



LUNDS
UNIVERSITET

Fungerar bencylpenicillin som empirisk behandling av pneumoni även på *Haemophilus influenzae*?

JOHN THEGERSTRÖM 2019-11-21



En gammal diskussion...

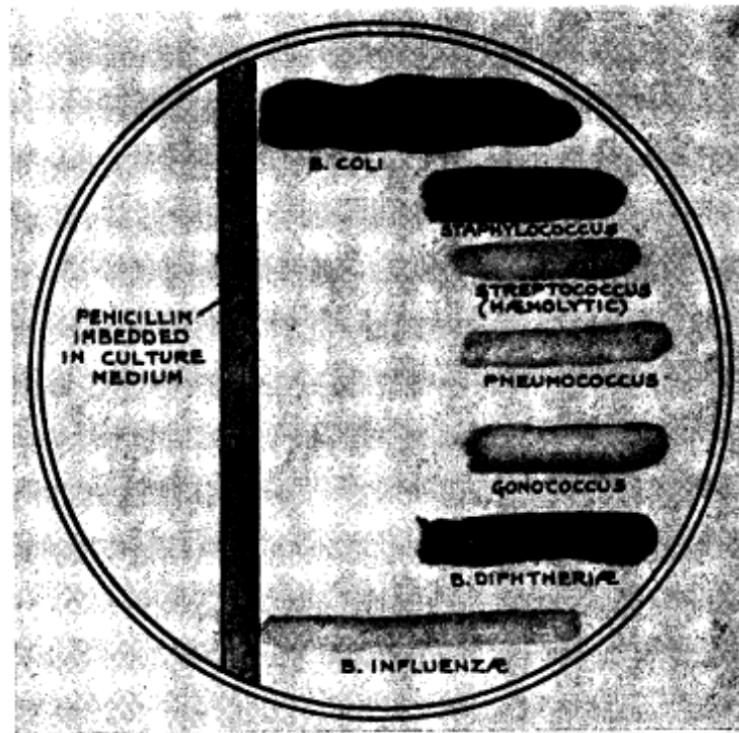


FIG. 2.

Fleming.



LUNDS
UNIVERSITET

Br. J. exp. Path. (1929) X, 3

ON THE ANTIBACTERIAL ACTION OF CULTURES OF A
PENICILLIUM, WITH SPECIAL REFERENCE TO THEIR
USE IN THE ISOLATION OF *B. INFLUENZÆ*.

ALEXANDER FLEMING, F.R.C.S.

From the Laboratories of the Inoculation Department, St Mary's Hospital, London.

Received for publication May 10th, 1929.



LUNDS
UNIVERSITET

Orsaker till samhällsförvärvad pneumoni

Table 2. Microbiologic Pathogens in Community-Acquired Pneumonia.

MICROBIAL AGENT OR CAUSE	PREVALENCE (%)	
	NORTH AMERICAN STUDIES*	BRITISH THORACIC SOCIETY†
Bacteria		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20–60	60–75
<i>Haemophilus influenzae</i>	3–10	4–5
<i>Staphylococcus aureus</i>	3–5	1–5
Gram-negative bacilli	3–10	Rare
Miscellaneous‡	3–5	—
Atypical agents	10–20	—
Legionella	2–8	2–5
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1–6	5–18
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	4–6	—
Viruses	2–15	8–16
Aspiration	6–10	—

N Engl J Med
1995; 333:1618-
1624



Ändras etiologin efter införandet av pneumokockvaccin?

Table 2.

Pathogen Detection in Patients With Community-Acquired Pneumonia Using Molecular Methods (n = 323)

