

2014'ü Geride Bırakırken Literatürde Öne Çıkanlar



Prof. Dr. Haluk ERAKSOY

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Yrd. Doç. Dr. Z. Çağla KARAKOÇ

Liv Hospital- Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi

Sunum Planı

- Akut infeksiyonların tedavisinde β -laktamların *UZUN süreli infüzyon ve aralıklı bolus uygulamalarının karşılaştırılması: meta-analiz*

Teo J, Liew Y, Lee W, Kwa AL. Prolonged infusion versus intermittent boluses of beta laktam antibiotics for treatment of acute infections: a meta-analysis. Int J Antimicrob Agents. 2014; 43(5):403-11

- *Clostridium difficile* infeksiyonu olan hastada statin kullanımı ve mortalite riski

- *Saliba W, Barnett-Griness O, Elias M, Rennert G. Statins use and risk of mortality in patient with Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect. 2014; 20(10):1061-6*



Review

Prolonged infusion versus intermittent boluses of β -lactam antibiotics for treatment of acute infections: a meta-analysis



Jocelyn Teo, Yixin Liew, Winnie Lee, Andrea Lay-Hoon Kwa*

Department of Pharmacy, Singapore General Hospital, Outram Road, Singapore 169608, Singapore

ARTICLE INFO

Article history:

Received 3 October 2013

Accepted 25 January 2014

Keywords:

β -Lactam

Dosing strategy

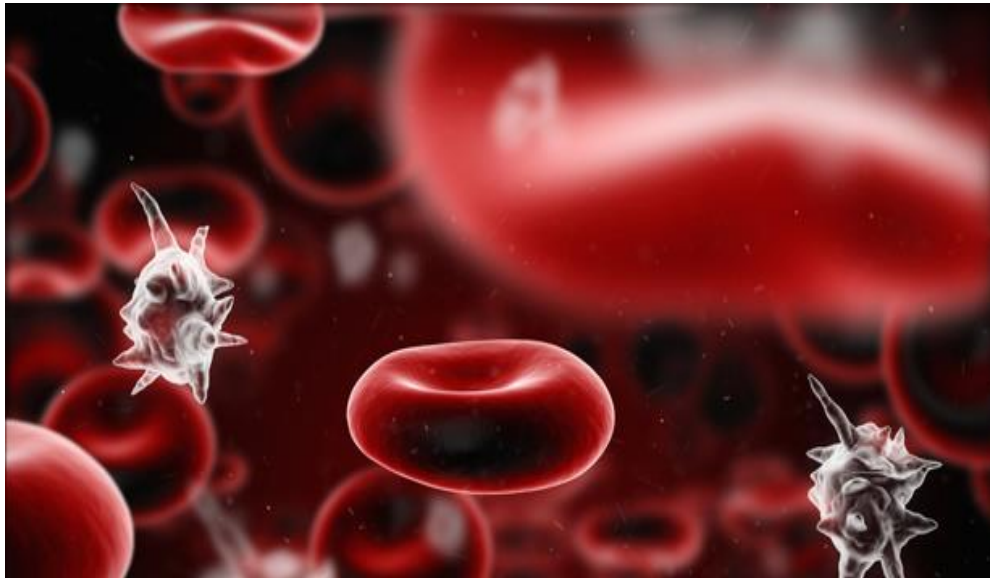
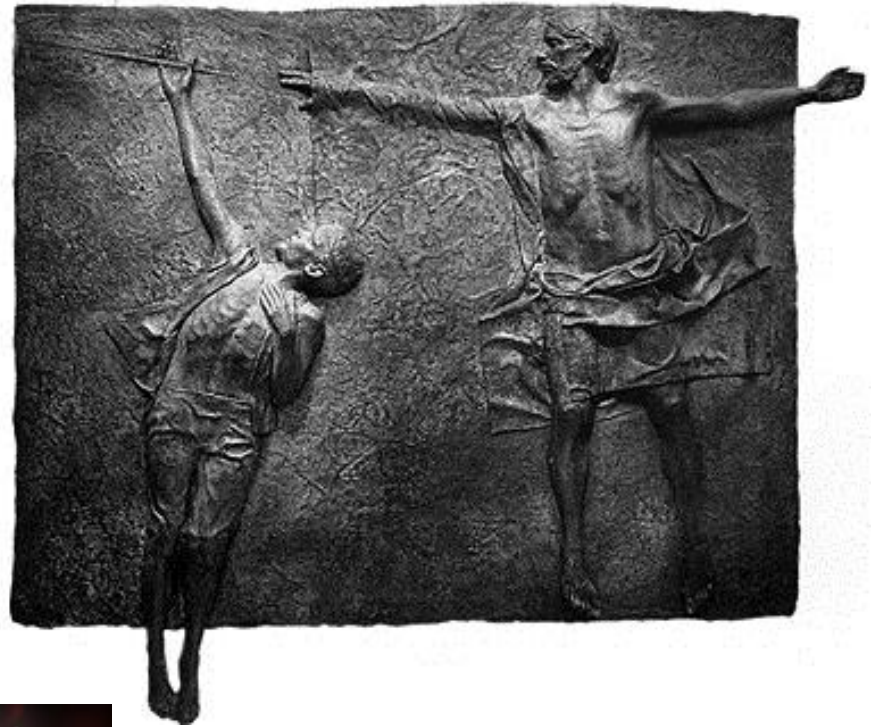
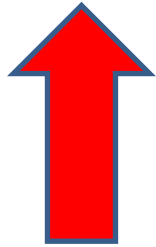
Prolonged infusion

Clinical benefit

ABSTRACT

The clinical advantages of prolonged (extended/continuous) infusion remain controversial. Previous studies and reviews have failed to show consistent clinical benefits of extending the infusion time. This meta-analysis sought to determine whether prolonged β -lactam infusions were associated with a reduction in mortality and improvement in clinical success. A search of PubMed, EMBASE and The Cochrane Library for randomised controlled trials (RCTs) and observational studies comparing prolonged infusion with intermittent bolus administration of the same antibiotic in hospitalised adult patients was conducted. Primary outcomes evaluated were mortality and clinical success. A total of 29 studies with 2206 patients (18 RCTs and 11 observational studies) were included in the meta-analysis. Compared with intermittent boluses, use of prolonged infusion appeared to be associated with a significant reduction in mortality [pooled relative risk (RR)=0.66, 95% confidence interval (CI) 0.53–0.83] and improvement in clinical success (RR=1.12, 95% CI 1.03–1.21). Statistically significant benefit was supported by non-randomised studies (mortality, RR=0.57, 95% CI 0.43–0.76; clinical success, RR=1.34, 95% CI 1.02–1.76) but not by RCTs (mortality, RR=0.83, 95% CI 0.57–1.21; clinical success, RR=1.05, 95% CI 0.99–1.12). The positive results from observational studies, especially in the face of increasing antibiotic resistance, serve to justify the imperative need to conduct a large-scale, well-designed, multicentre RCT involving critically ill patients infected with high minimum inhibitory concentration pathogens to clearly substantiate this benefit.

**Sepsis;
mortalite
morbidity**



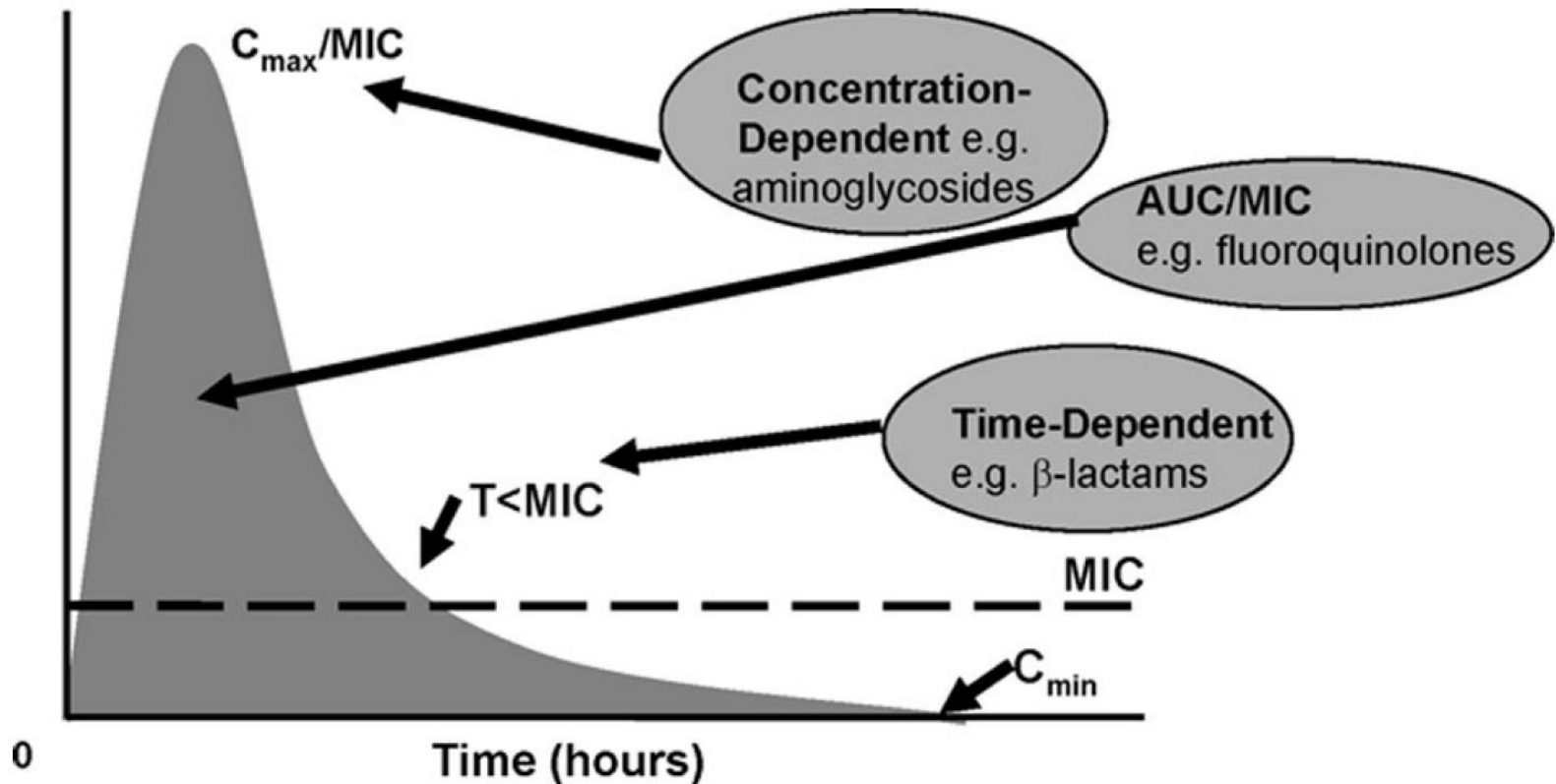
Kritik hastalar-dirençli mikroorganizmalar



