

Projekt 14 des Nationalen Forschungsprogramms 74 «Smarter Health Care»

Halbierte Dauer der Antibiotikagabe ergibt gleich gute Resultate

Angela Huttner

Infektiologin an der Abteilung für Infektionskrankheiten am Universitätsspital Genf

Eine Studie im Rahmen des Nationalfonds-Programms 74 untersuchte die optimale Dauer von Antibiotika-Behandlungen von Blutbahninfektionen mit gramnegativen Bakterien. Resultat: Die Halbierung der Antibiotikadauer auf 7 Tage oder eine individualisierte Behandlungsdauer nach Verlauf der Entzündungsparameter im Blut ergab gleich gute Behandlungsergebnisse wie die «klassische» Therapiedauer von 14 Tagen. Die Leiterin des Projekts, PD Dr. Angela Huttner, beschreibt den Hintergrund, die Methoden und die Resultate und welchen Nutzen diese Untersuchung für das Gesundheitswesen haben kann.

Hintergrund

Antibiotikatherapien sollten aufgrund von evidenzbasierten Kriterien durchgeführt werden, um überflüssige oder schädliche Effekte zu vermeiden. Allerdings sind oft nicht genügend evidenzbasierte Grundlagen vorhanden. Randomisierte, kontrollierte Studien am Krankenbett mit Daten der elektronischen Krankenakten können helfen, solche Evidenz zu erzeugen. Diese Studien sind effizienter als traditionelle

randomisierte und kontrollierte Versuche und tragen zur Einführung von selbstlernenden Systemen in der Gesundheitsversorgung bei.

Das Ziel dieser Studie war es, den ersten randomisierten Versuch der Schweiz am Krankenbett durchzuführen und zu validieren. Dafür wurden Daten des elektronischen Patientendossiers herangezogen, um geeignete Kandidaten zu identifizieren und auf effektivere Weise Evidenz zu gewinnen. Speziell wurde gesucht nach der *non-inferiority* kürzerer und – aufgrund der CRP-Werte – individualisierter Antibiotikatherapien für Infektionen der Blutbahn. Dies mit dem Ziel, den Übergebrauch von Antibiotika zu verringern und so die Resistenz von Bakterien gegen Antibiotika zu bremsen.

Methoden

Diese in mehreren Zentren durchgeführte, randomisierte Studie umfasste Erwachsene mit gramnegativen Bakteriämien in drei Schweizer Kliniken (Genf, Lausanne und St. Gallen) zwischen April 2017 und Mai 2019. Teilnahmewillige Patienten und Ärzte wurden randomisiert in verschiedene Behandlungsgruppen aufgeteilt.

Patienten qualifizierten sich für die Studienteilnahme, wenn sie mindestens 18 Jahre alt waren, gramnegative Bakterien in Blutkulturen nachgewiesen hatten, während

24 Stunden fieberfrei waren und weder immunsupprimiert waren noch Anzeichen für komplizierte Infektionen (wie Abszesse) hatten.

Die Randomisierung erfolgte am Tag 5 (+/-1) der mikrobiologisch wirksamen Therapie. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 aufgeteilt auf eine individuelle CRP-basierte Dauer (Abbruch, wenn das CRP von seinem Höchstwert um 75% sank; n = 170), 7 Tage (n = 169), oder 14 Tage (n = 165) mit Antibiotikabehandlung.

Als Hauptereignis für die Beurteilung der Studie wurde die Rate des klinischen Misserfolgs (*clinical failure*) am Tag 30 gemessen, definiert durch das Vorhandensein von mindestens einem der folgenden Phänomene:

1. Wiederkehrende Bakteriämie,
2. Lokale eitrige Komplikationen,
3. Andere Komplikationen (Nachweise desselben Erregers, der die ursprüngliche Bakteriämie erzeugt hatte),
4. Wiederaufnahme einer gegen gramnegative Keime gerichteten Antibiotikatherapie aufgrund einer klinischen Verschlechterung, die vermutlich auf den ursprünglichen Erreger zurückzuführen war, oder
5. Tod (aus welchem Grund auch immer).

Die «Nicht-Unterlegenheits-Marge» (*non-inferiority margin*) für diese Studie war 10% und wurde vor Studienbeginn festgelegt.

Reihe: 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 PD Dr. med. Angela Huttner, Infektiologin an der Abteilung für Infektionskrankheiten am Universitätsspital Genf, zusammen. Dieses Projekt ist eines von insgesamt 34 geförderten Projekten des NFP 74 des Schweizer Nationalfonds. Ziel des NFP 74 ist es, wissenschaftliche Grundlagen für eine gute, nachhaltig gesicherte und «smarte» Gesundheitsversorgung in der Schweiz bereitzustellen.

