, 20, 22, 24, 25, 27-29], och MIC-bestämning var gjord i elva studier [13, 16-18, 21-23, 25, 27-29].

De randomiserade studierna var mycket heterogena, t ex avseende infektionsfokus. Fyra gällde patienter med sjukhusförvärd pneumoni inklusive ventilatorassocierad pneumoni [18, 23, 26, 27], en gällde individer som opererats för akut bukinfektion [21], en gällde patienter med neutropeni [14], två gällde patienter med KOL-exacerbationer [22, 28] och övriga

»Behandlingsresultaten med förlängd infusion och bolusdosering har varit likvärdiga, likaså biverkningsfrekvensen.«

inkluderade patienter som vårdats för blandade infektioner. Patienter som vårdas på intensivvårdsavdelning, som denna litteraturöversikt avsåg att studera, utgör mindre än hälften av analysmaterialet. Nio studier gällde cefalosporiner, fyra piperacillin-tazobaktam och tre karbapenemer.

Två randomiserade studier har tillkommit sedan metaanalysen 2011 [16, 29]. En studie med totalt 240 IVA-patienter behandlade med meropenem visade ingen skillnad i klinisk utläkning, däremot förbättrad bakteriologisk utläkning vid behandling med kontinuerlig infusion [16].

I den senast publicerade randomiserade studien inkluderades 60 patienter, varav 30 patienter fick kontinuerlig infusion av piperacillin-tazobaktam, meropenem eller tikarcillin-klavulansyra och 30 patienter fick intermitternt bolusinjektion av samma preparat [29]. Plasmakoncentrationen av antibiotika före nästa dos var högre än MIC hos 82 procent av patienterna (18/22) i gruppen med kontinuerlig infusion jämfört med 29 procent (6/21) i gruppen med intermitternt dosering ($P=0,001$). Klinisk utläkning var högre i gruppen med kontinuerlig infusion (70 procent vs 43 procent, $P=0,037$), men antalet intensivvårdsfria dagar (19,5 dagar vs 17 dagar, $P=0,14$) skiljde inte signifikant mellan grupperna. Överlevnad till utskrivning från sjukhus var 90 procent vid kontinuerlig infusion jämfört med 80 procent vid intermitternt dosering ($P=0,47$).

För närvarande pågår en randomiserad kontrollerad multicenterstudie (BLING II) som jämför kontinuerlig infusion med standardbolusdos av betalaktamantibiotika hos 420 intensivvårdspatienter med svår sepsis [40]. Resultatet av studien är ännu inte klart, men BLING-studiegruppen planerar redan en global studie (BLING III) med >3 000 patienter för att få större statistisk styrka [Jeffrey Lipman, Brisbane (Australien), pers medd; 2014]. Enligt BLING-gruppen finns i nuläget inte evidens för att det föreligger skillnad i klinisk effekt mellan kontinuerlig infusion, förlängd infusion eller standarddosering med bolusdoser av betalaktamantibiotika [Jeffrey Lipman, Brisbane (Australien), pers medd; 2014].

Enligt de två metaanalyserna, som alltså baseras på randomiserade men ändå mycket heterogena studier, var förlängd infusion av betalaktamer inte associerad med minskad mortalitet jämfört med bolusdosering (Tamma et al [30]: $n=982$; riskkvot 0,92; 95 procents konfidensintervall [KI] 0,61–1,37; Roberts et al [31]: $n=541$; oddskvot 1,00; 95 procents KI 0,48–2,06). Inte heller sågs någon skillnad i klinisk utläkning (Tamma et al: $n=1380$; riskkvot 1,00; 95 procents KI 0,94–1,06; Roberts et al: $n=755$; oddskvot 1,04; 95 procents KI 0,74–1,46). Ingen skillnad i biverkningsfrekvens påvisades mellan grupperna.

Icke-randomiserade studier

De sju icke-randomiserade studierna visar delvis motstridiga resultat (Tabell II). Signifikant bättre klinisk utläkning med förlängd infusion sågs hos patienter med ventilatorassocierad pneumoni i tre retrospektiva studier. Dessa tre studier, med totalt 293 patienter, var dock genomförda vid samma intensivvårdsklinik, vilket gör det svårare att generalisera resultaten [36–38].

I en retrospektiv kohortstudie av 194 pseudomonasinfekterade patienter behandlade med piperacillin-tazobaktam sågs ingen påverkan på mortalitet eller antal dagar på sjukhus vid förlängd infusion [35]. I en subgruppsanalys av de svårast sju-

ka patienterna (enligt APACHE) noterades förvisso lägre mortalitet vid förlängd infusion, men denna stratifiering av materialet utifrån APACHE-poäng gjordes retrospektivt, vilket kan minska relevansen av fyndet.