Alternatif doz stratejileri



β -laktamlar - zamana bağılı etki



Çalışmanın amacı



β -laktam antibiyotiklerin uzun süreli infüzyonla verilmesinin klinik yararı var mıdır?

Tedavi stratejileri tanımları

1.Uzun süreli infüzyon (prolonged infusion)

a.Uzatılmış infüzyon (extended infusion)

b.Sürekli infüzyon (continuous infusion)

2.Aralıklı bolus (intermittent bolus)

Makalelerin seçilmesi

Veritabanları*

('administration','infusion','interval'or
'dosing': with'bolus','pulse','discontinuous','intermittent','continuous',
'extended'or'prolonged';and' antibiotic','anti-microbial',
'anti-bacterial', 'beta-lactam','penicillin','cephalosporin' or 'carbapenem')

(1979-2012)

(n=2975)



Tam metin olanlar seçildi

(n=33)



Elenen makaleler

- iki çalışma kolunda farklı beta-laktam antibiyotik(n=2)
- duplikasyon (n=2)



Meta- analize alınan çalışma sayısı: **29**

18 RKÇ

3 prospektif karşılaştırmalı

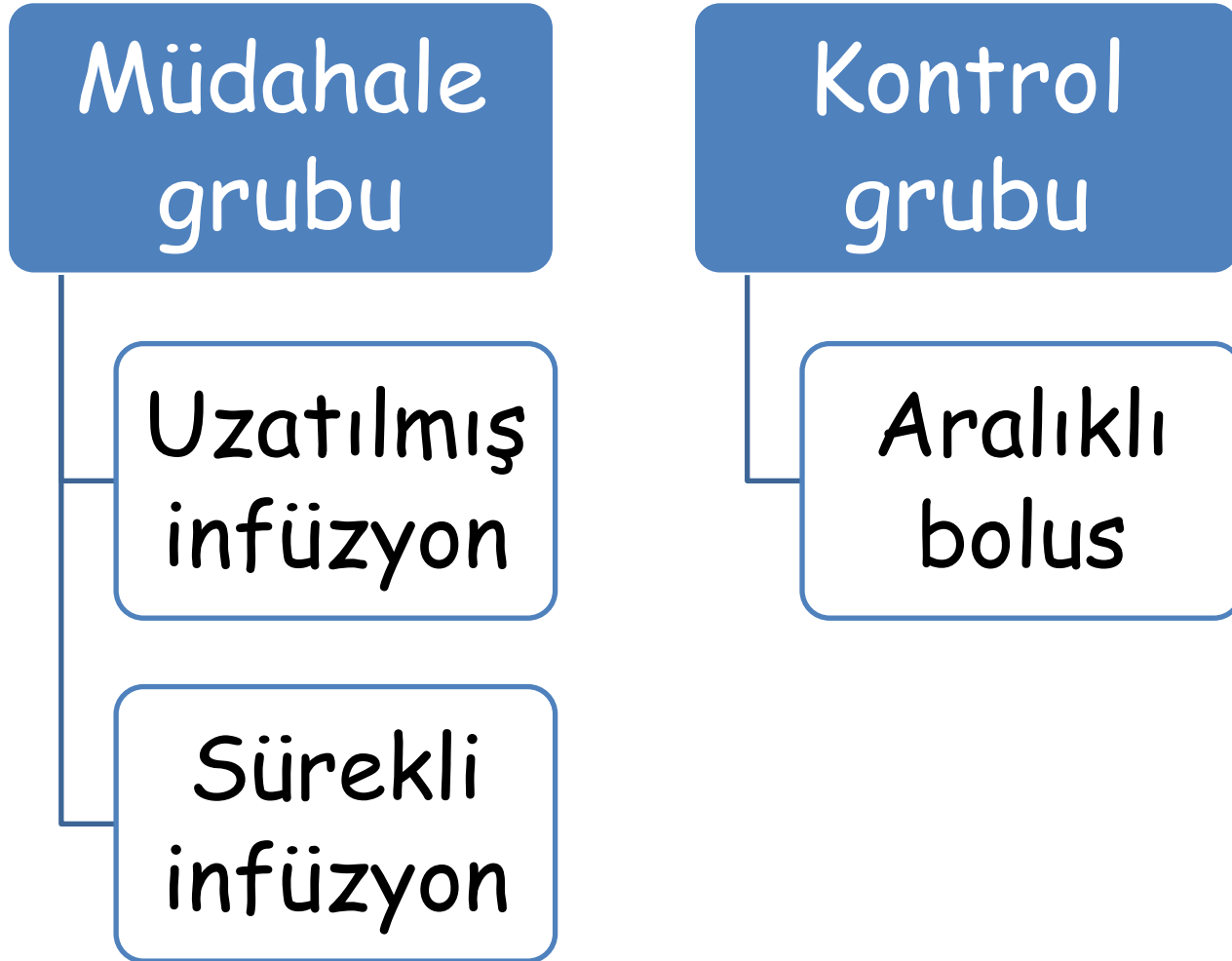
8 retrospektif çalışma

*PubMed, EMBASE,
Cochrane

Meta-analize dahil edilen çalışmalarda aranan kriterler

- Hastanede yatan, erişkin hasta, akut infeksiyon
- Aynı β -laktam antibiyotiğin uzun süreli infüzyon ve aralıklı bolus uygulamalarının kıyaslandığı çalışmalar
- Tanımlanmış klinik sonlanımı olan çalışmalar
- RKÇ, prospektif/rektrospektif gözlemsel çalışmalar
- Çalışma dizaynı ve yapıldığı ülke,
- Hasta sayısı, demografik verileri, hastalık derecesi (şiddeti),
- İnfeksiyon tipi ve etken olan patojen,
- Antibiyotik türü, dozu, doz aralığı, uygulama yolu, birlikte kullanılan antibiyotikler
- Mortalite, klinik başarı, yan etkiler

Meta-analizdeki çalışma kolları



Tanımlar

- **Uzun süreli infüzyon:**
 - Uzatılmış infüzyon: 3-4 saatlik infüzyon
 - Sürekli infüzyon: Sabit hızda 24 saatten daha uzun süreli infüzyon (yükleme dozu)
- **Aralıklı bolus:** 30-60 dakika süre ile

Sonlanım noktaları

Primer
sonlanım
noktası

- Mortalite
- Klinik başarı

Sekonder
sonlanım
noktası

- Yan etki

Meta-analize alınan çalışmaların kalite ölçütleri

- Randomize kontrollü çalışma(RKÇ) için metodolojik kalite **Jadad skoru** (0-9) ile
- Randomize olmayan gözlemsel çalışmalar(ROGÇ) için ise **Newcastle-Ottawa skalası** (0-5) ile

Sonuçlar

- ✓ Çalışma karakteristiği
- ✓ Kalite değerlendirmesi
- ✓ Mortalite
- ✓ Klinik başarı
- ✓ Yan etki
- ✓ Heterojenite ve yanlılık



Table 1
Characteristics of the eligible studies for prolonged infusion (PI) versus intermittent boluses (IB) of β -lactam antibiotics included in the meta-analysis.

