

Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K.pneumoniae*: Importance of Combination Therapy

Mario Tumbarello et al, *Clinical Infectious Disease*, October 1, 2012

Hintergrund

Infektionen mit Carbapenemase produzierenden *K. pneumoniae* (KPC) stellen ein zunehmendes Problem dar und sind schwierig zu behandeln.

Studienziel

Erfassung der Mortalität, Prädiktoren und Wirksamkeit einer kombinierten vs. Antibiotikamonotherapie bei Bakteriämien mit KPC.

a: Primärer Endpunkt: Mortalität innerhalb 30 Tagen nach positiver Blutkultur.

b: Sekundäre Endpunkte: Prädiktoren und Wirksamkeit einer kombinierten vs. Antibiotikamonotherapie.

Methodik

- Retrospektive Multizenter - Kohortenstudie, Patienteneinschluss Jan. 2010- Jun. 2011 in 3 Zentren in Italien.
- Einschlusskriterien: Alter ≥ 18 , keine anderen Keimnachweis in Blutkulturen, keine andere Infektion, antibiotische behandelt seit mindestens 48 h und mit mindestens einem wirksamen AB gegen KPC.
- Ausschlusskriterien: Rezidiv-Infektion mit KPC
- Untersuchte Variablen (Prädiktoren): Alter, Geschlecht, Charlson Comorbidity Index, Nebendiagnosen, immunsuppressive Therapie, Hospitalisationsdauer, Aufenthalt in Intensivstation, frühere Hospitalisation oder Operation, invasive Eingriffe, frühere AB Therapie, klinischer Schweregrad bei Diagnose (z.B. septischer Schock), Infektionsquelle, Art der AB-Therapie (empirisch und postantibiogramm).
- Mikrobiologie: Isolat-Identifikation mittels Vitek. MHK gemäss CLSI breakpoints, ausgenommen für Colistin (EUCAST), Tigecycline (FDA)

Resultate

Diagnose von 413 Bakteriämien mit *Kp*, davon 147 (35.6%) KPC, 125 erfüllten Einschlusskriterien der Studie.

a: Primärer Endpunkt: Mortalität innerhalb 30 Tagen: 52 von 125 Patienten (41.6%)

b: Sekundäre Endpunkte: Tab 1. , S. 946: univariante Analyse der verschiedenen Faktoren, welche mit einer Mortalität assoziiert sind.

Signifikante Unterschiede im Hinblick Mortalität im Falle:

Mortalität erhöht: Vorheriger Hospitalisation, initial inadäquate AB-Therapie, septischer Schock, APACHE III score.

Mortalität geringer: Therapiekombination mit 3 Antibiotika (Tigecyclin+Colistin+Meropenem) (Tab. 3, S.949.)

Die Initiale Therapie war bei 75/125 (60%) Patienten inadäquat: β - Lactam in 41%, Carbapenem in 33%, Aminoglycoside in 11%, Chinolone in 8%, Cephalosporine 5 %.

- Therapiedauer: Median 16 (7-28) Tage

- Resistenzgene der KPC Isolate (Bestimmung mittels PCR): 98/125 (78.4%) mit bla_{KPC-3} Gen, 27/125 21.6% bla_{KPC-2} Gen. Die Genotypische Resistenzraten sind in Figur 1., S.947 dargestellt.

Diskussion

Bakteriämien/Septikämien mit Carbapenemase produzierenden *K. pneumonia* (KPC) sind mit einer hohen Mortalität assoziiert. Eine rechtzeitige antibiotische Kombinationstherapie reduziert die Mortalität signifikant (Fig. 2, S. S. 949).

Trotz vorhandener Carbapenemase scheint die Gabe eines Carbapenems in Kombination mit anderen AB die Mortalität zu reduzieren, insbesondere bei einer MHK ≤ 4 mg/l für Meropenem (Tab. 4, S. 949)

Studienschwächen:

Diskrepanz in Therapiedauer 7-28 Tage (sind Patienten mit kurzer Therapiedauer verstorben?)
Dosierung, resp. Einsatz von Aminoglycoside bei akuter Niereninsuffizienz, Nierenversagen ?

Studienstärken:

Bisher grösste analysierte Fallzahl bei KPC Infektion.

Erklärungen:

Apache Score: acute physiology and chronic health evaluation:

Auf Intensivstationen verwendetes Verfahren, um die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten einer Intensivstation vorherzusagen.

1978 durch William A. Knaus am George Washington University Hospital entwickelt.

Charlson Comorbidity Index: prognostiziert die zehnjährige Mortalität für einen Patienten, der eine Reihe von Begleiterkrankungen, wie zum Beispiel Herzkrankheiten, AIDS oder Krebs (insgesamt 22 Bedingungen) haben kann

KPC: Erstmals aus einem Isolat von 1996 in den USA beschrieben: Novel Carbapenem-Hydrolyzing β -Lactamase, KPC-1, from a Carbapenem-Resistant Strain of *Klebsiella pneumoniae*, HESNA YIGIT et al, ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Apr. 2001, p. 1151–1161