Ingen skillnad i 30-dagarsmortalitet eller antal dagar på sjukhus sågs i en retrospektiv studie av 129 patienter med gramnegativa infektioner behandlade med förlängd eller korttidsinfusion av piperacillin-tazobaktam [39]. Två prospektiva singelcenterstudier [33, 34] visade likvärdiga resultat för bolus och förlängd infusion.

I en metaanalys av mestadels icke-randomiserade studier jämfördes förlängd infusion med korttidsinfusion av piperacillin-tazobaktam respektive karbapenem [41]. I analysen av mortalitet inkluderades 12 studier, och det förelåg lägre mortalitet för förlängd infusion med piperacillin-tazobaktam men inte för karbapenemer. Statistiskt signifikant lägre mortalitet (riskkvot 0,59; 95 procents KI 0,41–0,83) sågs även när resultat från studierna av piperacillin-tazobaktam och karbapenem vägdes ihop. Man kunde däremot inte se någon statistisk signifikant skillnad avseende klinisk utläkning.

Likvärdiga behandlingsresultat

Randomiserade kliniska studier har hittills inte kunnat visa förbättrad överlevnad eller utläkning vid administration av betalaktamer med förlängd infusion. Behandlingsresultaten med förlängd infusion och bolusdosering har varit likvärdiga, likaså biverkningsfrekvensen. Det bör dock poängteras att de publicerade studierna är mycket heterogena med avseende på antal patienter, underliggande sjukdomar, infektionslokal och allvarlighetsgrad samt val av preparat.

Den grupp där man kan misstänka underbehandling med dagens bolusdosering är patienter med septisk chock på grund av förändrad distributionsvolym och påverkan på renal filtrationskapacitet. Litteraturöversikten visar att dessa patienter inte har studerats tillräckligt för att säkra slutsatser ska kunna dras. Endast i ett fåtal randomiserade studier rapporterades en mortalitet på den höga nivå som kan förväntas hos patienter med svår sepsis eller septisk chock. Metaanalyserna kan således ha dolt en eventuell behandlingsvinst hos de svårast sjuka på grund av att mindre sjuka patienter inkluderats. Hos immunkompetenta patienter med lindrigare grad av sepsis med bakterier med normal antibiotikakänslighet förefaller intermitternta bolusdoser av betalaktamer vara adekvata.

I de randomiserade studierna ingick endast ett fåtal som gällde patogener med höga MIC-värden [25]. I majoriteten av studier användes en högre dygnsdos av antibiotika i gruppen med bolusdosering, vilket kan ha maskerat skillnader i resultat mellan grupperna, till nackdel för förlängd infusion. Majoriteten av studierna var inte heller blindade. Därför är det också svårt att bättre förstå om det finns undergrupper av patienter där förlängd infusion eventuellt skulle ge fördelar.

Frågor kvarstår

Eftersom mortaliteten är hög vid svår progredierande sepsis och septisk chock är det viktigt att valet av antibiotika, dos och doseringsintervall är optimalt. Många frågor kvarstår, tex hur stor skillnaden är mellan antibiotikakoncentrationer i blod och i infekterade målorgan och vilken betydelse detta har för valet av optimal dosregim. En risk med förlängd eller kontinuerlig infusion är att antibiotikakoncentrationen kan vara under MIC-värdet under lång tid i ett mer svåråtkomligt

»Många frågor kvarstår, tex hur stor skillnaden är mellan antibiotikakoncentrationer i blod och i infekterade målorgan...«

■ KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

infektionsfokus och/eller vid bakterier med höga MIC-värden.

För att säkerställa tillräckligt höga doser, som ger adekvat $T > MIC$ vid förekomst av bakterier med höga MIC-värden, diskuteras förlängd infusion liksom koncentrationsbestämning av betalaktamer [42]. I dag utförs akut koncentrationsbestämning av betalaktamer i Sverige endast på Karolinska universitetssjukhuset i Stockholm [43], men förhoppningsvis kommer detta snart att vara tillgängligt på fler sjukhus. För att mäta om koncentrationen av betalaktamer är tillräcklig, oavsett bolus eller förlängd infusion, rekommenderas att provtagning (plasma) görs mitt i dosintervallet och att uppmätt koncentration (efter justering för proteinbindningsgrad) relateras till känslighet för misstänkt patogen. Vid 8 timmars dosintervall kan koncentrationsmätning i ett prov taget 4 timmar efter senaste dos indikera om fri antibiotikakoncentration i plasma motsvarar $T > MIC$ på minst 50 procent av dosintervallet eller om behov av tätare dosering föreligger.