Study	Study design	Patient population (country)	Infection type	Organism isolated	Sample size (clinically evaluable)	PI		IB		Jadad or Newcastle–Ottawa scale ^a
						Mean/median age (years)	Mean/median APACHE II score	Mean/median age (years)	Mean/median APACHE II score	
Angus et al., 2000 [27]	RCT	N/S (Thailand)	Septicaemic melioidosis	<i>Burkholderia pseudomallei</i>	21	48	15	43	21	1
Bodey et al., 1979 [28]	RCT	Non-ICU; cancer patients (USA)	Various	Various	204	N/S	N/S	N/S	N/S	3
Buck et al., 2005 [29]	RCT	Non-ICU (Germany)	Various	N/S	24	61	N/S	60	N/S	2
Buijk et al., 2002 [30]	Prospective study	Surgical ICU (The Netherlands)	IAI	Gram-negative	18	62	16	64	14	7
Chytra et al., 2012 [31]	RCT	ICU (Czech Republic)	Various	Gram-negative	214	45	21	47	22	2
De Jongh et al., 2008 [32]	RCT	N/S (Belgium)	Various	Various	12	58	12	56	13	2
Dow et al., 2011 [33]	Retrospective cohort	ICU (USA)	Various	Gram-negative	121	58	24	60	25	8
Dulhunty et al., 2013 [34]	Multicentre RCT	ICU (Australia, Hong Kong)	Various; severe sepsis	Various	60	54	21	60	23	5
Fahimi et al., 2012 [35]	Prospective quasi-experimental	ICU patients (Iran)	VAP	Gram-negative	61	49	19	58	20	7
Georges et al., 2005 [20]	RCT	ICU (France)	Nosocomial pneumonia; bacteraemia	Gram-negative	50	48	N/S	48	N/S	2
Grant et al., 2002 [36]	Prospective study	N/S (USA)	Various	Various	98	66	12	65	12	7
Hanes et al., 2000 [37]	RCT	ICU; trauma patients (USA)	Pneumonia	Gram-negative	31	34	14	36	11	2
Hughes et al., 2009 [38]	Retrospective cohort	N/S (USA)	Infective endocarditis	MSSA	107	40	N/S	45	N/S	7
Lagast et al., 1983 [39]	RCT	N/S (Belgium)	Bacteraemia	Gram-negative	45	N/S	N/S	N/S	N/S	2
Lau et al., 2006 [40]	RCT	ICU (USA)	Abdominal infection	Various	167	50	8	49	8	2
Lodise et al., 2007 [9]	Retrospective cohort	Non-ICU (USA)	Various	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	194	63	15	64	16	7
Lorente et al., 2006 [41]	Retrospective cohort	ICU (Spain)	VAP	Gram-negative	89	57	15	56	15	7
Lorente et al., 2007 [42]	Retrospective cohort	ICU (Spain)	VAP	Gram-negative	121	63	16	63	16	8
Lorente et al., 2009 [43]	Retrospective cohort	ICU (Spain)	VAP	Gram-negative	83	63	16	62	16	8
Lubasch et al., 2003 [44]	RCT	N/S (Germany)	COPD exacerbation	Various	73	65	N/S	65	N/S	1
Nicolau et al., 2001 [45]	RCT	ICU (USA)	Pneumonia	Various	35	46	14	56	16	3
Patel et al., 2009 [46]	Retrospective cohort	N/S (USA)	Various	Gram-negative	129	70	11	72	11	7
Rafati et al., 2006 [47]	RCT	ICU (Iran)	Various	Gram-negative	40	50	16	48	14	3
Roberts et al., 2007 [19]	RCT	ICU (Australia)	Respiratory, IAI	Various	50	43	19	52	16	4 ^b
Roberts et al., 2009 [48]	RCT	ICU (Australia)	Sepsis	N/S	10	57	N/S	55	N/S	3
Roberts et al., 2010 [49]	RCT	ICU (Australia)	N/S	N/S	16	30	20	41	24	2
Sakka et al., 2007 [50]	RCT	Surgical ICU (Germany)	ICU-acquired pneumonia	Gram-negative	20	62	26	59	28	2
van Zanten et al., 2007 [51]	RCT	N/S (The Netherlands)	COPD exacerbation	Various	83	65	N/S	69	N/S	2
Wang, 2009 [52]	Retrospective cohort	ICU (China)	HAP	<i>Acinetobacter baumannii</i>	30	44	20	40	17	7

APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; RCT, randomised controlled trial; N/S, not specified; ICU, intensive care unit; IAI, intra-abdominal infection; VAP, ventilator-associated pneumonia; MSSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HAP, hospital-acquired pneumonia.

^a Quality assessment was done using the Newcastle–Ottawa scale (range 0–9) for non-randomised studies and a modified Jadad score (range 0–5) for RCTs.

^b Outcome assessors were blinded.

Table 2
Antibiotic dosage regimens of eligible studies for prolonged infusion (PI) versus intermittent boluses (IB) of β -lactam antibiotics included in the meta-analysis.

Study	Antibiotic	Intervention arm	PI daily dose	IB daily dose	Equivalent daily dose?	Concomitant antibiotic?
Angus et al., 2000 [27]	Ceftazidime	Continuous	12 mg/kg LD over 30 min; 4 mg/kg/h over 24 h	40 mg/kg q8h	No	Allowed: amoxicillin/clavulanic acid or combination of doxycycline, trimethoprim/sulfamethoxazole and chloramphenicol
Bodey et al., 1979 [28]	Cefamandole	Continuous	3 g LD over 30 min; 12 g over 24 h	3 g q6h	Yes	Allowed: carbenicillin
Buck et al., 2005 [29]	Piperacillin/tazobactam	Continuous	2/0.5 g LD over 1 h; 8/1 g over 24 h	4/0.5 g q8h	No	N/S
Buijk et al., 2002 [30]	Ceftazidime	Continuous	1 g LD; 4.5 g over 24 h	1 g LD; 1.5 g q8h	Yes	Allowed
Chytra et al., 2012 [31]	Meropenem	Continuous	2 g LD over 30 min; 4 g over 24 h	2 g q8h	No	Allowed
De Jongh et al., 2008 [32]	Temocillin	Continuous	2 g LD over 30 min; 4 g over 24 h	2 g q12h	Yes	Allowed: Flucloxacillin
Dow et al., 2011 [33]	Piperacillin/tazobactam	Extended	3/0.375 g over 3–4 h q8h	3/0.375 g q6h	Yes	Allowed
Dulhunty et al., 2013 [34]	Meropenem	Continuous	500 mg q6h over 3–4 h	500 mg q6h	Yes	N/S
	Piperacillin/tazobactam		13.5 g total daily dose over 24 h	11.3–13.5 g given in divided doses		
	Meropenem		3 g total daily dose over 24 h	3 g given in divided doses		
	Ticarcillin/clavulanic acid		12.4–13.5 g total daily dose over 24 h	12.4 g in divided doses		
Fahimi et al., 2012 [35]	Piperacillin/tazobactam	Extended	3/0.375 g over 4 h q8h	3/0.375 g q6h	No	Allowed
Georges et al., 2005 [20]	Cefepime	Continuous	4 g over 24 h	2 g q12h	Yes	Allowed: amikacin
Grant et al., 2002 [36]	Piperacillin/tazobactam	Continuous	8/1 g or 12/1.5 g over 24 h	3/0.375 g q6h or 4/0.5 g q8h	No	N/S
Hanes et al., 2000 [37]	Ceftazidime	Continuous	2 g LD over 30 min; 60 mg/kg over 24 h	2 g q8h	No	N/S
Hughes et al., 2009 [38]	Oxacillin	Continuous	12 g over 24 h	2 g q4h	Yes	Allowed: gentamicin
Lagast et al., 1983 [39]	Cefoperazone	Continuous	1 g LD over 15 min; 4 g over 24 h	2 g q12h	Yes	N/S
Lau et al., 2006 [40]	Piperacillin/tazobactam	Continuous	2/0.25 g LD over 30 min; 12/1.5 g over 24 h	3/0.375 g q6h	Yes	N/S
Lodise et al., 2007 [9]	Piperacillin/tazobactam	Extended	3/0.375 g over 4 h q8h	3/0.375 g q4h or q6h	No	Allowed: fluoroquinolone; gentamicin
Lorente et al., 2006 [41]	Meropenem	Continuous	1 g LD over 30 min; 4 g over 24 h	1 g q6h	Yes	Allowed: tobramycin
Lorente et al., 2007 [42]	Ceftazidime	Continuous	1 g LD over 30 min; 4 g over 24 h	2 g q12h	Yes	Allowed: tobramycin
Lorente et al., 2009 [43]	Piperacillin/tazobactam	Continuous	4/0.5 g LD over 30 min; 16/2 g over 24 h	4/0.5 g q6h	Yes	Allowed: tobramycin
Lubasch et al., 2003 [44]	Ceftazidime	Extended	2 g LD over 30 min; 2 g over 7 h q12h	2 g q8h	No	N/S
Nicolau et al., 2001 [45]	Ceftazidime	Continuous	1 g LD over 30 min; 3 g over 24 h	2 g q8h	No	Allowed: tobramycin
Patel et al., 2009 [46]	Piperacillin/tazobactam	Extended	3/0.375 g over 4 h q8h	3/0.375 g or 4/0.5 g q6h–q8h	No	Allowed: aminoglycoside; fluoroquinolone
Rafati et al., 2006 [47]	Piperacillin	Continuous	2 g LD over 30 min; 8 g over 24 h	2 g LD; 3 g q6h	No	Allowed: amikacin
Roberts et al., 2007 [19]	Ceftriaxone	Continuous	0.5 g LD; 2 g over 24 h	0.5 g LD; 2 g q24h	Yes	Allowed
Roberts et al., 2009 [48]	Meropenem	Continuous	500 mg LD over 3 min; 3 g over 24 h	1.5 g LD over 5 min; 1 g q8h	Yes	N/S
Roberts et al., 2010 [49]	Piperacillin/tazobactam	Continuous	4/0.5 g LD over 20 min; 12/1.5 g over 24 h	4/0.5 g q6h–q8h	No	N/S
Sakka et al., 2007 [50]	Imipenem/cilastatin	Continuous	1/1 g LD over 40 min; 2/2 g over 24 h	1/1 g q8h	No	N/S
van Zanten et al., 2007 [51]	Cefotaxime	Continuous	1 g LD over 30 min; 2 g over 24 h	1 g q8h	No	N/S
Wang, 2009 [52]	Meropenem	Extended	500 mg over 3 h q6h	1 g q8h	No	N/S

LD, loading dose; N/S, not specified.

