

Continuous Infusion of Beta-Lactam Antibiotics in Severe Sepsis: A Multicenter Double-Blind, Randomized Controlled Trial

Clin Infect Dis. (2013) 56(2): 236-244

Joel M. Dulhunty, Jason A. Roberts, Joshua S. Davis, Steven A. R. Webb, Rinaldo Bellomo, Charles Gomersall, Charudatt Shirwadkar, Glenn M. Eastwood, John Myburgh, David L. Paterson, and Jeffrey Lipman

Schwere Sepsis assoziiert mit hoher Mortalität (ca. 40%) und ca. 12% aller ICU Eintritte.
Frühe Verabreichung von Breitspektrum-Antibiotika (Betalactam Antibiotika) relevant für Outcome
Subtherapeutische Dosierung von AB → schlechterem Outcome und Entstehung von Resistenzen

Betalactam-AB werden mehrmals täglich als (Kurz-) Infusionen verabreicht, wahrscheinlich weniger wirksam als Dauerinfusion (höhere Konzentration im Blut und Interstitium), da das bakterielle Killing für Betalactam-AB abhängig ist von der Zeit über der MIC.

Bisher in Metaanalysen kein Unterschied betreffend Heilung oder Überleben (nicht-kritisch kranke Pat., Studien underpowered oder unterschiedliche Dosierungen in den zwei Therapiearmen).

Ziel: Pharmakologische und klinische Unterschiede nach Dauer- oder Einzeldosierungen von Betalactam-AB bei kritisch kranken Patienten mit schwerer Sepsis zu untersuchen

Methode

- Prospektive, multicenter, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie (5 Spitäler in Australien und 1 Spital Hongkong) von April 2010 – November 2011
- Einschlusskriterien: Schwere Sepsis <48h, (geplanter) Beginn mit Betalaktam AB (Ticarcillin-clavulanate, Pip-Taz, Mero), ICU Aufenthalt erwartet > 48h
- Ausschluss: <18J, AB-Allergie, Nierenersatztherapie, keinen 3-lumigen Katheter oder > 24h AB
- Interventionsarm: Dauerinfusion und Placebo Boli ↔ Kontrollarm: Placebo-Dauerinfusion und Einzelboli.
- AB Talspiegel bestimmt am 2., 3. und 4. Tag. Freie AB Konzentration im Plasma berechnet
- 1° Endpunkt: Plasmakonzentration der AB über MIC (Breakpoints entsprechend CSLI oder EUCAST?)
- 2° Endpunkte: klinisches Ansprechen (cure date = 7-14 Tage nach AB Stop) → Table 1. Zeit bis zur klinischen Erholung, Vitalzeichen auf ICU, Spitalentlassung und ICU freie Tage
- Powerberechnung: 60 Patienten
- Statistik: klassische statistische Tests. 1° Endpunkt: on-treatment analysis am 3/4. Therapietag. 2° Endpunkte: intention to treat analysis

Resultate

Figure 1: 73% (n=44, 22 pro Gruppe) haben ≥ 4 Tage der randomisierten Therapie erhalten und AB Plasmakonzentrationen zu 3 Zeitpunkten bestimmt. AB 24h vor Einschluss waren vergleichbar.

Table 2: 14 Patienten von jeder Gruppe hatten Betalaktam-sensible Keime. Resistente oder alternative Diagnose: Interventionsgruppe (3 Enterococcus sp. und 1 hMPV) und Kontrollgruppe (2 MRSA, 1 C. burnetti, 1 S. maltophilia) → MIC, Antibiogramm?

Table 3: Baseline charakteristika: vergleichbarer APACHE II Score, AB Therapie, Dauer der Studienmedikation, Ort der Infektion (ausser ZNS). Unterschiede betreffend Alter, Geschlecht, 13% mehr Komorbidität und Infektionen vor ICU Eintritt in der Interventiongruppe.

Figure 2: freie AB Konzentrationen im ersten Sample signifikant höher für Mero in der Dauerinfusionsgruppe. Hingegen keine Unterschiede für Tazo oder Ticarcillin-Clav (nur 2 Pat.!).

Figure 3: Ratio freie AB Konzentration über MIC für alle 3 Samples. 1° Endpunkt: Antibiotika Spiegel waren bei 18 (82%) von 22 Pat. über der MIC versus 6 (29%) von 21 Pat. ($P = .001$). Mero: AB Konzentration im Plasma höher als MIC für alle Samples in der Interventionsgruppe vs. 2 von 9 (22%) in der Kontrollgruppe; Pip-tazo 9 von 12 (75%) vs. 4 von 11 (36%), und für Ticarcillin-clavulanate 1 von 2 (50%) vs 0 von 1.

Table 4/Figure 4. Sekundäre Endpunkte: Besseres klinisches Ansprechen (=clinical cure at 7–14 days after study drug cessation) von 27% [70% vs 43%] und dies blieb auch wenn für Therapiewechsel angepasst wurde ($P=.037$). Alle anderen Endpunkte ICU-freie Tage und Mortalität zeigten zwar keinen signifikanten Unterschied (19.5 Tage vs 17 Tage und 90% vs 80%), aber einen Trend für die Dauerinfusion. Kein Unterschied betreffend Überleben (Figure 4: $p=.27$). Keine Nebenwirkungen in beiden Armen.

Diskussion

- Bessere AB Spiegel und besseres klinisches Ansprechen bei Dauerinfusions-Gruppe
- Studie jedoch underpowered zur Evaluation des Überlebens, ICU freie Tage...
- Einzige Studie auf ICU, doppelblind randomisiert (bisherige Studien retrospektiv zB. Lodsie et al. 2007 mit Pip-Taz zur Behandlung von *P. aeruginosa*)

Konklusion (inkl. Metaanalyse und Kommentar des Editorials)

Meta-analyse von Falgas et al. (in der gleichen Ausgabe): deutlich reduzierte Mortalität bei Dauerinfusion mit Pip-Tazo und Mero (relative risk, 0.59; 95% confidence interval, 0.41–0.83). Dies war am deutlichsten sichtbar bei Pat. mit Pneumonie (relative risk, 0.50; 95% confidence interval, 0.26–0.96).

Dauerinfusion von Betalaktam AB scheint im ICU Setting bei kritisch kranken Patienten vorteilhaft zu sein. Diese Studie zeigt eindeutig bessere AB-Konzentrationen. Pflegerischer Aufwand wäre nicht grösser. Geplant ist nun eine Phase II Studie mit mehr Patienten zur Evaluation der klinischen Endpunkte.

Caveat: Heterogenität betreffend Keime, keine Angaben zu MIC und Breakpoints.