Slutsats

Förlängd eller kontinuerlig infusion av betalaktamantibiotika är teoretiskt tilltalande för att uppnå längre tid över MIC, men för närvarande saknas vetenskaplig evidens för att denna behandlingsregim ökar överlevnad eller utläkning.

Koncentrationsbestämningar av betalaktamer kan visa sig värdefullt hos hemodynamiskt och farmakokinetiskt instabila patienter. Dessa svårt sjuka patienter är inte tillräckligt studerade, och större randomiserade studier av patienter med svår sepsis/septisk chock i behov av vård på intensivvårdsavdelning behövs.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: C G Giske har mottagit föreläsningarsvode från AstraZeneca, Cubist och Meda.*

■ *Marine Andersson och Mariann Sondell, Läkemedelsinformationscentralen, Klinisk farmakologi, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, har hjälpt till med litteratursökning.*

■ SUMMARY

Patients with severe sepsis/septic shock have a high mortality. Beta-lactam antibiotics are normally first line treatment. This antimicrobial class has been associated with time-dependent efficacy. It is therefore plausible that administration as prolonged infusion will increase the therapeutic effect, as compared to short term bolus injections, which is the most common practice today. We have reviewed 14 randomized controlled studies to investigate whether prolonged infusion provides lower mortality and/or increased clinical cure. In summary, convincing advantages with prolonged infusion could not be found, however randomized studies are heterogeneous, and it cannot be excluded that some subgroups of critically ill patients could benefit from such treatment.