Sonuçlar- kalite değerlendirmeleri

- Meta-analize dahil edilen RKÇ kalitesi: **düşük-orta**
 - *Randomizasyon prosedürünün açıkça belirtildiği çalışma sayısı az*
 - *İki çalışma kör*
 - *RKÇ %40'ında (7/18) klinik sonuçlar çalışmaların primer amacı değil*
- Randomize olmayan kontrollü çalışmaların(ROKÇ) kalitesi: **orta**
 - *Çoğunda uzun süreli infüzyon alanlar çalışma öncesi dönemde aralıklı bolus alanlarla kıyaslanmış*

Sonuçlar- mortalite

19 çalışma (1620 hasta)

havuz analizi



**Uzun süreli infüzyonun
mortaliteyi azaltması**

(RR=0.66, %95 CI 0.57-1.21)

Gözlemsel çalışmalarda (RR=0.57, %95 CI 0.43-0.76)

RKÇ'de (RR=0.83 %95 CI 0.57-1.21)

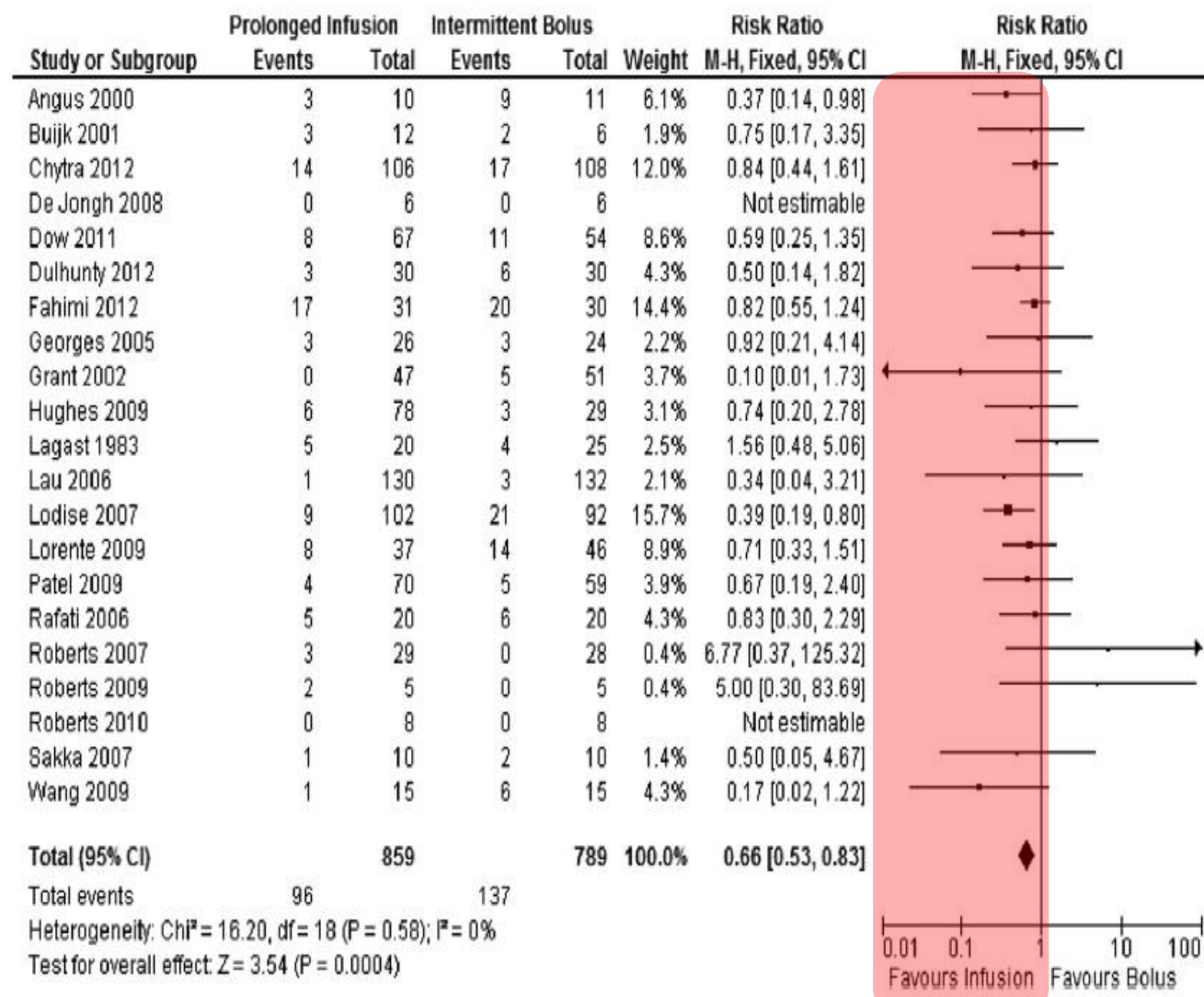


Fig. 2. Forest plot summary of the pooled relative risks (RRs) of the studies comparing mortality rates in patients receiving prolonged infusion and intermittent boluses. CI, confidence interval.

Table 3

Subgroup analyses of included studies.

Study subgroup	Mortality				Clinical success			
	No. of studies	No. of patients	Summary risk ratio (95% CI)	<i>I</i> ² (%)	No. of studies	No. of patients	Summary risk ratio (95% CI)	<i>I</i> ² (%)
RCTs	10	779	0.83 (0.57–1.21)	0	14	1125	1.05 (0.99–1.12)	0
Non-RCTs	9	841	0.57 (0.43–0.76)	0	5	421	1.34 (1.02–1.76)	90
Penicillins	8	974	0.60 (0.45–0.82)	0	6	491	1.08 (0.94–1.25)	60
Cephalosporins	5	191	0.92 (0.52–1.63)	33	9	662	1.11 (0.98–1.25)	65
Carbapenems	4	274	0.74 (0.42–1.28)	28	3	333	1.16 (0.93–1.46)	83
Equivalent daily dose	10	813	0.82 (0.56–1.20)	0	10	934	1.22 (1.05–1.43)	75
APACHE II score ≥ 15	10	861	0.63 (0.48–0.81)	9	8	663	1.26 (1.06–1.50)	83
All studies	19	1620	0.66 (0.53–0.83)	0	19	1546	1.12 (1.03–1.21)	63

CI, confidence interval; RCT, randomised controlled trial; APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

Numbers in bold denote statistically significant results.

Çalışma kolları arasında β -laktam sınıflarına göre yapılan alt grup analizlerinde fark yok (TZP hariç)

APACHE II skoru ≥ 15 olan kritik hasta grubunda uzun süreli infüzyonla (RR=0.63, %95 CI 0.48-0.81) mortalite azalmakta

Sonuçlar- klinik başarı

19 çalışma (1546 hasta)

havuz analizi

Uzun süreli infüzyonun klinik başarı üzerine etkisi

(RR=1.12, %95 CI 1.03-1.21)

Gözlemsel çalışmalarda ((RR=1.34, %95 CI 1.02-1.76)
saptanırken, RKÇ'de saptanmamış

β -laktam sınıflarına göre analizlerde iki kol arasında fark yok

Antibiyotik dozlarının eşdeğer olduğu APACHE II skoru ≥ 15 olan kritik hasta grubunda **uzun süreli infüzyon avantajlı**