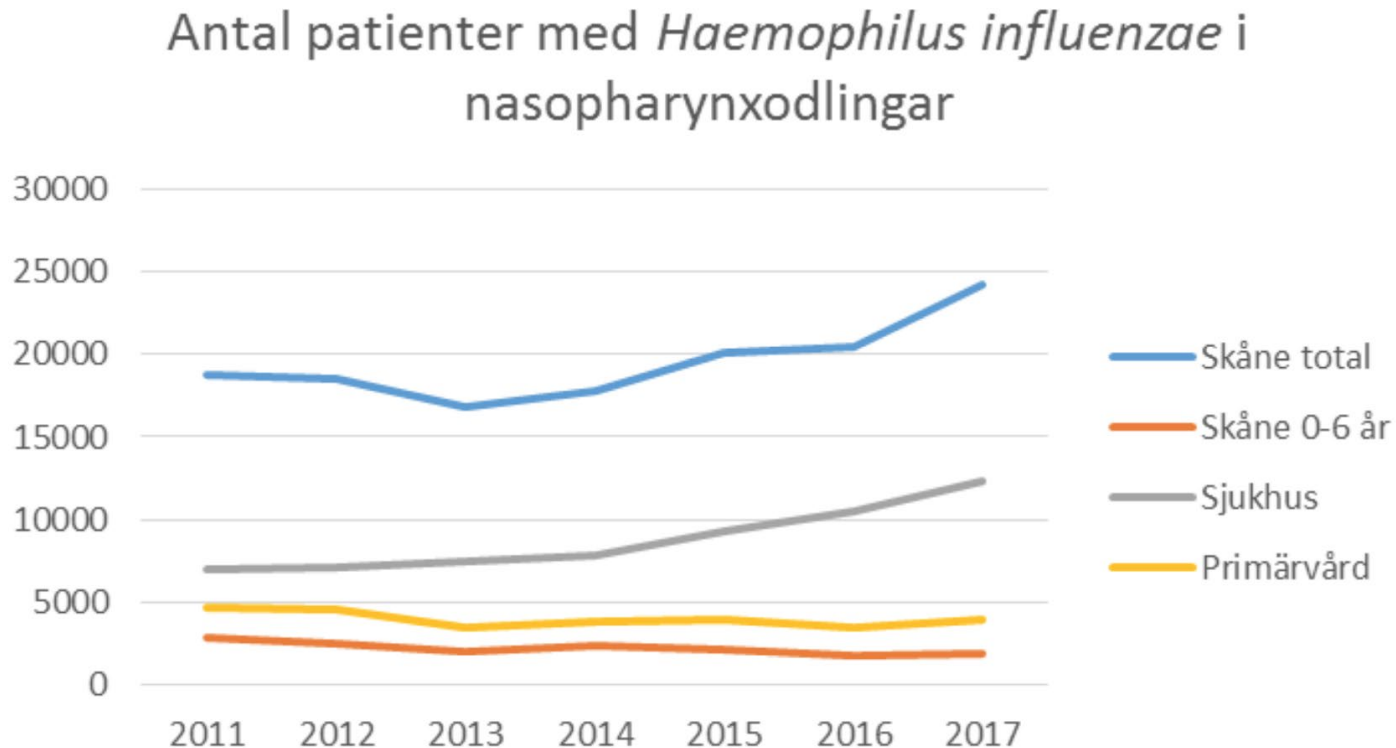
Pathogen	N (%)
Bacteria	
Any bacteria	262 (81.1)
With $\geq 10^5$ CFU/mL cutoff where quantified	231 (71.5)
<i>Haemophilus influenzae</i>	130 (40.2)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	115 (35.6)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	44 (13.6)
<i>Escherichia coli</i>	37 (11.5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	33 (10.2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13 (4.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9 (2.8)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	6 (1.9)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3 (0.9)

Gadsby Clin
Infect Dis. 2016
Apr 1;62(7):817-
823



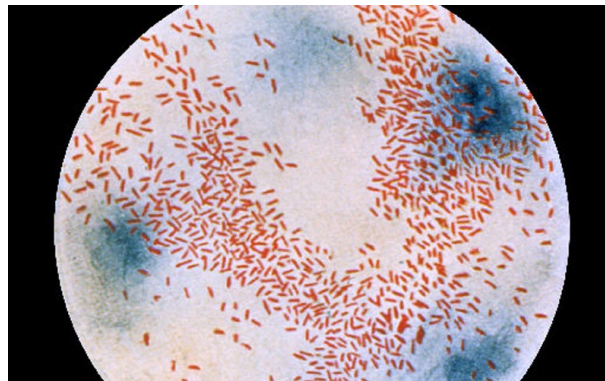
LUNDS
UNIVERSITET

H. influenzae i Skåne



H. influenzae

- Gramnegativa stavar
- Kapsel typ a-f, okapslade stammar dominerar
- Konjugerat vaccin mot kapseltyp b sedan början av 90-talet
- Öroninflammationer, KOL-exacerbationer
- Vanligaste orsaken till invasiv sjukdom med *Haemophilus* är pneumoni hos äldre



