

Intravenous Immunoglobulin and Mortality in Pneumonia Patients With Septic Shock: An Observational Nationwide Study

Tagami et al. CID 2015:61 (1 August)

Introduction:

- Mortalität bei Sepsis/septischem Schock immer noch hoch, trotz Entwicklungen in Diagnostik und Behandlung.
- Annahme, dass IVIG durch breite Aktivität gegen bakterielle Produkte und Zytokine Benefit haben könnte.
- Grösste randomisierte Studie fand keine Besserung in der 28-Tage Mortalität (2007).
- Mehrere Metaanalysen von randomisierten Studien fanden eine reduzierte Mortalität (overall survival benefit) bei Gebrauch von IVIG in der Sepsis. Limitationen durch Heterogenität, 2 Metaanalysen ohne Benefit bei Einschluss nur der Trials mit gutem Design.
- Immer noch kontrovers diskutiert, in den akutellen Sepsis-Guidelines nicht enthalten.

Methods:

- Nationale Japanese Diagnosis Procedure Combination (DPC) Database. Beinhaltet Baseline-Patientencharakteristika, Komorbiditäten und Komplikationen, die während der Hospitalisation auftreten, Informationen über alle Medikamente, welche während der Hospitalisation verabreicht wurden.
- In Japan polyklonale IVIG zugelassen für 3 Tage (max. 5g/d).
- Mechanisch ventilierte Patienten mit septischem Schock von Juli 2010 bis März 2013.
- **Einschlusskriterien:** >18 Jahre, bestätigte Diagnose einer Pneumonie bei Eintritt, septischer Schock (Vasopressor-Gebrauch innert 5 Tagen).
- **Ausschlusskriterien:** Komplikationen nach Eintritt (HAP, VAP), Schwangerschaft, Trauma, hämatologische Malignität, Tumor, Immunoglobulinopathie, chirurgischer Eingriff innert 3 Tagen nach Einweisung, virale Pneumonie, Aspirationspneumonie, PcP bei HIV, tuberkulöse Pneumonie, keine Antibiotika an Tag 1-5, Entlassung innert 2 Tagen.
- **Endpunkte:** All-cause 28-day mortality, all-cause in-hospital mortality, Katecholamin-freie Tage, Ventilator-freie Tage (in den ersten 28 Tagen nach Einweisung).
- 1 zu 1 matched analysis (propensity score).

Results:

- Total 8'264 Patienten, 1'014 Spitäler. Studienperiode 33 Monate. Retrospektive Studie.
- Kontrollgruppe (n=6'940), IVIG-Gruppe (n=1'324).
- 1'045 propensity score-matched Paare wurden generiert (*Figure 1*).
- Baseline Patienten-Charakteristika, *Table 1*:
Ungepaarte Analysen: Eher IVIG bei Jungen, in einem akademischen Spital, brauchten mehr Noradrenalin, mehr Medikamente und Bluttransfusionen. Erhielten mehr Carbapeneme, Fluoroquinolone, Makrolide und anti-MRSA Medikamente. Hatten öfter mehrere Antibiotika gleichzeitig.

Gepaarte Analysen: Ausgeglichene Verteilung der Charakteristika.

- Endpunkte, *Table 2*:

Overall 28-Tag Mortalität bei 35.7%. Keine signifikanten Unterschiede in der Mortalität nach 5 Tagen und auch nach 28 Tagen in der IVIG- und Kontrollgruppe.

Keine Unterschiede in der in-hospital Mortalität.

Weniger Katecholamin-freie Tage und weniger Ventilator-freie Tage in der IVIG-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (nicht so in gematchten Analysen).

Discussion:

- Keine Signifikanz zwischen IVIG-Gebrauch und Mortalität bei mechanisch-ventilierter Pneumonie, Katecholamin- oder Ventilator-freien Tagen.

- **Stärke:** Schwere Pneumonie ist die häufigste Ursache einer Sepsis. Grosse Zahl an mechanisch ventilerten Patienten mit septischem Schock.

- Antibiotika-Gebrauch (über alle): >2 Antibiotika (32.8%), Carbapenem (38.4%), Tazobac (18.4%), Fluoroquinolone (15.4%), anti-MRSA Medikamente (5.1%). Der hohe Gebrauch an diesen Medikamenten als empirische Therapie, da Vasopressor-Bedürftige und ventilierte Patienten eher Risikofaktoren für resistente Keime haben. Als empirische Therapie in Sepsis auch in den Guidelines empfohlen.

- Um Bias für nicht-gemessene Cofounding-Faktoren zu überwinden, wurde Methode der Instrumentenvariablen durchgeführt, welche die Robustheit der Resultate bestätigte.

- Im 2000 Studie mit IVIG in Sepsispatienten zeigte vermindertes Fieber (Mortalität nicht untersucht). Auf diesen Daten wurde IVIG von der Regierung empfohlen (in Japan).

- In Japan randomisierte Studie schwierig, da IVIG in Praxis bereits weit gebraucht wird.

- Immer noch ungenügend Evidenz für Benefit von IVIG bei Sepsis. Die aktuellsten Sepsis-Guidelines befürworten den Gebrauch nicht.

- 16% der 8'264 erhielten IVIG (entspricht ungefähr des weltweiten Gebrauchs).

- **Limitation:** Retrospektiv (observationell, ohne Randomisation). Bias durch nicht-gemessene Confounder (akute Physiologie, Ventilator-settings, Sauerstoffpartialdruck, extravaskuläres Lungenwasser...).

Nur auf Sepsis bei Pneumonie anwendbar.

Sehr tiefe Dosis von IVIG (im Vergleich zu früheren Studien), ist möglicherweise Grund für Negativität der Resultate.