

Association between colistin dose and microbiologic outcomes in patients with multidrug-resistant gram-negative bacteremia.

Vicari G, Bauer SR, Neuner EA, Lam SW. Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am. **2013**; 56:398–404.

Hintergrund

- Gram-negative Sepsis → hohe Mortalität → speziell Carbapenem-Resistenzen (Carbapenem-resistente Enterobakterien CRE)
- Colistin
 - Bakterizid
 - UAWs: Nephro- und Neurotoxizität
 - Optimale Dosierung unklar
 - Kleinere Studie mit 18 Intensiv-Patienten → max. steady-state 2.3 mg/l
 - Breakpoint für *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii* (2 mg/l)
 - Dosisreduktion bei NI möglicherweise zu hoch
- **Ziel:** Aufzeigen einer Assoziation zwischen der Dosis von Colistin und einer mikrobiologischen Eradikation bei Patienten mit Gram-negativer Bakteriämie/Sepsis

Methoden

- Retrospektive Studie, 1 Zentrumsspital, 2005 – 2010
- Einschlusskriterien: Alter >18 Jahre, positive BK für Carbapenem-resistente Gram-negative Bakterien, Colistin iv >72h
- Ausschlusskriterien: polymikrobielle Bakteriämie
- Primary outcome: → mikrobiologisches Outcome am Tag 7
 - Erfolg: negative BK am Tag 7 (oder: klinisch guter Verlauf)
 - Therapieversagen: Tod oder positive BK am Tag 7
- Secondary outcome: Mortalität Tag 7 und Tag 28, akutes Nierenversagen → RIFLE-Kriterien
- Colistin-Dosis: colistin-base activity (CBA), Colistimethat-Natrium (Prodrug) → Colistin; 150 mg CBA = 4.5 Mio IU
- Gewicht: dosing body weight (DBW) in kg → ideales Körpergewicht (KG) bzw. falls tatsächliches KG >130% des idealen KG → $DBW = \text{ideales KG} + 0.4 * (\text{tatsächliches KG} - \text{ideales KG})$
- Mikrobiologische Verfahren: Vitek 2, E-Tests
- Statistik:
 - Fisher-Test, Chi-Quadrat-Test, Mann-Whitney U-Test; → multivariate logistische Regression;
 - receiver operating characteristic (ROC) Kurve → Optimierung der Dosisfindung bzgl. des Outcome „mikrobiologisch negative BK am Tag 7“

Ergebnisse

- von 157 Patienten erfüllten 76 die Einschlusskriterien (häufigster Ausschlussgrund Colistin <72h iv appliziert)
- 52 von 76 (68%) Patienten hatten negative BK am Tag 7, 93% der Patienten hatten Verlaufsblutkulturen; 22 Patienten mit Therapieversagen am 7. Tag
- Baseline Charakteristika (→ **Table 1**):
 - Signifikanter Unterschied bzgl. medianer Dosis (**2.9 mg/kg/Tag vs 1.5 mg/kg/Tag**; p=0.011)
 - Pitt bacteremia score war signifikant unterschiedlich
 - Am häufigsten Katheterinfekte (1 Katheter in der failure group nicht entfernt)

- Colistin MIC 2.0 mg/l
- Ableitung der optimalen Dosis anhand der ROC Kurve (→ **Figure 1**), d.h. bei **2.1 mg/kg/Tag**
 - AUC 0.68 und damit Anhalt, dass die Colistin-Dosis ein guter Prädiktor für das 7-Tage-Outcome ist
- Einsatz zusätzlicher Antibiotika: Tigecyclin – Aminoglykosid – Carbapeneme
 - Therapie-Erfolg: 31% – 44% – 31%
 - Therapie-Versagen: 54% – 37% – 21%

(p=0.051)
- Tag 7 – Therapieerfolg (multivariates logistisches Regressionsmodell → **Table 2**):
 - Colistin-Dosis: **OR 1.74**; Pitt bacteremia score: **OR 0.64**; zusätzlich Tigecyclin: **OR 0.23**
- Mortalität:
 - Tag 7: geringer mit höherer medianer Colistin-Dosierung (**2.7 mg/kg/Tag** vs **1.5 mg/kg/Tag**, P=.007)
 - Tag 28: kein signifikanter Unterschied
- Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz:
 - Signifikant assoziiert mit höherer Dosierung (**3.6 mg/kg/Tag** vs **1.7 mg/kg/Tag**, P=.001)

Diskussion

- höhere Dosierung assoziiert
 - mit mikrobiologischem Therapieerfolg und Mortalität am Tag 7
 - jedoch nicht mit der Mortalität nach einem Monat (Tag 28)
 - mit höherer Chance eine akute Niereninsuffizienz zu entwickeln
- Vergleich mit Studien von Dalfino, Falagas, Garonzik:
 - Dalfino 2012: Clinical Infectious Diseases: 54, no. 12 (June 2012): 1720–1726.
doi:10.1093/cid/cis286.
→ höhere Heilungsraten mit höherer Dosierung
 - Falagas 2010: International Journal of Antimicrobial Agents 35, no. 2 (February 2010): 194–199.
doi:10.1016/j.ijantimicag.2009.10.005.
→ Dosierung- Mortalität: 3 mio E – 39%; 6 Mio – 28%; 9 Mio – 22%
 - Garonzik 2011: Antimicrobial Agents and Chemotherapy 55, no. 7 (July 2011): 3284–3294.
doi:10.1128/AAC.01733-10.
- Vorteile der aktuellen Studie:
 - Dosierungsschema von Colistin war über Studienzeitraum unverändert
 - nur Gram-negative Bakteriämien

Kommentar

- Retrospektives Design, kleine Fallzahlen, wenig Kovariaten, Medikation (Vasoaktiva etc), Begleiterkrankungen, Antibiotika-Kombinationstherapie
- keine Unterschiede bzgl. Mortalität am Tag 28 wird nicht ausreichend diskutiert
- Table 1 – Baseline Charakteristika
 - Bakterienspezies unterschiedlich in beiden Gruppen
 - Nierenfunktion in der Therapieversager-Gruppe schlechter → d.h. niedrigere Dosierung wurde gewählt (Nierenfunktion nicht im multivariaten Model enthalten)
 - BMI 29 vs 33 plus grosse IQR