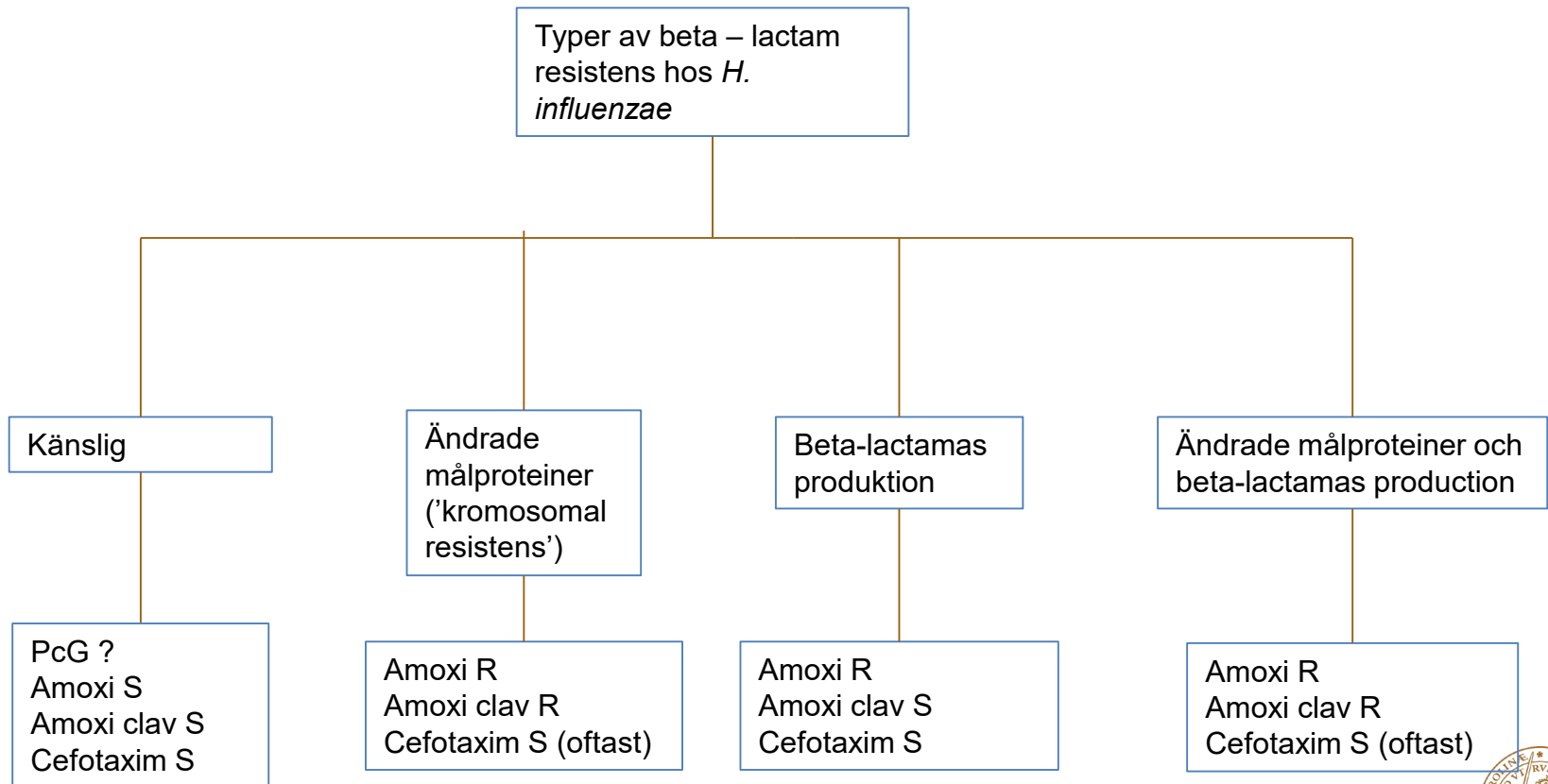
Vilka antibiotika fungerar mot *Haemophilus influenzae*?

