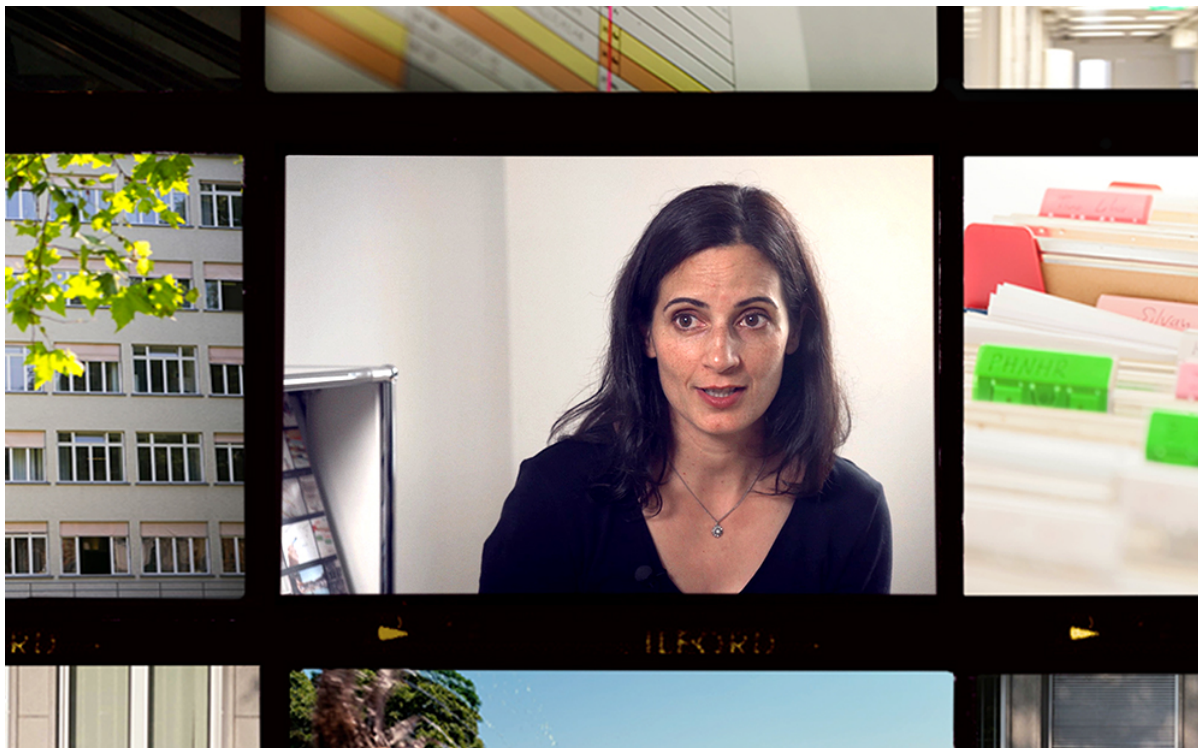


Halbierte Dauer von Antibiotika-Verabreichung ergibt gleich gute Resultate



PD Dr. MD Angela Huttner ist Infektiologin an der Abteilung Innere Medizin am Universitätsspital Genf

Eine Studie im Rahmen des Nationalfonds-Programms 74 untersuchte die optimale Dauer von Antibiotika-Behandlungen von Gram-negativen Bakterämien. Resultat: Deren Halbierung ergab die gleich guten Behandlungsergebnisse wie die ursprüngliche Dauer. Die Leiterin des Projekts, PD Dr. Angela Huttner, beschreibt im Interview die Konsequenzen: Vereinfachungen für das Gesundheitssystem wie auch für die Patienten, weniger Nebenwirkungen, und Kosteneinsparungen. Sie hofft, dass ihre Arbeit ein Muster ist für ähnlich angelegte Studien in andern Bereichen der Gesundheitsversorgung und einen Beitrag leistet zur Verringerung des Antibiotika-Übergebrauchs.

Interview: NFP 74

Was ist für Sie das wichtigste Ergebnis dieses Projekts?