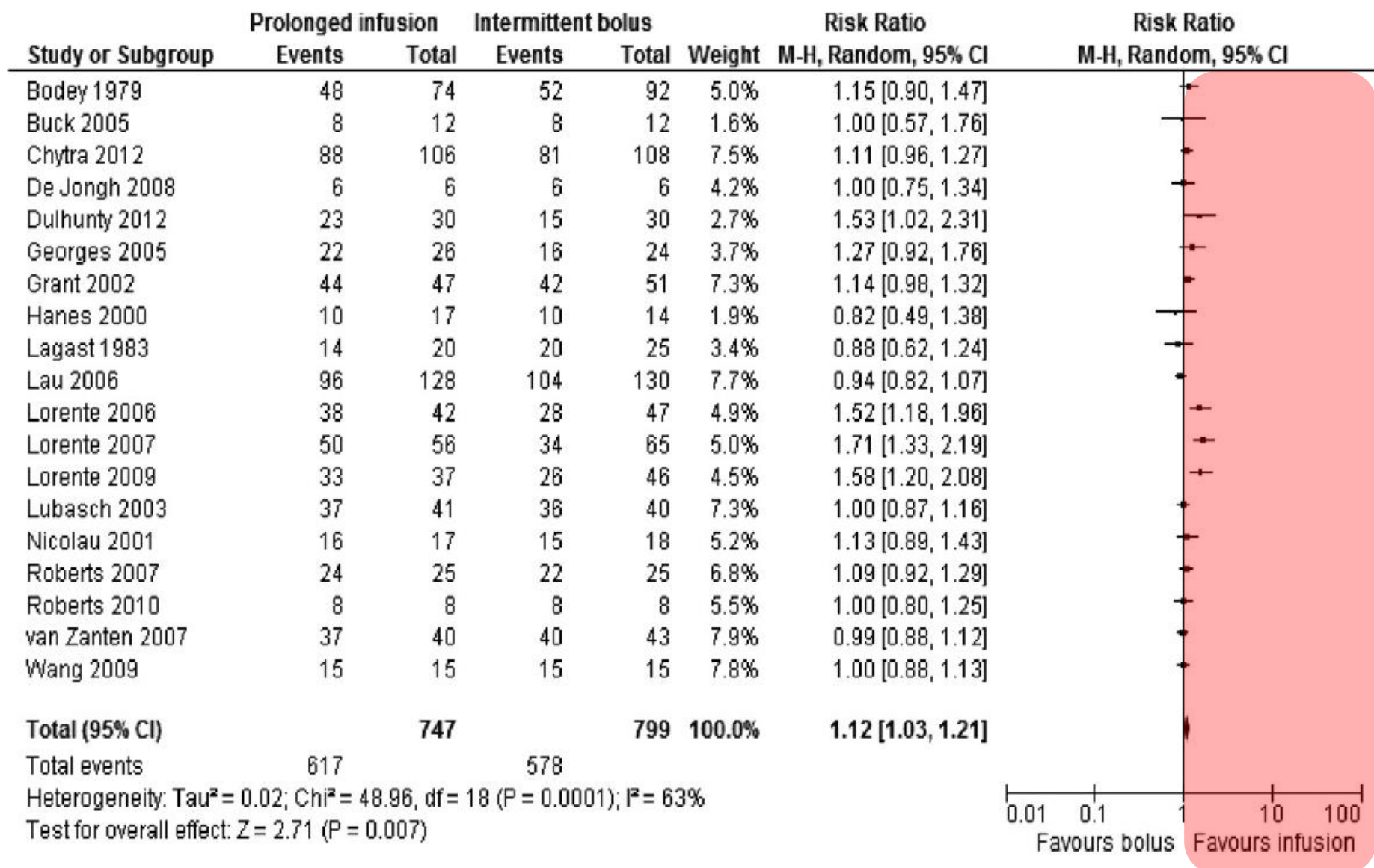


Fig. 3. Forest plot summary of the pooled relative risks (RRs) of the studies comparing clinical success rates in patients receiving prolonged infusion and intermittent boluses. CI, confidence interval.

Sonuçlar- yan etki

- Antibiyotik uygulamaları sırasında gelişen yan etki bildirimi (10 çalışma)
- Bu çalışmaların 6'sında antibiyotik uygulamaları sırasında gelişen yan etki bildirimleri yapılmadığından havuz analizi yapılmamış
- Gastrointestinal yan etkiler sık
- İki çalışma kolu arasında yan etkiler açısından fark yok (TZP sürekli infüzyon olarak verildiği sadece bir çalışma(*Clostridium difficile* koliti, böbrek yetersizliği, konfüzyon, taşikardi, tonik klonik nöbet) bildirilmiş)

Sonuçlar- heterojenite

- Çalışmalarda seçilen;

örneklem büyüklükleri
klinik durumlar
infeksiyon tipleri
etken mikroorganizmalar

} değişken

- mortalite değerlendirmesi; heterojenite yok
- klinik başarı değerlendirmesi; belirgin heterojenite (klinik başarının tanımı farklı)

Sonuçlar- yanlılık

J. Teo et al. / International Journal of Antimicrobial Agents 43 (2014) 403–411

409

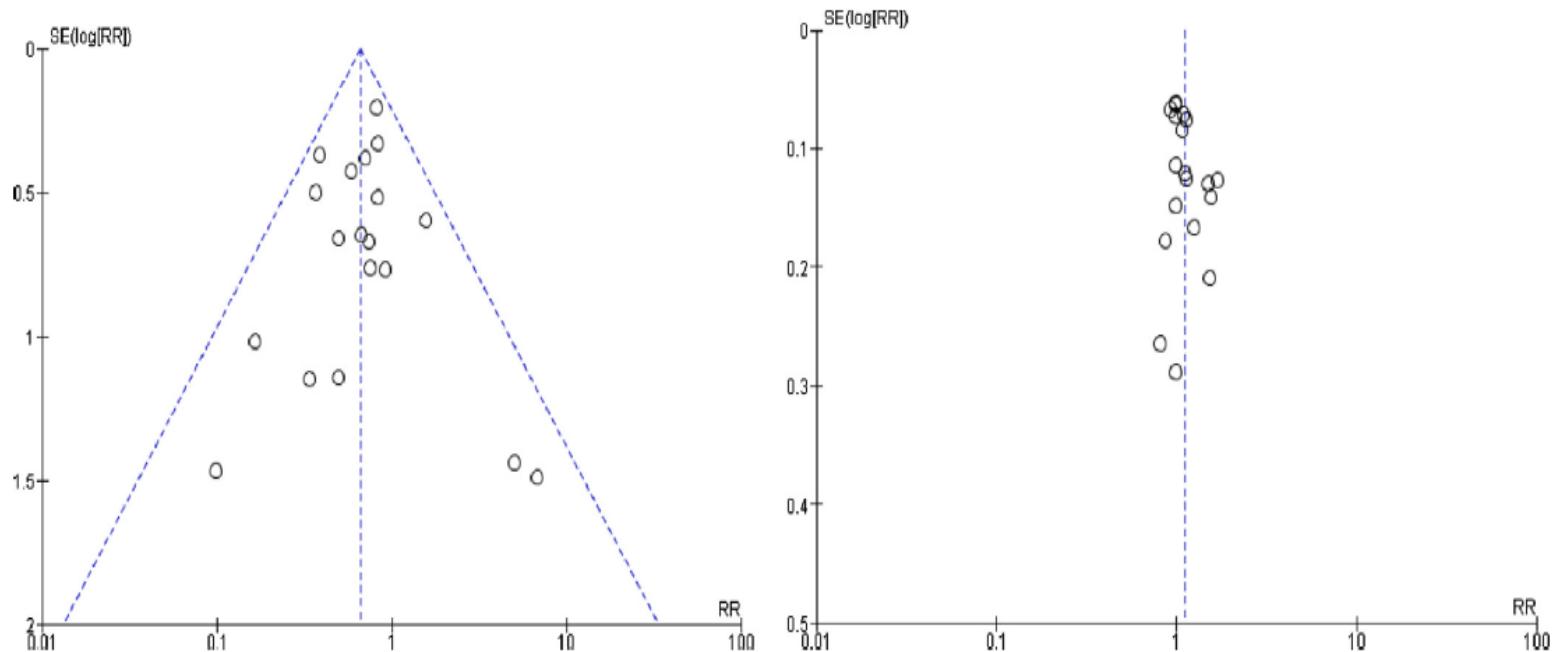


Fig. 4. Funnel plots demonstrating low probability of publication bias in studies evaluating mortality (left) and clinical cure (right).

Tartışma

- Günümüze kadar yapılan **en büyük** meta-analiz
(29 çalışma ve 2206 hasta)
- İlk defa **mortalitede belirgin azalma ve klinik başarı oranlarında iyileşme** saptanmış
- Bir büyük fark da **ROKÇ** eklenmesi
Tek başına RKÇ ele alındığı diğer meta-analizlerde istatistiksel anlamlılık saptanmamış

Tartışma

- Geçmişteki RKÇ'da uzun süreli infüzyonun klinik yarar sağlayamamasının nedenleri:

yöntem kalitesinin düşük olması

örneklem büyüklüğünün yetersizliği

hasta gruplarının heterojen olması

ağır hastalığı olmayan ve duyarlı patojenlerle infekte olan hastalar karşılaştırılan gruplar arasında tutarsız doz rejimleri

birlikte başka antibiyotik uygulanması

böbrek yetersizliği ve renal replasman tedavisinin etkisi

- (RKÇ çoğunlukla YBB yatan hastaları kapsarken bu çalışmaların düşük mortalite oranları ve APACHE II skorları gerçek anlamda kritik hasta popülasyonu olmadıkları ve düşük riskli popülasyonu temsil ettiklerini göstermiş)

Tartışma

- Gözlemsel çalışmalardaki uzun süreli infüzyonla ilişkili belirgin yararlanım iki ayrı çalışma tasarımındaki popülasyon farklılığından kaynaklanmış olabilir
- Gözlemsel çalışmalar öncelikli olarak YBB ve APACHE II skorunun yüksek olduğu hasta grubunda yapılmış

Toplam 2 gözlemsel çalışma yalnız Gram-negatif infeksiyonları incelemiş. 11 çalışmanın 4'ünde MDR bakteriler veya sorumlu mikroorganizmanın beta-laktamların $MIC \geq 4 \mu g/mL$ tanımlanmış

Tartışma

- β -laktamlar altsınıflarına göre incelendiğinde sonuçlarda farklılık saptanmamış (uzun süreli infüzyonla verilen TZP ile mortalite azalmış).