- Typiskt antibiogram

antibiotikum	känslighet
penicillin v	R
penicillin g	?
amoxicillin	S
amoxi-clav	S
cefotaxim	S
tetracykliner	S
trimetoprim-sulfa	S
ciprofloxacin	S

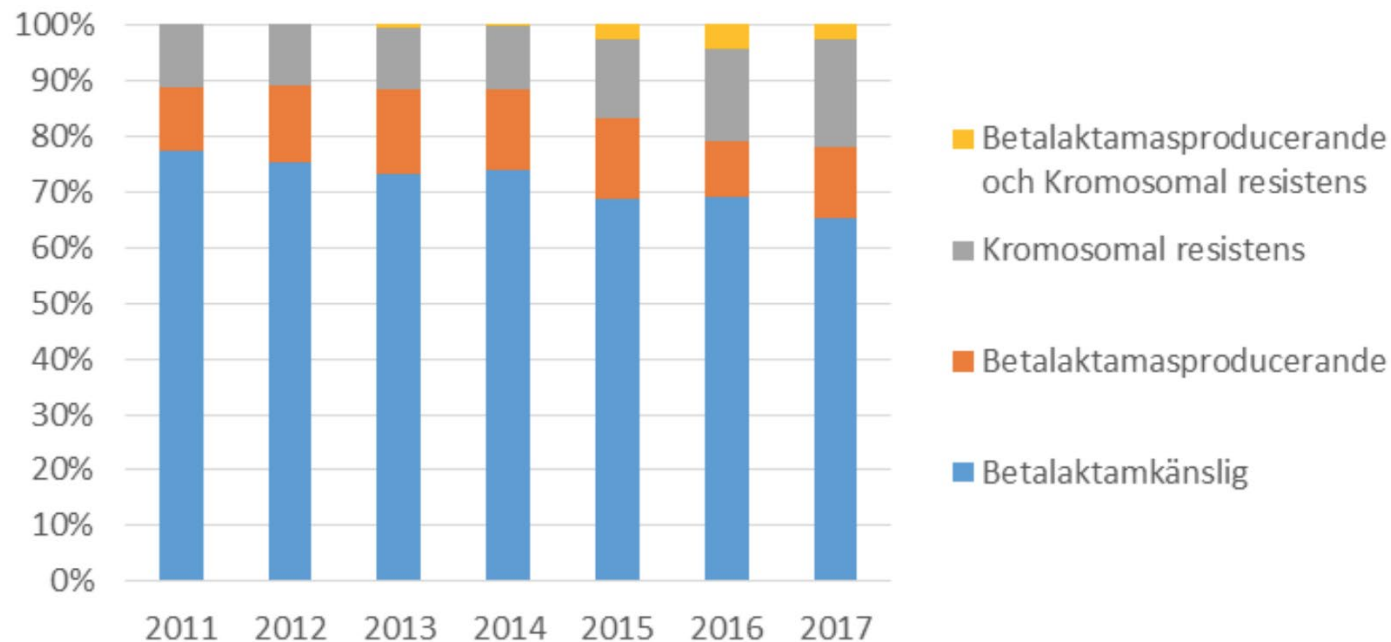


Resistensmekanismer hos *H. influenzae*



Beta-laktam resistens hos *H. influenzae*

Fördelning av betalaktamkänslighet
Haemophilus influenzae



Fungerar bencylpenicillin mot vanlig, 'känslig', *Haemophilus influenzae*?