REFERENSER

- Svenska infektionsläkarföreningen. Svår sepsis och septisk chock – tidig identifiering och initial handläggning. Vårdprogram (reviderat 2012). http://www.infektion.net/kunder/infektion/kunder/infektion/sites/default/files/6/Vardprogram_svarsepsis_2012.pdf
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34:1589-96.
- Taccone FS, Hites M, Beumier M, et al. Appropriate antibiotic dosage levels in the treatment of severe sepsis and septic shock. *Curr Infect Dis Rep*. 2011;13:406-15.
- Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*. 1998;26:1-10; quiz 11-2.
- Dagan R. The use of pharmacokinetic/pharmacodynamic principles to predict clinical outcome in paediatric acute otitis media. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30 Suppl 2:S127-30.
- Leggett JE, Fantin B, Ebert S, et al. Comparative antibiotic dose-effect relations at several dosing intervals in murine pneumonitis and thigh-infection models. *J Infect Dis*. 1989;159:281-92.
- Vogelman B, Gudmundsson S, Leggett J, et al. Correlation of antimicrobial pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model. *J Infect Dis*. 1988;158:831-47.
- Referensgruppen för antibiotikafrågor. Dosering av antibiotika: farmakokinetik och farmakodynamik. 2009. <http://folkhalsomyndigheten.se/documents/projektwebbar/raf/arkiv/raf-rationaldokument-dosering-2009.pdf>
- Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(6):498-509.
- Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2009;37:840-51; quiz 59.
- Roos JF, Lipman J, Kirkpatrick CM. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefepime in critically ill patients against Gram-negative bacteria. *Intensive Care Med*. 2007;33:781-8.
- Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest*. 1991;100:1619-36.
- Angus BJ, Smith MD, Suputtamongkol Y, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of ceftazidime continuous infusion vs intermittent bolus injection in septicemic melioidosis. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;50:184-91.
- Bodey GP, Ketchel SJ, Rodriguez V. A randomized study of carbenicillin plus cefamandole or tobramycin in the treatment of febrile episodes in cancer patients. *Am J Med*. 1979;67:608-16.
- Buck C, Bertram N, Ackermann T, et al. Pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam: intermittent dosing versus continuous infusion. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;25:62-7.
- Chytra I, Stepan M, Benes J, et al. Clinical and microbiological efficacy of continuous versus intermittent application of meropenem in critically ill patients: a randomized open-label controlled trial. *Crit Care*. 2012;16:R113.
- Georges B, Conil JM, Cougot P, et al. Cefepime in critically ill patients: continuous infusion vs. an intermittent dosing regimen. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005;43:360-9.
- Hanes SD, Wood GC, Herring V, et al. Intermittent and continuous ceftazidime infusion for critically ill trauma patients. *Am J Surg*. 2000;179:436-40.
- Kojika M, Sato N, Hakozaiki M, et al. A preliminary study of the administration of carbapenem antibiotics in sepsis patients on the basis of the administration time [artikel på japanska]. *Jpn J Antibiot*. 2005;58:452-7.
- Lagast H, Meunier-Carpentier F, Klasterky J. Treatment of gram-negative bacillary septicemia with cefoperazone. *Eur J Clin Microbiol*. 1983;2:554-8.
- Lau WK, Mercer D, Itani KM, et al. Randomized, open-label, comparative study of piperacillin-tazobactam administered by continuous infusion versus intermittent infusion for treatment of hospitalized patients with complicated intra-abdominal infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:3556-61.
- Lubasch A, Lück S, Lode H, et al. Optimizing ceftazidime pharmacodynamics in patients with acute exacerbation of severe chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51:659-64.
- Nicolau DP, McNabb J, Lacy MK, et al. Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;17:497-504.
- Pedeboscq S, Dubau B, Frappier S, et al. Comparison of 2 administration protocols (continuous or discontinuous) of a time-dependent antibiotic, Tazocin [artikel på franska]. *Pathol Biol (Paris)*. 2001;49:540-7.
- Rafati MR, Rouini MR, Mojtahedzadeh M, et al. Clinical efficacy of continuous infusion of piperacillin compared with intermittent dosing in septic critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28:122-7.
- Roberts JA, Boots R, Rickard CM, et al. Is continuous infusion ceftriaxone better than once-a-day dosing in intensive care? A randomized controlled pilot study. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59:285-91.
- Sakka SG, Glauner AK, Bulitta JB, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous versus short-term infusion of imipenem-cilastatin in critically ill patients in a randomized, controlled trial. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:3304-10.
- van Zanten AR, Oudijk M, Nohlmans-Paulssen MK, et al. Continuous vs. intermittent cefotaxime administration in patients with chronic obstructive pulmonary disease and respiratory tract infections: pharmacokinetics/pharmacodynamics, bacterial susceptibility and clinical efficacy. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63:100-9.
- Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2013;56(2):236-44.
- Tamma PD, Putcha N, Suh YD, et al. Does prolonged beta-lactam infusions improve clinical outcomes compared to intermittent infusions? A meta-analysis and systematic review of randomized, controlled trials. *BMC Infect Dis*. 2011;11:181.
- Roberts JA, Webb S, Paterson D, et al. A systematic review on clinical benefits of continuous administration of beta-lactam antibiotics. *Crit Care Med*. 2009;37:2071-8.
- Merchant S, Gast C, Nathwani D, et al. Hospital resource utilization with doripenem versus imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Clin Ther*. 2008;30:717-33.
- Breilh D, Fleureau C, Gordien JB, et al. Pharmacokinetics of free erapenem in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion. *Minerva Anestesiol*. 2011;77:1058-62.
- Grant EM, Kuti JL, Nicolau DP, et al. Clinical efficacy and pharmacoeconomics of a continuous-infusion piperacillin-tazobactam program in a large community teaching hospital. *Pharmacotherapy*. 2002;22:471-83.
- Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis*. 2007;44:357-63.
- Lorente L, Jimenez A, Martin MM, et al. Clinical cure of ventilator-associated pneumonia treated with piperacillin/tazobactam administered by continuous or intermittent infusion. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33:464-8.
- Lorente L, Jimenez A, Palmero S, et al. Comparison of clinical cure rates in adults with ventilator-associated pneumonia treated with intravenous ceftazidime administered by continuous or intermittent infusion: a retrospective, non-randomized, open-label, historical chart review. *Clin Ther*. 2007;29:2433-9.
- Lorente L, Lorenzo L, Martin MM, et al. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli. *Ann Pharmacother*. 2006;40:219-23.
- Patel GW, Patel N, Lat A, et al. Outcomes of extended infusion piperacillin/tazobactam for documented Gram-negative infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;64:236-40.
- Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, et al. A protocol for a multicenter randomised controlled trial of continuous beta-lactam infusion compared with intermittent beta-lactam dosing in critically ill patients with severe sepsis: the BLING II study. *Crit Care Resusc*. 2013;15(3):179-85.
- Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, et al. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2013;56(2):272-82.
- Roberts JA, Paratz JD, Lipman J. Continuous infusion of beta-lactams in the intensive care unit – best way to hit the target? *Crit Care Med*. 2008;36:1663-4.
- Karolinska universitetetslaboratoriet/Sidor-om-PTA/Analysindex-alla-enheter/#gsc.tab=0