

Kontinuerlig och förlängd infusion av betalaktamantibiotika: sammanfattning av resultaten från BLING III och en ny meta-analys

Version 1.0, 14 augusti 2025

I en artikel i Läkartidningen sammanfattade vi tillgänglig evidens och gav rekommendationer för förlängd infusion av betalaktamantibiotika på IVA (1), huvudsakligen baserat på ett internationellt konsensusdokument (2). Senare under 2024 publicerades resultaten från BLING III (3), en open-label randomiserad kontrollerad studie som jämförde kontinuerlig och intermittent (30 minuter) infusion av betalaktamantibiotika på IVA. Under åren 2018–2023 inkluderades drygt 7000 patienter från sjukhus i sju länder, bland annat Sverige. I studien inkluderades vuxna patienter ≥ 18 år med en dokumenterad eller starkt misstänkt infektion och start av behandling med piperacillin-tazobaktam eller meropenem ≤ 24 h, ≥ 1 organsvikt och som förväntades vara kvar på IVA åtminstone över nästa kalenderdag. Det primära utfallsmåttet var 90-dagarsmortalitet.

Resultaten visade ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna (24,9% jämfört med 26,8%). I en subgruppsanalys där jämförelsen justerades för bland annat kön och sjukdomens svårighetsgrad hittade man en signifikant fördel för kontinuerlig infusion (2,2% lägre mortalitet). I sekundära och tertiära utfallsmått sågs endast en signifikant skillnad gällande klinisk utläkning 14 dagar efter randomisering, också till fördel för kontinuerlig infusion. Inga signifikanta skillnader sågs i subgruppsanalyserna för exempelvis infektionslokal och sjukdomens svårighetsgrad. Biverkningar sågs i absoluta tal oftare i gruppen som fick kontinuerlig infusion (10 jämfört med 6 fall), varav en patient fick neurotoxicitet (encefalopati) under behandling med meropenem. Författarna till BLING III har också publicerat en metaanalys av randomiserade studier som jämfört kontinuerlig eller förlängd infusion (≥ 2 timmar) med intermittent infusion av betalaktamantibiotika hos patienter med sepsis eller septisk chock (4). Analysen omfattade 18 studier och totalt drygt 9000 patienter, och BLING III bidrog alltså med en stor del av underlaget. Även i metaanalysen var det primära utfallsmåttet 90-dagarsmortalitet och den sammanvägda analysen visade en fördel för kontinuerlig/förlängd infusion (25,7% jämfört med 28,2%).

Sammanfattningsvis visade BLING III ingen signifikant skillnad i det primära utfallsmåttet (90-dagarsmortalitet) trots ett mycket stort antal randomiserade patienter. Däremot finns justerade analyser och en meta-analys som har visat en fördel med förlängd eller kontinuerlig infusion framför allt med avseende på klinisk utläkning, även om skillnaderna i utfall mellan grupperna är små i absoluta tal.

RAF gör samma bedömning som tidigare, det vill säga att förlängd eller kontinuerlig infusion bör användas för behandling av kritiskt sjuka patienter på IVA. Flertalet studier är gjorda med kontinuerlig infusion men förlängd infusion på 3–4 timmar ger också påtagligt ökad exponering jämfört med kort infusion, kan ha praktiska fördelar jämfört med kontinuerlig administrering och är standard för flera nya antibiotika (1). Kunskapen om risk för neurotoxicitet vid förlängd och kontinuerlig infusion är ofullständig, men fallrapporter samt mindre studier talar för att det finns en risk framför allt hos äldre patienter med nedsatt njurfunktion och underliggande neurologiska sequele (5,6). Vid misstanke om neurologiska biverkningar bör man vara frikostig med koncentrationbestämning (TDM) för att säkerställa att antibiotikakoncentrationerna inte är alltför höga (7,8).

Referenser

1. Gustafsson T, Eliasson E, Furebring M, Nielsen EI, Petersson J, von Seth M, Tängdén T. Nya rekommendationer för infusion av betalaktamantibiotika. *Läkartidningen*. 2024;121:151
2. Hong LT, Downes KJ, FakhriRavari A, Abdul-Mutakabbir JC, Kuti JL, Jorgensen S, 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 Aug;43(8):740-777.
3. Dulhunty JM, Brett SJ, De Waele JJ, Rajbhandari D, Billot L, Cotta MO, Davis JS, Finfer S, Hammond NE, Knowles S, Liu X, McGuinness S, Mysore J, Paterson DL, Peake S, Rhodes A, Roberts JA, Roger C, Shirwadkar C, Starr T, Taylor C, Myburgh JA, Lipman J; BLING III Study Investigators. Continuous vs Intermittent β -Lactam Antibiotic Infusions in Critically Ill Patients With Sepsis: The BLING III Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024 Aug 27;332(8):629-637.
4. Abdul-Aziz MH, Hammond NE, Brett SJ, Cotta MO, De Waele JJ, Devaux A, Di Tanna GL, Dulhunty JM, Elkady H, Eriksson L, Hasan MS, Khan AB, Lipman J, Liu X, Monti G, Myburgh J, Novy E, Omar S, Rajbhandari D, Roger C, Sjövall F, Zaghi I, Zangrillo A, Delaney A, Roberts JA. Prolonged vs Intermittent Infusions of β -Lactam Antibiotics in Adults With Sepsis or Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA*. 2024 Aug 27;332(8):638-648.
5. Quinton MC, Bodeau S, Kontar L, Zerbib Y, Maizel J, Slama M, Masmoudi K, Lemaire-Hurtel AS, Bennis Y. Neurotoxic Concentration of Piperacillin during Continuous Infusion in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Aug 24;61(9):e00654-17. doi: 10.1128/AAC.00654-17.
6. Zerbib Y, Gaulin C, Bodeau S, Batteux B, Lemaire-Hurtel AS, Maizel J, Kontar L, Bennis Y. Neurological burden and outcomes of excessive β -lactam serum concentrations of critically ill septic patients: a prospective cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2023 Nov 6;78(11):2691-2695.
7. Roger C, Louart B. Beta-Lactams Toxicity in the Intensive Care Unit: An Underestimated Collateral Damage? *Microorganisms*. 2021 Jul 14;9(7):1505.
8. Smekal AK, Swartling M, Furebring M, Giske CG, Jönsson S, Lipcsey M, Nielsen EI. Short, extended and continuous infusion of β -lactams: predicted impact on target attainment and risk for toxicity in an ICU patient cohort. *J Antimicrob Chemother*. 2025 Mar 3;80(3):876-884.