Die wichtigste Erkenntnis ist, dass wir bei dieser Art von Infektion der Blutbahn nur halb so viele Tage lang Antibiotika einsetzen und trotzdem die gleichen Heilungsraten erzielen können. In unserer Studie erzielten wir bei Personen, die 7 Tage lang Antibiotika erhielten, die gleichen Ergebnisse wie bei solchen, die 14 Tage behandelt wurden. Diese Halbierung erspart den Menschen Nebenwirkungen und letztlich die spätere Verbreitung von Bakterien mit vermehrter Resistenz gegen Antibiotika.

Wir haben auch gezeigt, dass die Dauer der Antibiotikatherapie durch die Verwendung der C-reaktiven Protein(CRP)-Werte der Patienten, einem Marker für die Aktivität der Entzündung im

Körper, sicher personalisiert werden kann. Der zweite Teil der Studie verwendete das CRP als Indikator für den Abbruch der Therapie: Wenn das CRP von seinem Höchstwert um 75% sank, wurden die Antibiotika abgesetzt. Dieser Teil hatte tatsächlich die wenigsten Therapieversagen. Die CRP-Leitlinie, die kostengünstiger ist als die Verwendung eines anderen, häufig gebrauchten Markers (Procalcitonin), führte zu einer mittleren Therapiedauer von 7 Tagen. Viele der Patienten in diesem Arm erhielten nur 5 oder 6 Tage lang Antibiotika, und trotzdem war das Ergebnis genauso gut wie das der anderen Studienarme.

Schliesslich hat die Studie gezeigt, dass die Randomisierung am Krankenbett mit geringen Kosten und hoher Effizienz durchgeführt werden kann, und auch, dass aus den täglichen Erfahrungen mit unseren Patienten qualitativ hochwertige klinische Beweise gesammelt werden können. Wir benutzten die elektronische Gesundheitsakte, um potenzielle Kandidaten für die Studie zu identifizieren. Wir gestalteten die Studie patientenfreundlich, indem wir einfache Kontrollbesuche entweder telefonisch durchführten oder sie in die Routineversorgung eingliederten, und so die Bereitschaft der Patienten zur Teilnahme erhöhten.

Welchen Nutzen für die Praxis der medizinischen Branche und deren Beschäftigten wird dieses Projekt haben?

Die Antibiotikatherapie bei unkomplizierten gramnegativen Blutbahninfektionen kann sowohl für den Patienten als auch für das Gesundheitssystem stark vereinfacht werden. Durch die Verkürzung der Dauer auf 7 Tage werden Nebenwirkungen und andere Komplikationen der Antibiotikatherapie reduziert. Obwohl in dieser Studie keine Nebenwirkungen wie z.B. eine Infektion mit *Clostridioides difficile* untersucht wurden, wissen wir aus anderen Studien, dass eine Verringerung der Antibiotikatherapie zu einem Rückgang der für die Patienten schwerwiegenden und für das Gesundheitssystem kostspieligen Infektionen mit *C. difficile* führen wird. Bei Patienten mit Infektionen mit resistenten Bakterien, die intravenöse Antibiotika benötigen, kann die Entlassung aus dem Krankenhaus vorverlegt und/oder die häusliche Krankenpflege reduziert werden.

Welchen Nutzen für die Allgemeinmedizinerinnen und -mediziner im Speziellen wird dieses Projekt haben?

Siehe oben: weniger kurzfristige Nebenwirkungen und weniger langfristige Nebenwirkungen (z.B. *C.-difficile*-Infektion); langsamere Zunahme der Resistenz gegen Antibiotika in der Bevölkerung.

Und welchen Nutzen sehen Sie für die Patientinnen und Patienten?

Mit der Halbierung ihrer Antibiotikatherapie werden die Patienten eine Verringerung der «Polypharmazie» und ihres Risikos für Nebenwirkungen erleben. Sie werden auch ein geringeres Risiko haben, multiresistente Bakterien zu entwickeln und in sich zu tragen, die sie später infizieren oder auf andere Personen in ihrer Umgebung übertragen können. Schliesslich wird ihre natürliche bakterielle Flora (z.B. im Darm) weniger Schaden nehmen.

Was ist für Sie die schönste oder befriedigendste Erinnerung an die Arbeit an diesem Projekt?