+

Lång klinisk
behandlingstradition i
Sverige

PK/PD data

-

Inga kliniska brytpunkter från
EUCAST

Thønnings et al 2012: Ökad
mortalitet vid bakteremi

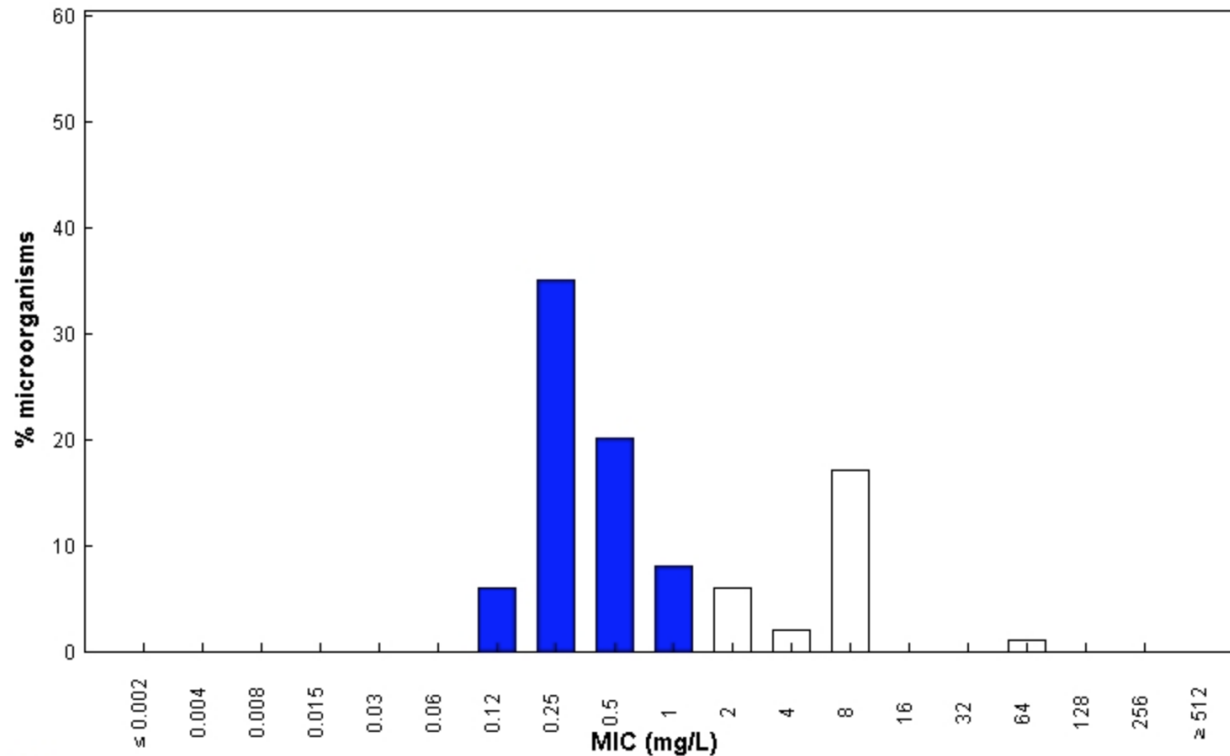
(BMC Infect Dis. 2012 Jul 9;12:153)



MIC distribution för bensylpenicillin hos *Haemophilus influenzae*

Benzylpenicillin / *Haemophilus influenzae*
International MIC Distribution - Reference Database 2019-11-21