Klinik sonuçları rapor eden yalnızca karbapenem veya sefalosporin içeren az sayıda çalışma bulunmakta. Bu nedenle mevcut veriler beta-laktam alt gruplarının farklarının değerlendirmede yetersiz

Tartışma

Kritik hasta grubu



β -laktamların değişen farmakokinetiği
(Artmış volüm dağılımı, artmış ilaç klirensi)



düşen serum konsantrasyonu,
patojenlerin artmış MİK değerleri



tedavi başarısızlığı

Tartışma

- Uzun süreli infüzyonda doku geçişi artmış
akciğerler
subkutan doku
intra-abdominal doku

Tartışma

Uzun süreli infüzyonla ilgili çekinceler;

- Meropenem ve imipenemin oda sıcaklığında stabilitesinin sınırlı olması
- Pompa ve infüzyon araçlarına ulaşım
- Hasta mobilizasyonunda azalma

Tartışma

Çalışmanın sınırlayıcıları

- Retrospektif analizlerin dahil edilmesi
(Retrospektif olanlarda seçim yanlılığı, altta yatan karıştırıcı faktörler)

Sonuç



- Kritik hasta grubunda infüzyon süresinin uzatılması toksisiteyi arttırmadan klinik yarar sağlayabilmekte
- Çalışmaya düşük-orta düzeyde RKÇ ve retrospektif çalışmalar dahil edildiğinden; gelecekte daha büyük ölçekte metodolojisi güçlü RKÇ bu bulguları desteklenmeli
- Dirençli mikroorganizmalarda ve daha yüksek MİK değerlerinde uzamış infüzyonun yararı araştırılmalı

Statins use and risk of mortality in patient with *Clostridium difficile* infection

W. Saliba^{1,2,3}, O. Barnett-Griness^{1,2}, M. Elias³ and G. Rennert^{1,2,4} Handling Editor: Evelina Tacconelli

1) Department of Community Medicine and Epidemiology, Carmel Medical Centre, Clalit Health Services, 2) Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion-Israel Institute of Technology, Haifa, 3) Internal Medicine C, Ha'emek Medical Centre, Afula, and 4) Department of Epidemiology and Disease Prevention, Office of the Chief Physician, Clalit Health Services Headquarters, Tel Aviv, Israel

Abstract

Current evidence suggests that statins may improve outcome in infectious diseases. This study aims to assess whether statins use is associated with reduced risk of 30-day mortality in *Clostridium difficile* infection (CDI). Using the computerized database of Clalit, the largest healthcare provider in Israel, we identified a cohort of adult subjects (age ≥ 40 years) who tested positive on a *C. difficile* toxin assay performed between January 2011 and December 2012. Subjects were defined as current statins users if they filled at least one prescription during the 90 days before the laboratory assay date. Current users were classified into long-term users if at least one additional prescription was filled during the previous 91–180 days; otherwise they were defined as short-term users. A total 1888 patients with CDI were included. Of them, 340 (18.0%) died during the first 30 days after diagnosis. The 30-day mortality rate was lower among current statins users 89/669 (13.3%) compared with 251/1219 (20.6%) in non-users ($p < 0.001$). A significant reduced risk of 30-day mortality existed after adjustment for potential confounders; adjusted OR = 0.57 (95% CI 0.42–0.79) and was unique to long-term users; 0.53 (0.38–0.73) but not short-term users; 1.15 (0.56–2.34). The risk of 30-day mortality decreased with increasing number of filled statins prescriptions; adjusted OR = 0.77 (95% CI 0.67–0.89) for each additional prescription. Current aspirin use was also independently associated with reduced mortality; adjusted OR = 0.64 (95% CI 0.43–0.88). In conclusion, current statins use, particularly long-term use, has a dose-response protective effect on mortality in patients with CDI.

Keywords: Aspirin, *Clostridium difficile*, mortality, statins

Original Submission: 6 March 2014; **Revised Submission:** 28 April 2014; **Accepted:** 3 May 2014

Editor: E. Tacconelli

Article published online: 11 May 2014

Clin Microbiol Infect

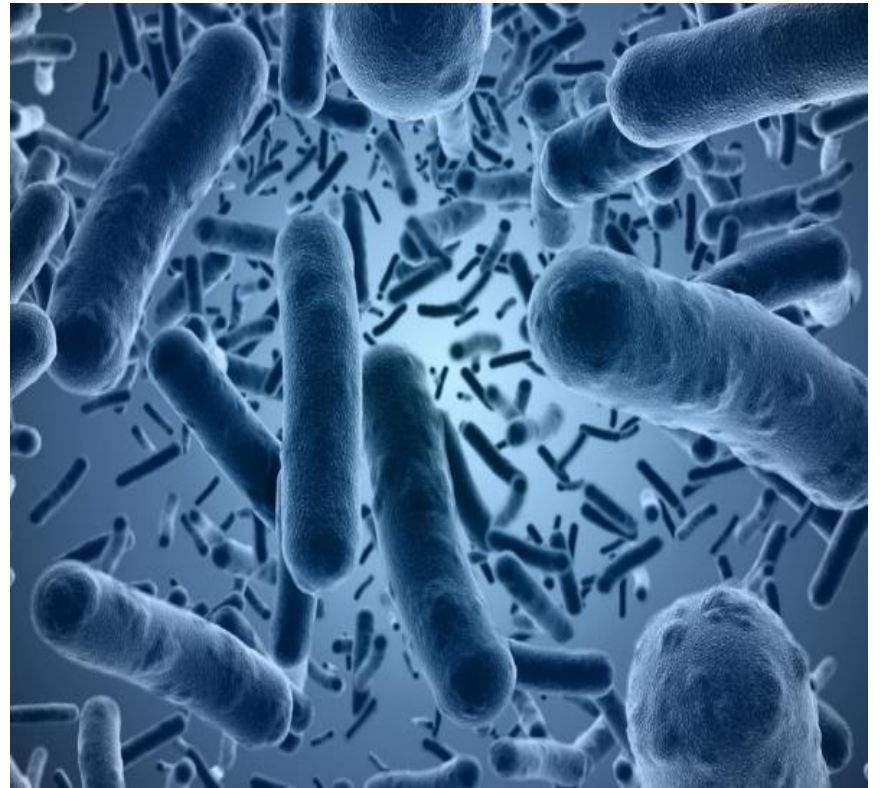
Clostridium difficile

- Anaerop
- Gram-pozitif
- Sporlu
- Toksinli

Klinik spektrum;

diyare,
psödomembranöz kolit,
toksik megakolon,
ağır sepsis, ölüm..

30 günlük mortalite:%9-38



Statinler

- Anti-inflamatuar etki
- İmmun-modulatuar etki
- Anti-oksidan etki
- Endotel disfonksiyonunu önleyici etki
- Sepsis-inflamatuar sitokinler
- *C. difficile* infeksiyonu(CDİ)-sepsis -mortalite
- Statinler - anti inflammatuar etki-mortalitede azalma?



Çalışmanın Amacı



C. difficile infeksiyonu olanlarda
statin kullanımı mortaliteyi
azaltıyor mu?

Gereç ve yöntemler

- ✓ Veri tabanı
- ✓ Çalışma popülasyonu
- ✓ İzlem
- ✓ Statin kullanımının tanımı
- ✓ Karıştırıcı faktörler "confounder"
- ✓ *C. difficile* test yöntemi
- ✓ Olası sağlıklı kullanıcı etkisinin düzeltilmesi

Veri tabanı

- Clalit Sağlık Hizmetleri(CSH)
- İsrail'deki nüfusun yarısından çoğunu kapsar(4 225 799)- kar amacı yok
- Merkezi elektronik veri tabanı(aile hekimleri, dal merkezleri, hastane yatışları, laboratuvarlar, eczaneler)
- Tanı; spesifik algoritmalar ve ICD-9, ICPC kodları ile tanımlı
- Reçeteler CSH bağlı eczaneler tarafından düşük ücretle verilir ve veri tabanında bulunur
- Statin ve diğer ilaçların kullanımı kayıt altında

