

A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis

Joel M. Dulhunty, Jason A. Roberts, Joshua S. Davis, Steven A. R. Webb, Rinaldo Bellomo, Charles Gomersall, Charudatt Shirwadkar, Glenn M. Eastwood, John Myburgh, David L. Paterson, Therese Starr, Sanjoy K. Paul, and Jeffrey Lipman; for the BLING II Investigators for the ANZICS Clinical Trials Group

Am J Respir Crit Care Med. 2015 Dec 1;192(11):1298-305

Hintergrund

- Wirkung der Betalaktame ist „time-dependent“, d.h. Wirkspiegel sollte möglichst lange oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) der Erreger liegen
- Aus pharmakokinetischer Sicht scheint somit eine kontinuierliche Verabreichung der Betalaktame sinnvoll, wobei die kontinuierliche Infusion in-vitro, in Tiermodellen und in einzelnen nicht-randomisierten Studien Vorteile- auch hinsichtlich outcome- gezeigt hat

Hypothese: Kontinuierliche Infusion von Betalaktamen führt zu einem verbessertem klinischen outcome gegenüber der intermittierenden Verabreichung bei Patienten mit schwerer Sepsis.

→**Studienziel:** Unterschied im Hinblick auf ICU-freie Tagen bei kontinuierlicher vs. intermittierender Betalaktam-Verabreichung?

Methoden

- Prospektive, multizentrische, doppelblinde und randomisierte Studie
- Einschluss von Patienten auf verschiedenen Intensivstationen (Australien, Neuseeland und Hongkong) mit der Diagnose einer schweren Sepsis und Beginn (<24h vor Randomisierung) einer Antibiotikatherapie mit Piperacillin-Tazobactam, Ticarcillin-Clavulanat oder Meropenem
- Randomisierung entweder in Gruppe mit Verabreichung mittels kont. Infusion oder in Gruppe mit intermittierender Infusion über 30 Minuten (verblindet)
- Primär Erhalt einer loading dose, totale Dosis über 24 h Stunden identisch
- Dauer der randomisierten Antibiotika-Verabreichung gemäss Studienprotokoll bis zur Verlegung/IPS-Entlassung bzw. bis zum Behandlungsende, Wechsel innerhalb der versch. Betalaktam-Klassen und auch auf Flucloxacillin war erlaubt
- Primäres outcome: Anzahl ICU-freie Tage am Tag 28 nach Randomisierung
- sekundäre outcomes:
 - a) Tag 90-Mortalität, b) Heilung („clinical cure“) 14 Tage nach stopp der Antibiotika-Therapie, c) Anzahl Tage ohne Organversagen am Tag 14, d) Dauer der Bakteriämie
- **Statistik:** sample size 210/Gruppe (90% power); mod. intention-to-treat Analyse von allen Teilnehmern welche Studienmedikation bzw. per-protocol Analyse von allen Teilnehmern welche ≥ 3 Tage verblindete Studienmedikation erhalten haben

Resultate

- Einschluss von Juli 2012 bis April 2014 mit 90-Tages-follow-up bis Juli 2014
- **Abb. 1** : 432 Teilnehmer randomisiert, wovon 422 Studienmedikation erhalten haben: 212 kontinuierlich vs. 220 intermittierend
- Nierenersatz-Verfahren in 55=25.9% (kont. Verabreichung) bzw. in 59=26.8% (int. Verabreichung)
- **Tabelle 1:** baseline Charakteristika, ausgeglichen
- **Tabelle 2:** Keimidentifikation bei 83 (40 bzw. 43) eingeschlossenen Patienten, hauptsächlich gram-negative Erreger → davon sensibel auf verabreichtes Medikament getestet: 39=97.5%

in der Gruppe mit kont. AB-Verabreichung bzw. 37=86% in der Gruppe mit der intermittierenden AB-Verabreichung

- Mittlere Dauer der Studienmedikation betrug 3.2 Tage (IQR 1.9-6.0) in der Gruppe mit kont. Infusion vs. 3.7 Tage (IQR 1.9-5.9) in der Gruppe mit int. Infusion; totale Behandlungsdauer mit Betalaktam-Antibiotika 5.3 vs. 5.7 Tage; zus. eingesetzte Antibiotika wie Glykopeptide, Makrolide, Nitroimidazol, Aminoglykoside und Chinolone
- **Tabelle 3**/outcome: kein Unterschied bzgl. Anzahl ICU-freier Tage am Tag 28 (18 vs. 20 Tage, $p=0.38$) und kein Unterschied bzgl. sekundärer outcome-Punkte (90-Tages-Mortalität, „clinical cure“, Organversagen und Dauer der Bakteriämie)
- **Abb. 2 und 3**: 90-Tages Überleben ohne signifikante Differenz in der intention-to-treat wie auch mod. intention-to-treat Analyse (HR 0.91 bzw. 0.86)

Fazit

- Keine Unterschiede hinsichtlich outcome (ICU-freie Tage, 90-Tages-Mortalität und Heilung) beim Vergleich von kontinuierlicher vs. intermittierender Verabreichung der Betalaktam-Antibiotika bei schwerer Sepsis

Diskussion/Limitationen

- geringe Heilungs- (52.4 bzw. 49.5%) und hohe Mortalitätsrate in beiden Gruppen, insbesondere im Vergleich zu früher durchgeführten ähnlichen Studien derselben Autoren
 - Resultate evt. beeinflusst durch Einschluss von Nierenersatz-Verfahren (bei rund 25%) → darunter auch bei intermittierender Verabreichung möglicherweise ausreichende Spiegel über längeren Zeitraum
 - heterogene Studienpopulation mit teilweise auch nicht-infektiösen Diagnosen, resistenten Keimen sowie Nierenersatzverfahren → ausgewählte Zielgruppe für kontinuierliche Betalaktam-Verabreichung wäre zu bevorzugen
- + grosse Studie mit klarem Studiendesign
? Keimidentifikation bei lediglich 1/5 der Patienten, keine Informationen bezüglich MHK
? kein drug-monitoring erfolgt