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



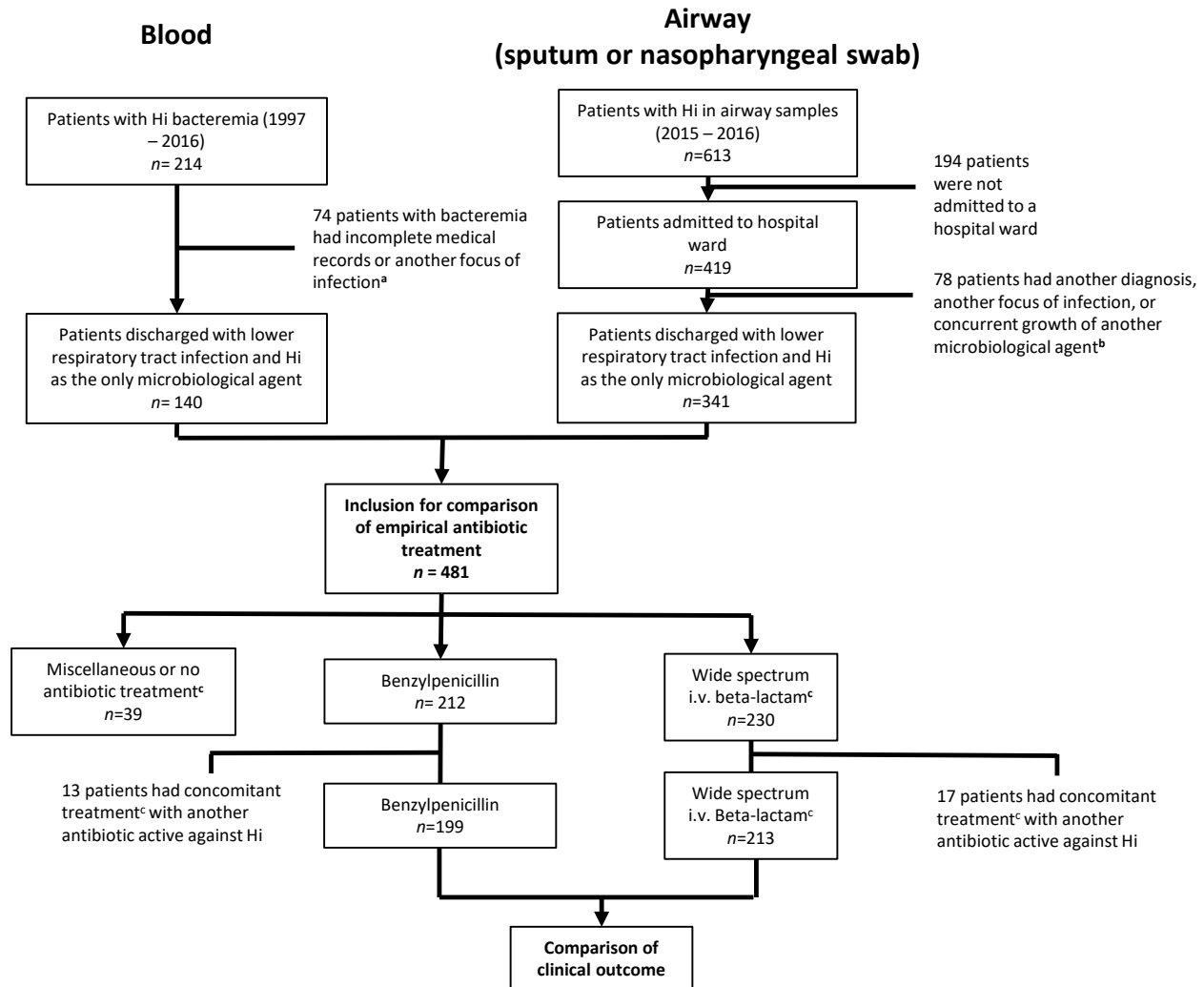
Ger taget
attainment rate
på 90% för
fT>MIC på 30%
Vid MIC 1 mg/L
givet en dos 3
gram x 3



Studiens upplägg

- Retrospektiv journalstudie (1997 – 2016)
- Inneliggande vuxna patienter i Region Skåne med växt *Haemophilus influenzae* i blod eller nedre luftvägar och ett luftvägsfokus samt behov av i.v. antibiotika
- Jämföra överlevnad, återinläggning och klinisk stabilitet dag 4 mellan patienter som fick bensylpenicillin och bredspektrum-betalaktam som EMPIRISK behandling





Resultat

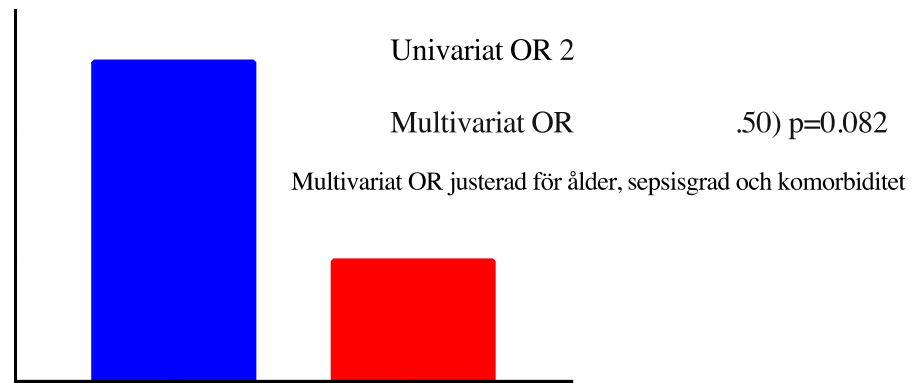
- Medianålder 75 år, 58 % kvinnor
- 25 % hade KOL
- 12 % hade svår sepsis eller septisk chock (Sepsis-2 kriterier)
- Pneumonier (87 %) och KOL-exacerbationer (8 %) dominerande luftvägsfokus
- 23 % av stammarna var kromosomalt resistent, 14 % producerade beta-laktamas
- Total dödlighet 9 % (12 % med bakteremi, 7 % utan bakteremi)