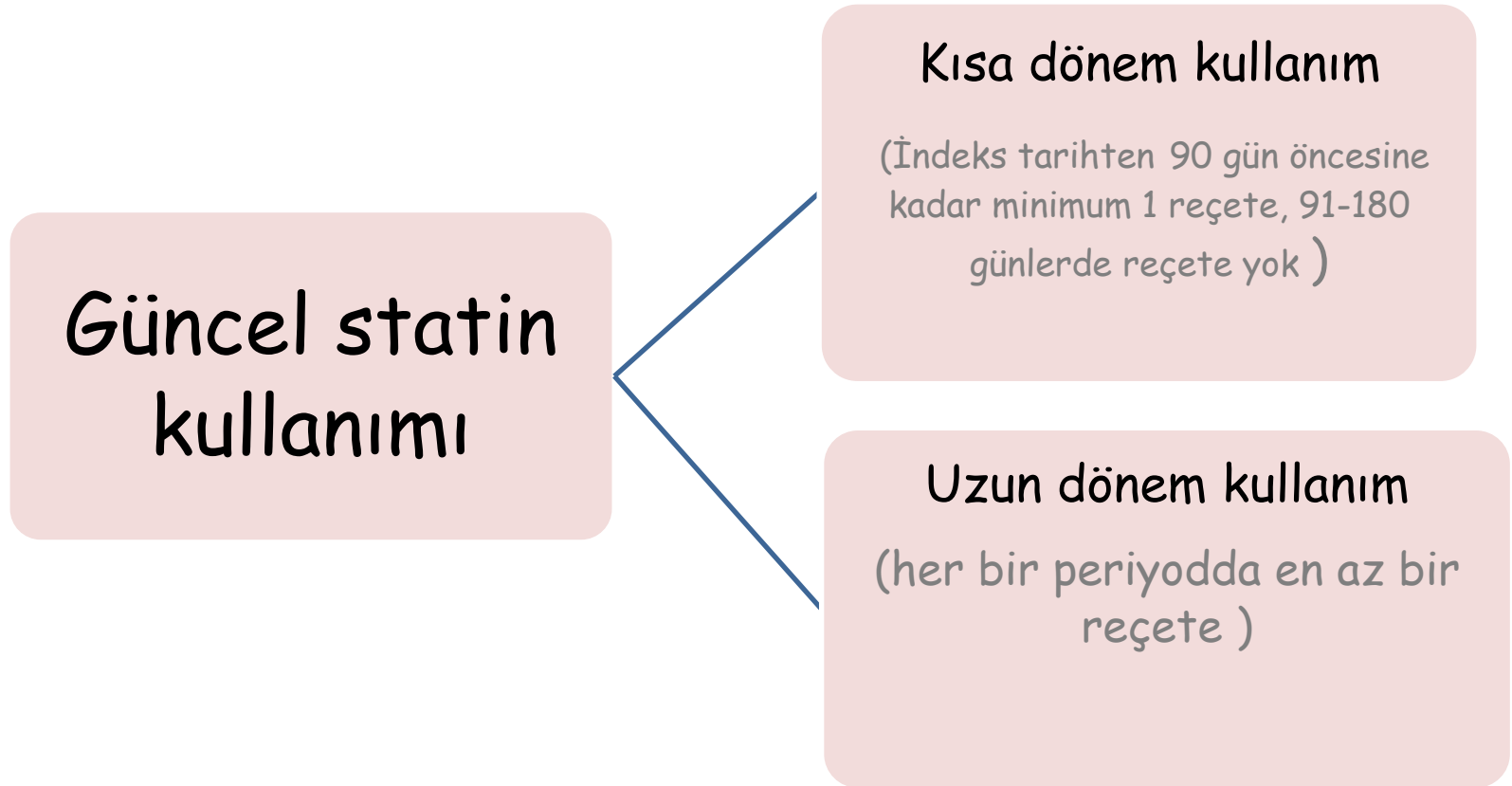
Çalışma popülasyonu

- 1 Ocak 2011-31 Aralık 2012
- CHS veri tabanı *C. difficile* toksin testi
- İlk pozitiflik indeks tarih olarak alınmış
- ≥40 yaş 1888 vaka

İzlem

- *C. difficile* testi pozitif saptananların 30 gün süre ile mortalite açısından izlemi

Statin kullanımının tanımı



Statin kullanımı ve mortalite ilişkisi; statin reçete sayısı: dört kategori(90 günlük periyod); 0, 1, 2, ≥ 3

Karıştırıcı faktörler "confounder"

➤ indeks tarihten önce eşlik eden hastalıklar

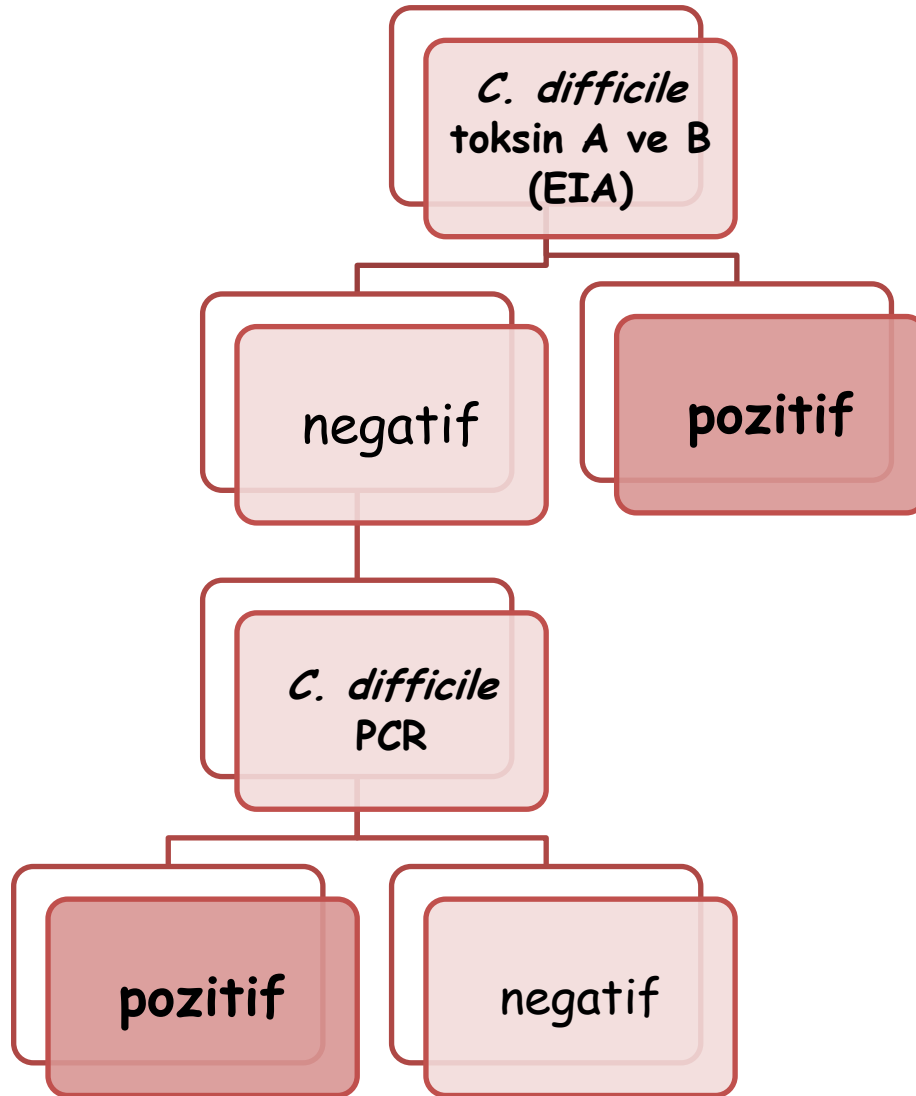
- İskemik kalp hastalığı
- Kalp yetersizliği
- İnme
- Diyabet
- Böbrek yetersizliği
- Hipertansiyon
- KOAH
- Obezite
- Siroz
- İnflamatuvar barsak hastalığı ve önceki yılda kanser

➤ İndeks tarihten 90 gün öncesi hastaneye yatış

➤ İndeks tarihten 90 gün öncesine kadarki ilaçlar

- Antibiyotik tedavisi
- Kemoterapi
- Proton pompası inhibitörleri
- Aspirin

C. difficile test yöntemi



Olası sağlıklı kullanıcı etkisinin düzeltilmesi

- Statin kullanımı- sağlıklı yaşam davranışları
- Negatif kontrol ; kalsiyum kanal blokerleri
- Yanlılık olmayan bir analizde negatif kontrol ilacı kullanımı ve çalışma sonuçları arasında ilişki yok

Sonuçlar



- ✓ Çalışma karakteristiği
- ✓ Statinler ve 30 günlük mortalite
- ✓ Statin türleri ve 30 günlük mortalite
- ✓ Negatif kontrol ilacı kullanımı ve 30 günlük mortalite

Çalışma karakteristiği

TABLE 1. Baseline characteristics of the study subjects by current statins use status, cohort of patients with *Clostridium difficile* infection

Variables	All subjects (n = 1888)	Current statins user	
		Yes (n = 669)	No (n = 1219)
Age (years)			
Mean $\pm$ SD	75.7 $\pm$ 12.6	76.6 $\pm$ 10.3	75.2 $\pm$ 13.7
Median (interquartile range)	78 (68–85)	79 (70–84)	78 (66–86)
Gender			
Females	1164 (61.7%)	402 (60.1%)	762 (62.5%)
Males	724 (38.3%)	267 (39.9%)	457 (37.5%)
Ethnicity			
Jews	1804 (95.6%)	646 (96.6%)	1158 (95.0%)
Arabs	84 (4.4%)	23 (3.4%)	61 (5.0%)
Hospitalization in the prior 90 days	1197 (63.4%)	444 (66.4%)	453 (61.8%)
Comorbidities			
Ischaemic heart disease	670 (35.5%)	331 (49.5%)	339 (27.8%)
Previous stroke	502 (26.6%)	186 (27.8%)	316 (25.9%)
Congestive heart failure	390 (20.7%)	186 (27.8%)	204 (16.7%)
Chronic obstructive lung disease	254 (13.5%)	113 (16.9%)	141 (11.6%)
Renal failure	555 (29.4%)	217 (32.4%)	338 (27.7%)
Diabetes mellitus	522 (27.6%)	251 (37.5%)	271 (22.2%)
Hypertension	1167 (61.8%)	502 (75.0%)	665 (54.6%)
Liver cirrhosis	21 (1.1%)	0 (0.0%)	21 (1.7%)
Obesity	457 (24.2%)	218 (32.6%)	239 (19.6%)
Inflammatory bowel disease	59 (3.1%)	23 (3.4%)	36 (3.0%)
Previous cancer	113 (6.0%)	39 (5.8%)	74 (6.1%)
Medication use in the prior 90 days			
Antibiotics	800 (42.4%)	362 (54.1%)	438 (35.9%)
Chemotherapy	65 (3.4%)	26 (3.9%)	39 (3.2%)
Aspirin	543 (28.8%)	357 (53.4%)	186 (15.3%)
Proton pump inhibitors	668 (34.9%)	336 (50.2%)	322 (26.4%)