Ich habe es sehr geschätzt, mit verschiedenen Gruppen zu arbeiten: mit unseren Patienten und ihren Familien, sowie mit den Teams an den anderen Schweizer Standorten. Unsere Patienten waren zu der Zeit, als wir sie in die Studie aufnahmen, krank – es ging ihnen zwar besser als bei Aufnahme ins Krankenhaus, aber sie waren immer noch krank und erschöpft. Dennoch stimmten sie zu, ihre Zeit zu opfern und sich zu engagieren, obwohl sie wussten, dass es nicht unbedingt

einen direkten Nutzen für sie gab. Ich erinnere mich, wie eine neunzigjährige Studienteilnehmerin zu mir sagte: «Mein Leben wird bald zu Ende gehen. Ich würde mich freuen, meinen Mitmenschen in der wenigen Zeit, die mir noch bleibt, zu helfen.» Tatsächlich überlebte sie ihre Infektion ohne erkennbare Komplikationen.

Es war auch eine tolle Erfahrung, an die anderen Standorte Lausanne und St. Gallen zu reisen und eng mit den Leuten dort zusammenzuarbeiten, um das gemeinsame Ziel der Studie zu erreichen. Jedes Team hatte kluge Ideen, von denen die anderen profitieren konnten. Die Leute arbeiteten sehr hart daran, Patienten einzuschliessen, selbst wenn sie einen vollen Terminkalender und viele andere Projekte zu bewältigen hatten.

Werden Sie aufbauend auf Ihre bisherige Arbeit am Projekt diese weiterführen und vertiefen?

Oh ja. Es gibt noch so viel zu tun. Auch andere Infektionen werden mit Antibiotika-Therapien behandelt, deren Dauer noch nicht evidenzbasiert ist. Und wir stehen erst am Anfang der «Präzisionsmedizin», des Bemühens, die medizinische Therapie für den einzelnen Patienten zu personalisieren. Denn wir wissen, dass eine einzelne Standardtherapie sicherlich nicht für alle passt. Mit CRP und anderen Biomarkern des Entzündungszustandes gibt es noch viel zu tun.

Wo sehen Sie den Bedarf, dass durch andere Personen oder Institutionen, anknüpfend an die Ergebnisse dieses Projekts, konkret weiter geforscht werden müsste?

Diese Art von Arbeit erfordert die Teilnahme vieler Patienten, so dass die Zusammenarbeit mit anderen Fachpersonen und anderen Zentren von entscheidender Bedeutung ist. Wir haben eine Art «prototypische» randomisierte Studie am Krankenbett in der Schweiz lanciert, aber ich hoffe, es wird nur eine von vielen sein. Es gibt so viele Fragen zu unserer täglichen Praxis, die noch unbeantwortet sind. Wir treffen immer noch viele Entscheidungen ohne wirkliche Evidenz...

In welche Richtung sollte diese Forschung gehen?

Während dieses Projekt im Zusammenhang mit Infektionen steht, könnten andere randomisierte Point-of-Care-Studien gestartet werden für viele der Fragen, die wir uns täglich in der Primärversorgung, der Geriatrie und der Pädiatrie stellen. Ich hoffe, dass die Plattform, die wir hier aufbauen, auch von anderen genutzt wird. Für meinen Bereich der Infektionskrankheiten möchte ich herausfinden, wie die Therapiedauer in verschiedenen Populationen sicher individualisiert werden kann, nicht nur in der Schweiz. Die Messung des CRP erfordert eine Blutabnahme und damit eine gewisse Menge an Material und Personal. Wir sollten uns mit mehr «natürlichen» Biomarkern des Entzündungszustandes befassen, die keine Blutabnahme erfordern.

Was würden Sie am Design dieses Projekts ändern, wenn Sie auf Grund Ihrer damit gemachten Erfahrungen noch einmal von vorn beginnen könnten?

