

DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients?

CID April 2014

Jason A. Roberts, Sanjoy K. Paul, Murat Akova, Matteo Bassetti, Jan J. De Waele, George Dimopoulos, Kirsi-Maija Kaukonen, Despoina Koulenti, Claude Martin, Philippe Montravers, Jordi Rello, Andrew Rhodes, Therese Starr, Steven C. Wallis, and Jeffrey Lipman; for the DALI Study

Hintergrund

- 70% aller IPS Patienten erhalten während ihrer IPS Zeit Antibiotika
- Eine rasche korrekte Therapie mit wirksamen Spiegeln ist für die Prognose relevant
- Bei β -Laktam Antibiotika haben Tierstudien und retrospektive Studien am Menschen gezeigt, dass Spiegel über der MHK entscheidend für das Abtöten der Bakterien sind (Tiermodell 40-70% des Dosierungsintervall, retrospektive Studien am Ende des Dosierungsintervall bis zu 4fache MHK)
- Daten über die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Antibiotika wurden hauptsächlich an gesunden Probanden ermittelt, es ist davon auszugehen dass sich diese bei schwerkranken Patienten deutlich unterscheiden

Primäres Studienziel: Ermittlung der Konzentration von freien β -Laktamantibiotika bei Patienten der Intensivstation

Sekundäres Studienziel: Untersuchung des Einfluss der Antibiotikakonzentrationen auf das klinische Outcome.

Methodik

- Prospektive multizenter Studien an verschiedenen Intensivstationen – Lead: University of Queensland
- Einschlusskriterien: über 18 Jahre und i.v. Gabe eines der Studienmedikamente (**Amoxicillin (+/- clavulanat), Ampicillin, Cefazolin, Cefepime, Ceftriaxone, Doripenem, Meropenem, Piperacillin (+Tazobactam)**) (Indikationsstellung und Dosierung durch behandelnde Ärzte, es wurden auch Patienten mit prophylaktischer Gabe eingeschlossen sowie Patienten mit kontinuierlicher Gabe)
- Messgröße: **freie Antibiotikakonzentration nach 50% und 100% des Dosierungsintervalls**
- Vergleichsgröße: MHK des isolierten relevanten Keims, falls nicht vorhanden EUCAST Breakpoint des isolierten Keimes, falls kein Keim isoliert: höchster EUCAST breakpoint eines sensiblen Keimes (**worst case Szenario**)
- Bei jedem Patienten eine Blutenentnahme nach der Hälfte und am Ende des Dosierungsintervall. -> Analyse in einem einzelnen Laboratorium

Definitionen:

→Table 1

Positives Outcome = Beendigung der antibiotischen Therapie ohne Änderung der Antibiotikatherapie und ohne Wiederbeginn von neuen Antibiotika innerhalb von 48 Stunden nachdem Stopp.

Statistik

Korrelation von Antibiotikakonzentrationen mit klinischen Outcome standardisiert nach APACHE 2 und SOFA score

Resultate

- 68 ICUs in 10 Ländern, 384 Patienten mit β -lactam Antibiotika, davon 23 ausgeschlossen wegen Fehlern bei den Blutentnahmezeitpunkten; 69% therapeutische Antibiotikagabe
- Demografische Daten: → Tab.2
- 41% pulmonale Infektionen, 14 % abdominelle Infektionen
- In 72% isolierter Erreger bei den Patienten die Antibiotika therapeutisch erhalten – davon in 34.2% MHK vorhanden (in 18% wurde *P. aeruginosa* isoliert, in 14% *E. coli*)
- Die **durchschnittliche vermutete/gemessene MHK aller Patienten beträgt 8mg/l**, der Medianwert 2mg/l. (!)
- Gemessene Konzentrationen → Tab 3, Variation: Fig 1
- Quotient Konzentration/MHK (PK/PD) → Fig 2
- Klinisches outcome:
- **16% erreichen keine Konzentration > MHK nach 50% des Dosierungsintervall → diese haben eine 32% kleinere Wahrscheinlichkeit auf ein positives Outcome** (OR, 0.68 [95% CI, .52–.91]; P = .009)
- Im multivariaten Modell zeigten nur APACHE II Score, SOFA Score sowie ein Konzentration > MHK nach 50% und 100% des Dosierungsintervall einen signifikanten Effekt auf das positive Outcome.
- Der positive Effekt von einem steigenden Konzentrations/MHK Quotienten (PK/PD) auf das Outcome zeigt sich insbesondere bei weniger kranken Patienten nach Apache Score → Fig. 3A und B
- In der Subgruppenanalyse für Bakteriämien, Lungeninfektionen (n=104) und intraabdominellen Infektionen (n=35) zeigte sich **nur für blood stream infections** (n=24) eine signifikante Korrelation zwischen positivem Outcome und Spiegel > MHK nach 50% des Dosierungsintervall.

Diskussion

- Die Ergebnisse zeigen eine **sehr hohe Variabilität** der gemessenen Plasmaspiegel; dies stellt die aktuelle Dosierungspraxis bei schwerkranken Patienten in Frage
- Die häufig gemessenen tiefen Spiegel stellen ein Risiko für die Entwicklung von resistenten Keimen dar.

Limitationen

- Bei den meisten Patienten **keine MHK vorhanden**, somit worst case Szenario
- Auswertung nur eines **einzelnen Dosierungszyklus**
- Grosse Heterogenität von Patienten und Erregern
- Nur 38% Betalaktammonotherapie → **Kombinationspartner nicht ausgewertet**