Statinler ve 30 günlük mortalite

TABLE 2. Crude and adjusted ORs for the association between statins use and 30-day mortality using three different classifications for current statins use, cohort of patients with *Clostridium difficile* infection

Statins use classification category	Risk of 30-day mortality		
	Number of deaths (%) ^a	Crude OR (95% CI)	Adjusted ^a OR (95% CI)
Current users (two categories) ^b			
No (n = 1219)	251 (20.6)	Reference	Reference
Yes (n = 669)	89 (13.3)	0.59 (0.46–0.77)	0.57 (0.42–0.79)
Current users (three categories) ^c			
No (n = 1219)	251 (20.6)	Reference	Reference
Short-term users (n = 54)	13 (24.1%)	1.22 (0.65–2.32)	1.15 (0.56–2.34)
Long-term users (n = 615)	76 (12.4%)	0.54 (0.41–0.72)	0.53 (0.38–0.73)
Prescriptions number ^d			
OR for increase in 1 prescription		0.77 (0.68–0.87)	0.77 (0.67–0.89)
None (n = 1219)	215 (20.6%)		
1 prescription (n = 196)	33 (16.8%)		
2 prescriptions (n = 217)	29 (13.4%)		
≥3 prescriptions (n = 256)	27 (10.5%)		

^aAdjusted for demographic variables, comorbidities and medications use included in Table 1.

^bCurrent statins use (Yes) was defined if at least one prescription was filled during the 90 days before the index date.

^cShort-term statins use was defined if at least one prescription was filled during the 90 days before the index date and no prescription were filled between 91 and 180 days before the index date, long-term users were defined as those who had at least one prescription filled during each period.

^dThe number of statins prescription filled during the 90 days before the index date.

*p <0.001 for all group comparison.

Statin türleri ve 30 günlük mortalite

TABLE 3. Crude and adjusted^a ORs for the association of statin type with 30-day mortality in patients with *Clostridium difficile* infection

Statin type	Number of users (%) ^b	Crude OR ^c (95% CI)	Adjusted OR ^c (95% CI)
Any statin	669 (100)	0.59 (0.46–0.77)	0.57 (0.42–0.79)
Simvastatin	437 (65.3)	0.77 (0.53–0.95)	0.64 (0.45–0.91)
Atorvastatin	117 (17.5)	0.40 (0.21–0.76)	0.45 (0.22–0.92)
Pravastatin	72 (10.8)	0.23 (0.08–0.63)	0.24 (0.08–0.69)
Rosuvastatin	43 (6.4)	0.63 (0.26–1.50)	1.19 (0.44–3.19)

^aAdjusted for demographic variables, comorbidities and medications use included in Table 1.
^b% of use out of all statins users.
^cOR for current users compared with non-current users.

Rosuvastatin hariç tüm statinlerle bağımsız olarak 30 günlük mortalite azalma

Negatif kontrol ilacı kullanımı ve 30 günlük mortalite

Current calcium-channel blockers use category	Risk of 30-day mortality		
	Number of deaths (%)	Crude OR (95% CI)	Adjusted ^a OR (95% CI)
Current users (two categories) ^b			
No (n = 1493)	271 (18.2)	Reference	Reference
Yes (n = 395)	69 (17.5)	0.95 (0.71–1.28)	0.84 (0.60–1.18)
Current users (three categories) ^c			
No (n = 1493)	271 (18.2)	Reference	Reference
Short-term users (n = 52)	11 (21.2)	1.21 (0.61–2.38)	1.30 (0.62–2.75)
Long-term users (n = 343)	58 (16.9)	0.92 (0.67–1.25)	0.79 (0.55–1.13)
Prescription number ^d			
OR for increase in 1 prescription		0.93 (0.81–1.07)	0.90 (0.77–1.05)
None (n = 1493)	271 (18.2)		
1 prescription (n = 129)	27 (20.9)		
2 prescriptions (n = 123)	24 (19.6)		
≥3 prescriptions (n = 143)	18 (12.6)		

^aAdjusted for demographic variables, comorbidities and medications use included in Table 1.

^bCurrent calcium-channel blocker use (yes) was defined if at least one prescription was filled during the 90 days before the index date.

^cShort-term calcium-channel blocker use was defined if at least one prescription was filled during the 90 days before the index date and no prescription was filled between 91 and 180 days before the index date, long-term users were defined as those who had at least one prescription filled during each period.

^dThe number of calcium-channel blocker prescriptions filled during the 90 days before the index date.

Kalsiyum kanal blokerleri negatif kontrol ilacı gruplarında mortalite ile ilişkisiz

Tartışma

- CDİ'lu hastalarda statin kullanımı 30 günlük mortaliteyi azaltmış

(statinlerin sepsiste mortaliteye karşı koruyucu etkisi ile benzer)

- Uzun süreli statin kullanımı CDİ'lu hastalarda 30 günlük mortalite riskini azaltmakta

(bakteriyemik hastalarda uzun süreli statin kullanımı 30 günlük mortaliteyi azaltmış)

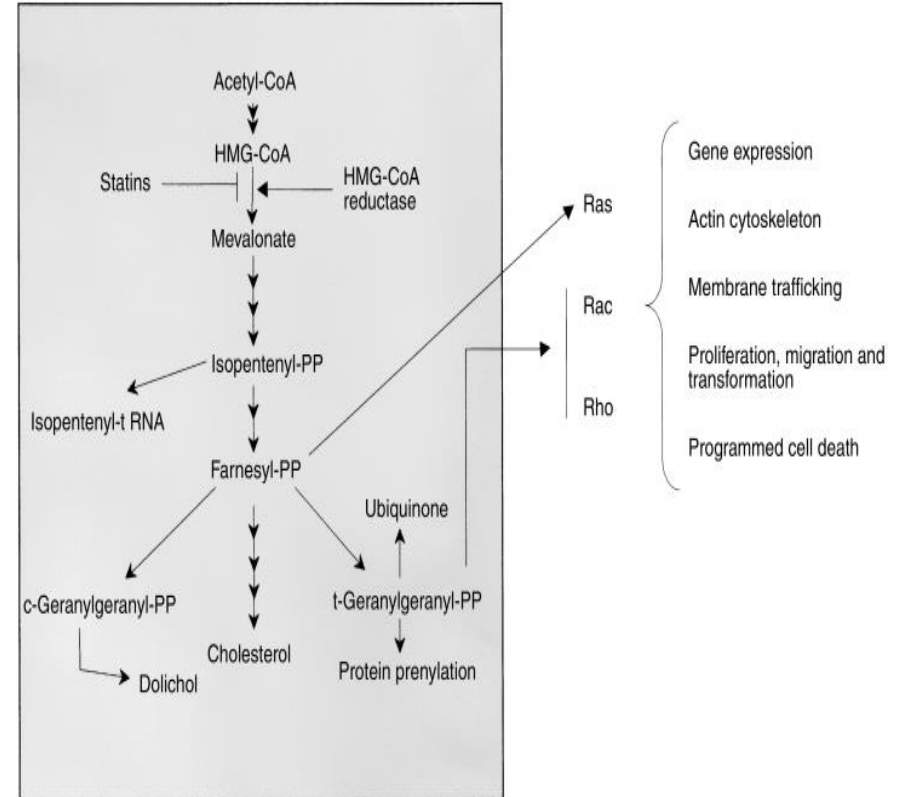
Tartışma

- Geçmişte statin kullanımı ve CDİ riskinin azaldığı saptayan çalışmalar var

(tedaviye yanıt ve rekürrenste de azalma saptanmış, ancak statin kullanımı ve 30 günlük mortalite arasında ilişki bulunmamış)

Tartışma

- Ani olarak **NO sentetaz II indüksiyonu**; septik şok ve ölüme neden olabilir.
- Statinler; sitokinle tetkiklenen **NO sentetaz II ekspresyonunu** inhibe ederler.



Tartışma

- Statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak endotel fonksiyonu üzerine düzeltici, trombosit fonksiyonu düzenleyici, vasküler inflamasyonu azaltıcı etkileri - **pleotropik etki**

Tartışma- Çalışmanın sınırlayıcıları

- CDİ vaka tanımı (sadece lab. dayalı)
- Ölüm sebeplerinin tam olarak bilinmemesi nedeni ile 30 günlük mortaliye bakılması

(ilk 6 aydaki ölümlerin de %50 fazlası ilk 30 günde---- ilk 30 gün içindeki ölümlerin CDİ nedeni olma olasılığı yüksek)

- Mortaliteye atfedilen risk faktörleri çok sayıda olmasına rağmen yetersiz

Sonuç



- CDİ olan kişilerde statinlerin uzun süreli kullanımı doza bağlı olarak 30 günlük mortaliteyi azaltmakta

Tesekkür
Ederim...

ROSY-DREAMS.COM