Informationen: nfp74.ch

74 NRP Smarter Health Care National Research Programme

Als zweites Ereignis wurde die Rate des klinischen Misserfolgs am Tag 90 gemessen.

Resultate

Unter 504 randomisierten Patienten (Medianalter 79 Jahre, {IQR 68-86}, 306 von 503 weiblichen Geschlechts {61%}), erfüllten

493 (98%) den 30-Tage-Follow-up, 448 (89%) den 90-Tage-Follow-up. Der Medianwert der Antibiotika-Dauer in der CRP-Gruppe betrug 7 Tage (IQR 6-10, Bandbreite 5-28); 34 der 164 Patienten (21%), die den 30-Tage-Follow-up erfüllten, hatten Protokollverstösse, bedingt durch Anpassungen der Behandlung. Klinische Misserfolge wurden in

4 von 164 (2,4%) Fällen der CRP-Gruppe, in 11 von 166 (6,6%) der 7-Tage-Gruppe und in 9 von 163 (5,5%) der 14-Tage-Gruppe verzeichnet. Differenz zur 14-Tage-Gruppe: -3,1% (einseitig 97,5%CI – Infinity bis 1,1; p <0,001)

Fortsetzung auf Seite 280

Weniger Nebenwirkungen und weniger Resistenz gegen Antibiotika

Im Interview beschreibt die Projektleiterin, PD Dr. med Angela Huttner, was für sie neben den reinen Ergebnissen ihrer Studie auch noch wichtig und bemerkenswert ist. Und wie es ihrer Ansicht nach, aufbauend auf diese Arbeit, weitergehen sollte.

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 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 sicher personalisiert werden kann. Die CRP-Leitlinie, die kostengünstiger ist als die Verwendung eines anderen, häufig gebrauchten Entzündungsmarkers (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 haben wir gezeigt, dass die Randomisierung am Krankenbett («Point of care») 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.

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.

In welche Richtung sollte diese Forschung gehen?

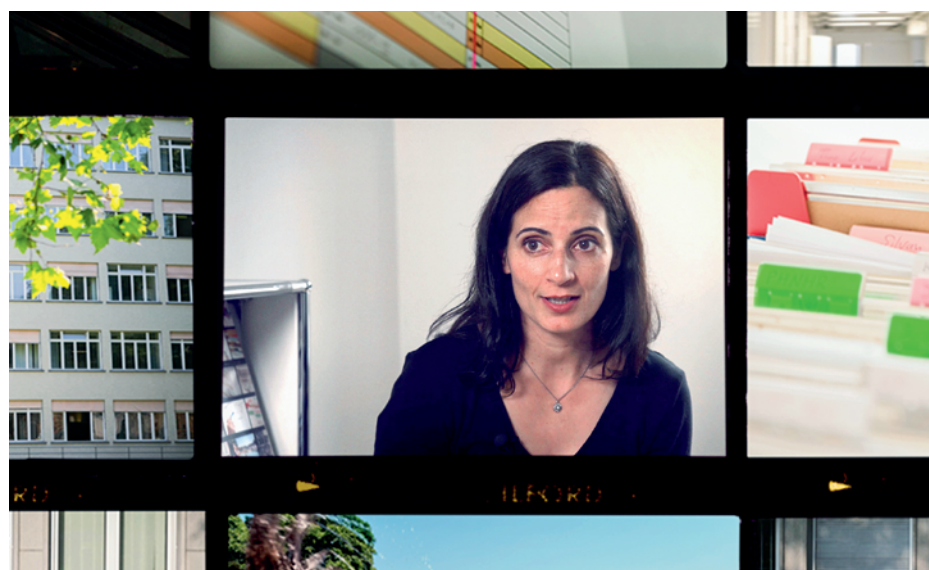
Während dieses Projekt im Zusammenhang mit Infektionen steht, könnten andere randomisierte Point-of-Care-Studien gestartet werden für viele der Fragen, die wir uns täglich in der Primärversorgung, der Geriatrie und der Pädiatrie stellen. Ich

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.

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.

Dieser Text ist eine gekürzte Version. Das ganze Interview finden Sie auf <https://primary-hospital-care.ch/article/doi/phc-d.2020.10278>.



