

High-Dose, Extended-Interval Colistin Administration in Critically Ill Patients: Is This the Right Dosing Strategy? A Preliminary Study

Dalfino et al., *Clinical Infectious Diseases* 2012;54(12):1720-1726

Hintergrund

- Inzidenz von schweren nosokomialen Infektionen durch multiresistente gram-neg. Bakterien zunehmend, verbunden mit hoher Morbidität und Mortalität
- neue Antibiotika fehlen, vermehrt Verwendung von Colistin als „last-line“ bzw. rescue-Therapie notwendig
- bisher kein Konsensus bzgl. optimaler Colistin-Dosierung:
- Pharmakokinetik/-dynamik: 1) konzentrationsabhängige bakterizide Aktivität, 2) postantibiotischer Effekt gegen gramneg. Bakterien, 3) therapeutische Wirksamkeit abhängig von Ratio „peak-level“/MIC bzw. Ratio AUC/MIC
 - > angewandte Dosierung (tiefere Dosis, 3xtgl) führt v.a. bei kritisch Kranken zu suboptimaler (subtherapeutischer peak) und verzögert wirksamer Therapie

Studienziel

Überprüfung der Wirksamkeit wie auch renalen Toxizität von Colistin bei hochdosierter Verabreichung mit verlängertem Intervall bei kritisch kranken Patienten mit nosokomialen Infektionen verursacht durch multiresistente gramnegative Bakterien.

Methoden

Studienpopulation und Daten:

- prospektive Kohorten-Studie, von August 2010 bis Juni 2011 in 16-Betten-ICU
- Einschluss: Pat mit Sepsis, verursacht durch gramneg. Bakterien „COS“ (= colistin-only-susceptible) oder „minimally susceptible“ (= zus. empfindlich auf Aminoglykoside), welche eine Therapie mit Colistin iv (CMS) erhielten
- Daten (Tbl 1): demographische Daten, Komorbiditäten (Charlson Comorbidity Index), Gesundheitszustand (APACHE- und SOFA-Score), Art d. Infektion, Erreger inkl Resistenztestung, tägliche und kumulative Colistin-Dosis, zus. AB-Therapien, zus. nephrotoxische Substanzen (AG, Vanco, NSAR, KM, Diuretika) sowie klinisches und mikrobiologisches Ansprechen
- Follow-up bis ICU-Entlassung oder Tod
- **Prim. Endpunkte = Colistin-Nephrotoxizität und -Wirksamkeit**

Colistin-Verabreichung

- iv (CMS) mit loading dose 9 Mio E, Erhaltung mit 4.5 Mio E 12stündlich
- Krea-Cl. 50-20ml/min.: loading dose 9 Mio E, Erhaltung 4.5 Mio E 24stündlich
- Krea-Cl. <20ml/min.: loading dose 9 Mio E, Erhaltung 4.5 Mio E 48stündlich

Evaluation Wirksamkeit bzw. Nephrotoxizität

- klinische Heilung = Rückgang der Symptome und Infektzeichen
- bakteriologisches Ansprechen (clearance) = Eradikation der Erreger in follow-up-Kulturen
- Nephrotoxizität = Verdoppelung des Ausgangs-Serumkreatinins bzw. Reduktion der Krea-Cl. um > 50%
- (bei Niereninsuffizienz: Erhöhung Serumkreatinin-Level > 50% gegenüber baseline od Abfall Clearance >20% oder Nierenersatzverfahren)

Resultate

- Analyse von 28 Fällen: 13/28 (42.9%) *A. baumannii*, 13/28 (42.9%) *Klebs. Pneumoniae* (wovon 8 zus sens auf Genta), 2/28 (7.2%) *P. aeruginosa*
- 18/28 (64.3%) BSI, 10/28 (35.7%) VAP
- 14/28 (50%) Colistin-Monotherapie; Kombination: 2/3 mit AG, 1/3 mit Carbapenem
- 22 Fälle mit normaler Nierenfunktion täglich 8.5 Mio E bzw. kumulativ 99 Mio (69-126) E Colistin iv erhalten (mittlere Therapiedauer 12d)
- 6 Fälle mit initial eingeschränkter Nierenfunktion: täglich 6.7 Mio (3.5-8) E bzw. kumulativ 61 Mio (28-89 Mio) E Colistin iv erhalten (mittlere Therapiedauer 10.5d)

CMS-Wirksamkeit

- 23/28 (82.1%) mit klinischer Heilung (10/10 mit VAP, 13/18 mit BSI)
- davon 17 (73.9%) mit bakteriologischer „clearance“
 - > 13/13 BSI innert 3d, lediglich 4/10 VAP (40%)
 - > kein Auftreten von Colistin-Resistenz

CMS-Nephrotoxizität

- 23/28 (82.1%) ohne Verschlechterung d. Nierenfunktion (teilweise nicht-signifikanter und reversibler Kreatinin-Anstieg)
- 5/28 (17.8%) mit akutem Nierenschaden (AKI) nach durchschnittl 7d Colistin-Therapie:
 - Krea-Clearance initial 0.95mg/dl mit peak von 4.1mg/dl, 3.73mg/dl bei Therapie-Ende und 1.16mg/dl bei follow-up-Ende (Abb. 1); kein Nierenersatzverfahren notwendig, Fortsetzung der Colistin-Therapie in red. Dosis bei allen Patienten
 - Alter, Komorbiditäten und vorbestehende Niereninsuffizienz ohne Einfluss hinsichtlich Entwicklung AKI, einzig Kontrastmittel als signifikanter Prädiktor (Tb 2)
 - Keine Korrelation zwischen Variation Serumkreatinin-Level und täglicher bzw. kumulativer Colistin-Dosis bzw. Therapiedauer

Diskussion

- „rescue“- Therapie mit hochdosierter Colistin-Verabreichung mit verlängertem Intervall erreicht bei krit. Kranken mit lebensbedrohlichen nosokomialen Infekten durch MDR GNB eine hohe Heilungsrate ohne signifikante renale Toxizität
- höhere Heilungsrate als in vorhergehenden klin. Studien (mit tieferer Dosis u/o mehr fraktionierter Gabe)
- 100% klinisches Ansprechen bei VAP: bedingt durch höhere Colistin-Konzentration im Lungengewebe bei bekanntlich schlechter pulmonaler Gewebsgängigkeit?
- kaum Nephrotoxizität und insbesondere kein Zusammenhang bzgl. kumulativer Dosis: bedingt durch Anpassung des Dosisintervalls anstatt Dosisreduktion?
- keine Colistin-Resistenzen, obwohl in 50% als Monotherapie verwendet

Limitationen

- kleine Fallnummer
- fehlende Kontroll-Gruppe
- keine pharmakologische Messungen, um Hypothese mit Zushang der Dosis u peak-level zu untermauern

> grössere Studien mit pharmakologischen Daten notwendig