Covariate		PcG, <i>n</i> =199	WSBL [†] , <i>n</i> =213	<i>p</i>	Missing values (<i>n</i>)
Age, <i>n</i> (%)				0.50	-
	0-40 yrs	12 (6.0)	11 (5.2)		
	40-60 yrs	11 (5.5)	20 (9.4)		
	60 – 80 yrs	103 (51.8)	104 (48.8)		
	> 80 yrs	73 (36.7)	78 (36.6)		
Sex, <i>n</i> (%)	Female	112 (56.3)	128 (60.1)	0.43	-
Maximum CRP, median (IQR)		250 (173- 322)	241 (172-311)	0.53	4
→ ICU care, <i>n</i> (%)		3 (1.5)	12 (5.7)	0.024	2
→ CCI category (age not included), <i>n</i> (%)				0.001	4
	0-1	82 (41.6)	69 (32.7)		
	2-3	87 (44.2)	84 (39.8)		
	4-5	24 (12.2)	35 (16.6)		
	>5	4 (2.0)	23 (10.9)		
→ Bacteremia, <i>n</i> (%)		48 (24.1)	72 (33.8)	0.031	-
Immune suppression, <i>n</i> (%)		10 (5.0)	13 (6.1)	0.63	4
→ Sepsis severity, <i>n</i> (%)				0.042	8
	no SIRS	21 (10.6)	18 (8.7)		
	sepsis	162 (81.8)	158 (76.7)		
	severe sepsis	15 (7.6)	24 (11.7)		
	septic shock	-	6 (2.9)		
CRB-65, <i>n</i> (%)				0.12	108
	0-1	112 (72.2)	92 (61.7)		
	2	35 (22.6)	43 (28.9)		
	3-4	8 (5.2)	14 (9.4)		
Potential effect modifiers					
Beta-lactamase, <i>n</i> (%)		29 (14.6)	30 (14.2)	0.92	2
rPBP3, <i>n</i> (%)		53 (26.6)	40 (19.0)	0.064	2

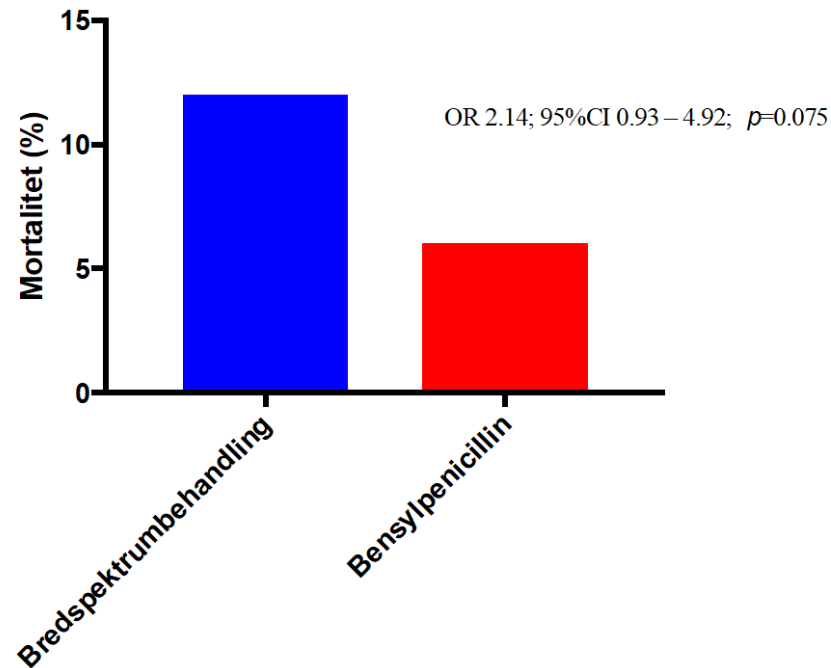


Dödlighet



Dödlighet justerad enligt propensity score matching

Mortalitet (justerad enligt propensity score matching)

