

Effect of adequate single-drug vs combination antimicrobial therapy on mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: a post hoc analysis of a prospective cohort

Pena C., Suarez C., Ocampo-Sosa A., Murillas J., Almirante, B., Pomar V., Aguilar M., Granados A., Calbo E., Rodriguez-Bano J., Rodriguez F., Tubau F., Oliver A. and Martinez-Martinez, L. for the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI)
CID 2013;57; 208-216

Hintergrund

- *P. aeruginosa* ist einer der Haupterreger von nosokomialen Infekten, besonders bei immunsupprimierten und kritisch kranken Patienten
- Mortalität einer *P. aeruginosa*-Bakteriämie : 20%. 50% innerhalb von 24-72 Stunden
- Surviving Sepsis Guidelines: empirische Antibiotika-Kombinationstherapien, insbesondere bei bestätigtem oder vermutetem *P. aeruginosa*-Infekt → Reduktion der Wahrscheinlichkeit, inadäquat zu therapieren
- Meta-Analysen zeigen keinen Benefit einer Kombinationstherapie bei gram-negativen Septikämien
- Eine der Studien zeigt eine Reduktion der Mortalität durch Kombinationstherapien bei *P. aeruginosa*-Bakteriämien → Problem: Aminoglykoside wurden als adäquate Therapie gewertet. Nach Korrektur dafür → kein besseres Outcome durch Kombinationstherapie

Studienziel

- Bestimmung, ob eine adäquate Antibiotika-Kombinationstherapie im Vergleich zu einer adäquaten Monotherapie bei *P. aeruginosa*-Bakteriämie zu einer Reduktion der 30-Tage-Mortalität führt

Methoden

- prospektive Kohorten-Studie in 10 spanischen Spitälern
- Einschlusskriterien: Erwachsene Patienten mit Nachweis von *P. aeruginosa* in Blutkulturen
- Erfasste Variablen: Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, schwere der Grunderkrankungen (Charlson Comorbidity Index), schwere der aktuellen Erkrankung bei IPS-Patienten (Simplified Acute Physiology Score), Neutropenie, immunsuppressive Therapie, Fokus der Bakteriämie (2 Kategorien: tiefes Risiko = Harnwege, Katheter, Pancreas/Gallenwege, hohes Risiko = alle anderen), schwere der Bakteriämie (Pitt Bacteremia Score), septischer Schock, Multiorgan-Versagen, Antibiotika-Therapie
 - o (in-)adäquate empirische Mono- oder Kombinationstherapie, (in-)adäquate definitive Mono- oder Kombinationstherapie
- Definitionen bzgl. Antibiotika-Therapie
 - o *Empirische Therapie*: Therapie innerhalb von 24 Stunden nach Abnahme der BK und bevor dem Vorliegen von Resistenz-Prüfungen
 - o *Definitive Therapie*: Therapie, die bei Vorliegen der Resistenzprüfung weitergeführt resp. begonnen wurde
 - o *Adäquate Therapie*: *P. aeruginosa* sensibel gegenüber Wirkstoff und in richtiger Dosierung
 - o *Inadäquate Therapie*: *P. aeruginosa* resistent gegenüber Wirkstoff, falsche Dosierung oder gar kein Antibiotikum
 - *Aminoglykosid-Monotherapie*: inadäquat für Pneumonie, adäquat für Harnwegsinfekte
 - o *Kombinationstherapie*: *P. aeruginosa* sensibel gegenüber beiden verwendeten Wirkstoffe
- Mikrobiologische Analysen: Antibiotika-Sensibilität getestet gemäss CLSI-Guidelines, Breakpoints festgelegt gemäss EUCAST (ausser bei Fosfomycin -> CLSI-breakpoints)

- Statistische Analyse:
 - o Intention-to-treat-Analyse
 - o Kaplan-Meier-Kurve für 30-Tage-Überleben
 - o Effekt der Therapie auf das Outcome: Cox-Regression/ multivariate korrigierte Hazard Ratio
 - o Wahrscheinlichkeit einer Kombinationstherapie basierend auf den Grunderkrankungen (Propensity Score, berechnet durch multivariate logistische Regression mit den Variablen Charlson Index, Pitt Score, Resistenzmuster des *P. aeruginosa*, Fokus der Bakteriämie, Immunsuppressive Therapie)

Resultate

- 632 Episoden einer *P. aeruginosa*-Bakteriämie, 593 in definitiver Analyse
 - o 39 ausgeschlossen (29 fehlende Resistenztestung, 10 zweite Episode)
- 6 der 593 Patienten ohne Antibiotika-Therapie (5 Katheter-assoziiert → Katheter-Entfernung; 1 Abszess abdominal → Drainage)
- 332 (56%) mit adäquater empirischer Therapie, 261 (44%) mit inadäquater empirischer Therapie
 - o 266 (80%) adäquate Monotherapie, 66 (20%) adäquate Kombinationstherapie
 - o AMT: 33% Tazobac, 27% Carbapeneme, 20% Pseudomonas-wirksame Cephalosporine, 9% Fluoroquinolone, 8% Aminoglykoside, 3 Pat. Monobactam, 3 Pat. Colistin
 - o AKT: 65% Betalactame plus Aminoglykoside, 27% Betalactame plus Fluoroquinolone, 2 Pat. Fluoroquinolone plus Aminoglykoside, 2 Pat. Colistin plus Betalactame, 1 Pat. 2 Betalactame
- 30-Tage-Mortalität: 30%, 43% davon innerhalb der ersten 48 Stunden
- Cox-Regression der 30-Tage-Mortalität bzgl. empirischer Therapie
 - o AEMT vs. AEKT: AHR 1.17 (95% CI: 0.7-1.96, p=0.54), AEKT vs. IET: AHR 1.7 (95% CI: 0.99-2.92, p=0.052) (Tabelle 3)
- Cox-Regression der 30-Tage-Mortalität bzgl. definitiver Therapie
 - o ADMT vs. ADKT: AHR 1.34 (95% CI: 0.73-2.47, p=0.34), ADKT vs. IDT: AHR 0.86 (95% CI: 0.36-2.02, p=0.73) (Tabelle 3)

Diskussion

- keine signifikante Assoziation zwischen definitiver Kombinationstherapie und 30-Tage-Überleben (ähnlich wie in vorherigen Studien)
- Kombinationstherapien häufiger bei Patienten mit schwerwiegenderen Erkrankungen (67% mit Pitt-Score >2 vs. 7% mit Pitt-Score <2) und Hoch-Risiko-Fokus (27% vs. 12%)

Limitationen

- Observations-Studie: Wahl der Mono- und Kombinationstherapie durch den behandelnden Arzt und nicht standardisiert
- Zu kleine Studienpopulation, um Veränderungen um < 20% mit 80% Power und einem Signifikanz-Level von < 0.05 zu erfassen

Konklusionen

- ein Benefit einer Kombinationstherapie auf das 30-Tage-Überleben bei einer *P. aeruginosa*-Bakteriämie kann nicht ausgeschlossen werden