Ich hatte grosses Glück, denn unser Team verfügte insgesamt über eine grosse Menge an klinischer Erfahrung wie auch an Studienerfahrung. Wir waren in der Lage, viele der «Schlaglöcher» vorherzusehen, bevor sie auftraten. Daher hätte ich, ehrlich gesagt, keine wesentlichen Designpunkte geändert. Natürlich hätte ich mir regelmässige Blutabnahmen im CRP-Teil der Studie gewünscht: Sie erfolgten etwa alle zwei Tage, aber wenn sie jeden Tag vorgenommen worden wären, hätten wir die Antibiotikadauer vielleicht noch weiter verkürzen können. Aber das Wesen einer randomisierten Point-of-Care-Studie besteht darin, dass man das natürliche klinische Milieu der Patienten nicht künstlich verändert. Man verwendet dieselben klinischen Instrumente wie jeden Tag, ohne von den Patienten oder ihren Ärzten mehr zu verlangen.

Wie haben Sie die Zusammenarbeit mit anderen Institutionen, etwa aus der Politik, der Industrie, Stakeholdern, aber auch dem Nationalfonds und dem NFP 74 erlebt, und wie könnte diese allenfalls verbessert werden?

Unsere Erfahrungen waren immer positiv. Das NFP-74-Team ist so motiviert und gleichzeitig sehr praktisch orientiert; ich hatte immer das Gefühl, dass es ein starkes gemeinsames Ziel gibt. Für unser Projekt gab es bisher noch keine wirklichen Interaktionen mit der politischen oder industriellen Welt, so dass ich darüber keine Urteile fällen kann. Betreffend Erfahrung mit dem SNF: Ich möchte die Forschenden einfach ermutigen, in enger Kommunikation mit Bern zu bleiben, nicht zu zögern, den SNF anzurufen und einfach Ihre Fragen zu stellen. Dies war meine erste Erfahrung mit dem NFP 74 und meine erste SNF-Erfahrung auf der Ebene der Gesuchstellenden. Gelegentlich hatte ich Fragen, einige waren sehr anspruchsvoll, einige weniger. Aber jedes Mal fand ich Leute, die hilfsbereit, nachdenklich und kreativ in ihren Antworten waren.

Welchen Beitrag an eine Verbesserung der Gesundheitsversorgung kann dieses Projekt leisten?

Ich bin hier ein bisschen voreingenommen. Aber ich denke, man kann mit Sicherheit sagen, dass diese qualitativ hochwertigen Daten – immerhin Daten aus einer randomisierten, gross angelegten Studie – einen grossen Beitrag zur Verringerung des Antibiotika-Übergebrauchs in der Schweiz und in vielen anderen Ländern leisten werden. Ich denke, dass die Patienten und ihre bakterielle Flora davon ebenso profitieren werden wie die Gesundheitssysteme, da die Kosten deutlich gesenkt werden können.

Welchen Beitrag zum Aufbau einer starken Forschungsgemeinschaft hat dieses Projekt bisher geleistet, und welchen kann es allenfalls künftig dafür leisten?

Ich glaube, wir haben ein sehr schönes, schweizweites Netzwerk für zukünftige klinische Studien geschaffen. Unser Budget war nicht riesig; wir konnten nicht alle Schweizer Zentren einbeziehen, die wir gerne dabeigehabt hätten. Aber es wird von Mal zu Mal einfacher. Diese Studie war nur ein Prototyp für die Plattform für randomisierte Point-of-Care-Studien. Wir müssen noch viele weitere Fragen angehen, und wir haben hier gezeigt, dass wir das effizient und kostengünstig machen können.

Reihe in «Primary and Hospital Care»:

Projekte des Nationalen Forschungsprogramms NFP 74 «Smarter Health Care»

Der vorliegende Text fasst die wichtigsten Ergebnisse des Projekts Nr. 14 «Zuverlässige Berechnung der optimalen Behandlungsdauer mit Antibiotika» von Dr. Angela Huttner vom Universitätsspital Genf zusammen.

Dieses Projekt ist eines von insgesamt 34 geförderten Projekten des NFP 74 des Schweizer Nationalfonds. Ziel des Programms ist es, wissenschaftliche Grundlagen für eine gute, nachhaltig gesicherte und «smarte» Gesundheitsversorgung in der Schweiz bereitzustellen.

Informationen: nfp74.ch