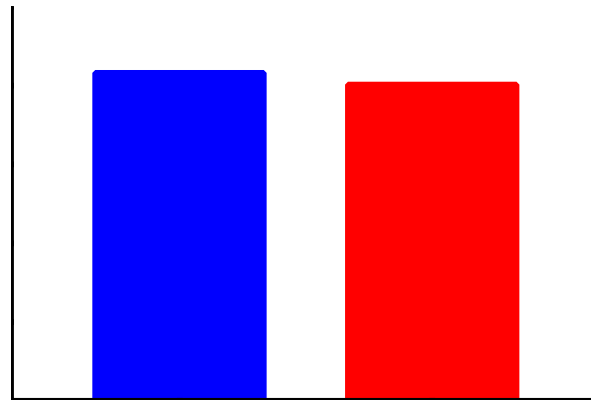


Slutsatser dödlighet

- Total dödlighet i hela kohorten 9 %
- Ökad dödlighet i gruppen som fått bredspektrumbehandling (13 %) jämfört med bensylpenicillin (5 %) – ökad sjuklighet i denna grupp
- Efter justering av förväxlingsfaktorer – ingen signifikant skillnad mellan grupperna
- Tendens till fortsatt ökad dödlighet i bredspektrumgruppen – 'residual confounders'?



Klinisk stabilitet dag 4



at för ålder,
bakteremi, komorbiditet och svår
sepsis



30-day all-cause mortality (n=300)	Bensylpenicillin treatment		Wide-spectrum betalactamase treatment		OR within STRATA of beta-lactamase presence
	<i>n</i> with outcome (%)	OR (95% CI), p		OR (95% CI), p	
Isolates without betalactamase	8/129 (6.2%)	1 (ref)	16/125 (12.8%)	2.22 (0.91-5.39), p=0.078	2.22 (0.91-5.39), p=0.078
Isolates with beta-lactamase	1/21 (4.7%)	0.76 (0.090-6.38), p=0.80	2/25 (8.0%)	1.32 (0.26-6.60), p=0.74	1.74 (0.15-20.6), p=0.66
30-day all-cause readmission (n=275)					
Isolates without betalactamase	21/124 (16.9%)	1 (ref)	19/108 (17.6%)	1.05 (0.53-2.07), p=0.90	1.05 (0.53-2.07), p=0.90
Isolates with beta-lactamase	3/19 (15.8%)	0.92 (0.25-3.44), p=0.90	2/24 (8.3%)	0.45 (0.097-2.04), p=0.30	0.48 (0.072-3.25), p=0.46
Early Clinical response on day 4 (n=292)					
Isolates without betalactamase	109/125 (87.2%)	1 (ref)	107/120 (89.2%)	1.21 (0.55-2.63), p=0.63	1.21 (0.55-2.63), p=0.63
Isolates with beta-lactamase	10/21 (47.6%)	0.13 (0.05-0.36), p<0.001	25/26 (96.1%)	3.67 (0.46-29.0), p=0.22	27.5 (3.13-242), p=0.003



Spelar dosen någon roll?

- 55% fick högdos PcG (3 gram x3 eller högre)
- 44% fick lågdos PcG (1gram x3 eller lägre)
- 4 dödsfall i högdosgruppen, 7 dödsfall i lågdosgruppen
- För få utfall för att kunna göra statistisk jämförelse



Slutsatser

- Ingen signifikant ökad dödlighet eller återinläggningsfrekvens vid empirisk behandling av nedre luftvägsinfektion av *H. influenzae* med bensylpenicillin
- Ingen skillnad i återinläggningsfrekvens mellan grupperna
- Skillnaden i klinisk stabilitet dag 4 förklaras av betalaktamasproducerande isolat



Slutsatser

- Stöder de nuvarande svenska riktlinjerna om empirisk behandling av pneumonier med bensylpenicillin (om CRB65 ≤ 2)
- Riktad behandling bör fortsatt ske utifrån resistensbesked
- Pneumoni orsakad av *H. influenzae* sannolikt lindrigare än pneumokockpneumoni



Tack!

