

Effect of Adequate Single-Drug vs Combination Antimicrobial Therapy on Mortality in *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infections: A Post Hoc Analysis of a Prospective Cohort

Peña C, Suarez C, Ocampo-Sosa A, Murillas J, Almirante B, Pomar V, Aguilar M, Granados A, Calbo E, Rodríguez-Baño J, Rodríguez F, Tubau F, Oliver A, Martínez-Martínez L; Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI).

Clin Infect Dis. 2013 Jul;57(2):208-16

Hintergrund

- *P. aeruginosa* Bakteriämien haben eine Mortalität von >20%
- Die Hälfte davon in den ersten 48-72 Stunden, die rasche Gabe eines wirksamen Präparats erscheint deshalb zentral.
- Kombinationstherapie für *P. aeruginosa* Bakteriämien deshalb empfohlen (Surviving Sepsis campaign guidelines 2008, mit Einschränkungen 2012).
- Keine klinische Evidenz für synergistische Wirkungen
- Datenlage jedoch unklar, keine Evidenz in grösseren Metaanalysen, wenn gegen adäquate Monotherapie verglichen

Methodik

Post-hoc Analyse einer prospektiv erfassten Kohorte. An 10 Kliniken in Spanien wurden durch tägliche Kontrollen der Blutkulturen sämtliche *P. aeruginosa* monobakteriellen Bakteriämien erfasst und 30 Tage nachbeobachtet.

Sämtliche *P. aeruginosa* wurden einerseits in den einzelnen Kliniken und zusätzlich im Referenzlabor in Santander untersucht.

Definitionen:

- **Empirische Therapie:** Therapiebeginn innert 24h Stunden nach Entnahme der positiven Blutkultur und vor Bekanntwerden des Antibiotogramms
- **Definitive Therapie:** Therapie die am Tag des Bekanntwerdens des Antibiotogramms begonnen oder fortgeführt wurde
- **Adäquate Kombinationstherapie** = beide sensibel (gemäss EUCAST Breakpoints) in gemäss aktueller Richtlinien adäquater Dosierung
- **Adäquate Monotherapie** = Ein sensibles Präparat
- **Inadäquate Therapie** = kein sensibles Präparat sowie Monotherapie mit Aminoglykosiden bei pulmonalem Fokus

Analyse

Es wurden nur Patienten analysiert, für die die Resistenzprüfung vorhanden war.

Gemessenes outcome: Tod in den ersten 30 Tagen, Zeitpunkt der positiven Blutkultur = T0

Kaplan- Meier Überlebenskurven. Aufgrund der zum Teil unterschiedlichen Baseline Charakteristika der Patienten und zum Ausschluss möglicher Confounder wurden einerseits multivariant adjustierte Hazardratios berechnet und andererseits ein propensity score für den Erhalt einer Kombinationstherapie berechnet.

Resultate

632 Pseudomonas Bakteriämien in 2 Studienjahren, davon 29 ausgeschlossen wegen fehlender Resistenzangaben und 10 aufgrund einer 2. Bakteriämie. Somit betrug die Kohorte 593 Patienten.

-->Tab.1

6 Patienten ohne antibiotische Therapie (5 davon Kathetersepsis mit ausschliesslich Katheterentfernung, 1 intraabdomineller Abszess mit interventioneller Drainage) bis auf 1 Kathetersepsis (Verlegung) alle nach 30 Tage nicht tot.

Empirische Therapie

Verwendete Antibiotika

AESD Patienten: 88 (33%) Piperacillin-Tazobactam, 71 (27%), Carbapeneme, 54 (20%), Antipseudomonas Cephalosporine, 25 (9%) Fluorochinolone, 22 (8%) Aminoglykoside; 3 Monobaktam, 3 Colistin

AECT Patienten: 43 (65%) β -Laktam + Aminoglykosides, 18(27%), β -Laktam und Fluorochinolone

30 Tage Mortalität

insgesamt 30%, davon 48% in den ersten 48 Stunden

Nicht adjustierte Mortalitätsraten -->Fig. 1

Cox Regression nach Normalisierung bezüglich mortalitätsassozierten Variablen (highrisk Bakteriämie, Pitt score, Schock/MODS nach 48 Stunden, und Pseudomonas Resistenz) zeigt **keinen signifikanten Unterschied zwischen AESD und AECT** jedoch ein fast signifikantes Risiko für Patienten mit IET bezüglich 30 Tage Mortalität. --> Tab. 3

Nach Adjustierung gemäss Pitt Score ≥ 2 30 Tage Überlebenswahrscheinlichkeit -->Fig. 2

AESD: 58.6% (95% CI, 45.6%–75.3%), **AESD: 58.7%** (95% CI, 50.2%–68.7%), **IET: 41.0%** (95% CI, 32.5%–51.5%)

In der Multivarianz Analyse war das 30 Tage Mortalitätsrisiko von AESD (AHR, 1.05; 95% CI, .61–1.80; P = .85) zu AECT **vergleichbar**, jedoch deutlich erhöht für IET (AHR, 1.65; 95% CI, .94–2.88; P = .077).

In den **Subgruppenanalysen** (Schock, high risk Bakteriämie, MDR und nicht MDR *P. aeruginosa*) zeigten sich **keine signifikanten Unterschiede zwischen AESD und AECT**.

Definitive Therapie

Bezüglich Verteilung auf die Gruppen: --> Tab. 1

Die Multivarianzanalyse adjustiert für den propensity score und für mortalitätsassozierte Variablen (highrisk Bakteriämie, Pitt score, Schock/MODS nach 48 Stunden, und Pseudomonas Resistenz), zeigte dass die 30 Tage Mortalität zwischen **ADST** (AHR, 1.34; 95% CI, .73–2.47; P = .35) und **ADCT** sich **nicht signifikant unterschied**.

Diskussion

Es konnte **kein Vorteil einer Kombination zweier wirksamer Substanzen** gegenüber der Therapie mit einer wirksamen Substanz aufgezeigt werden. Allerdings konnte auch in der Mehrheit der Analysen kein signifikanter Unterschied gegenüber einer Therapie ohne wirksame Substanz gezeigt werden.

Limitationen

Beobachtende Studie: keine randomisierte Therapieauswahl, sehr unterschiedliche Patienten, unterschiedliche Präparate, rel. Kleine Subgruppen