PD Dr. MD Angela Huttner, Infectious disease physician, Geneva University Hospitals

Erinnerungen an den «letzten Ritter»

Handgreifliches

Bernhard Gurtner

Ehemaliger medizinischer Chefarzt Spital Wetzikon

Am 20. Mai 2019 ist der dreifache Formel-1-Weltmeister Niki Lauda im Universitätsspital Zürich gestorben. Nach einem grauenhaften Unfall auf dem Nürburgring am 1. August 1976 hinterliessen Brandverletzungen entstellende Gesichtsnarben. Lauda kämpfte sich mit Hilfe der modernen Medizin schnell ins Leben zurück, errang schon 1977 den zweiten und 1984 den dritten WM-Titel. Er gründete seine Lauda Air, die 1991 in Thailand einen Jet mit 223 Mensch an Bord verlor. Er selbst überlebte weitere Krisen dank Nieren- und Lungentransplantationen, erlag aber 70-jährig einer Pneumonie.

Ich bin ganz und gar nicht ein Formel-1-Fan, doch hat mich der in den Schlagzeilen oft gefeierte Autorennfahrer immer wieder an dessen Grossonkel, *Professor Ernst Lauda (1892–1963)* erinnert, der uns Medizinstudenten im Allgemeinen Krankenhaus Wien das Palpieren der inneren Organe beizubringen versucht hat. Zu den Vorlesungen mussten auch seine Oberärzte anraben, die gelangweilt erduldeten, was ihr Chef dem Jungvolk predigte.

Lauda hatte eigenhändig ein dreibändiges Lehrbuch der Medizin verfasst und galt als «letzter Ritter» des Fachs *Allgemeine Innere Medizin*. Wir benutzen aber nur ein dünnes, hektografiertes Skriptum, das den

österreichischen Kollegen genügte, vor versammeltem Auditorium das «Rigorosum» zu bestehen. Beherzigenswert blieben Laudas Mahnungen, nicht mit kalten Fingern warme Bäuche zu betasten und zuvor die Nikotinspuren mit warmem Wasser und Seife wegzuwaschen. Er hat uns daran erinnert, dass medizinische Kunst mit Be-Hand-lungen verbunden ist. Den aus den USA importierten Spitznamen «Handholder» hat er vielleicht noch nicht gekannt, heute sind es Handyholder, die verlernt haben, Hand-in-Hand durchs Leben zu gehen. Mich hat ein sterbender alter Hausarzt in einer neu eingerichteten Intensivstation, deren Apparate uns zu sehr faszinierten, mit schwacher Stimme gebeten: «Herr Kollege, halten Sie doch einfach meine Hand!»

Die modernen bildgebenden Verfahren haben den Wert der Palpation und Perkussion ebenso relativiert wie den Gebrauch des Stethoskops, das bloss noch als Statussymbol und Halsschmuck zu dienen scheint. Der Cheir-Ourgos – altgriechisch ein Handwerker – legt nicht mehr selbst Hand an, sondern steuert einen Roboter, der viel präziser ohne «Zitteri» eingreift. Bei technischen Störungen wird gebeten, alte Pfade wieder zu betreten.

Korrespondenz:
Dr. med. Bernhard Gurtner
Eggstrasse 76
CH-8620 Wetzikon
gurtner.bernhard[at]
bluewin.ch

Fortsetzung von Seite 279

für CRP; 1,1% (einseitig 97,5%CI – Infinity bis 6,3; p <0,001) für 7 Tage.

Am Tag 90 wurden Misserfolge in 10 von 143 (7,0%) beziehungsweise 16 von 151 (10,6%) und 16 von 153 (10,5%) Fällen verzeichnet.

Diskussion

Bei Erwachsenen mit unkomplizierten gramnegativen Bakteriämien ergab sich in den Follow-ups nach 30 Tagen, dass die Raten der klinischen Misserfolge für die CRP-geführten Behandlungen und die fixen 7-Tage-Behandlungen keine schlechte-

ren Ergebnisse zeigten als die der fixen 14-Tage-Behandlungen. Antibiotika-Verabreichungen für gramnegative Infektionen der Blutbahn können also ohne negative Auswirkungen reduziert werden.

Diese erste Schweizer Studie mit Randomisierung am Krankenbett hat eine Basis für weitere, ähnliche Studien geschaffen. So lassen sich zu relativ geringen Kosten im Verhältnis zu herkömmlichen randomisierten Studien unter Nutzung der verfügbaren elektronischen Daten auf ähnliche Art Patienten für Behandlungen auswählen, um auch für andere Krankheiten Evi-

denz für eine bessere Nutzung von Ressourcen im Gesundheitswesen zu liefern.

Korrespondenz
Für das Projekt:
Dr. MD Angela Huttner
Infection Control Program University Hospitals of Geneva
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4
CH-1205 Geneva
Angela.Huttner[at]hcuge.ch

Für das Programm:
Heini Lüthy
Verantwortlicher Medienarbeit des NFP 74 www.nfp74.ch
Tössfeldstrasse 23
CH-8400 Winterthur
H[at]hluethy.ch