

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.

Série: Projets du Programme national de recherche PNR 74 «Système de santé»

Ce texte résume les principaux résultats du projet n° 14 «Déterminer avec fiabilité la durée optimale d'un traitement antibiotique» de Dr. Angela Huttner des Hôpitaux Universitaires de Genève.

Ce projet fait partie d'un total de 34 projets financés par le PNR 74 du Fonds national suisse de la recherche scientifique. L'objectif du programme est de fournir la base scientifique pour un système de santé de qualité, durable et «intelligent» en Suisse.

Informations: pnr74.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)

Suite à la page 280

Moins d'effets secondaires, moins de résistance aux antibiotiques

Dans cette interview, PD Dr. MD Angela Huttner, responsable du projet, décrit ce qui est important et remarquable pour elle en plus des résultats purs de son étude. Et comment, selon elle, le projet devrait se poursuivre, en s'appuyant sur ce travail.

Quel est pour vous le résultat le plus important de ce projet?

La découverte la plus importante est que, pour ce type d'infection du sang, nous pouvons utiliser la moitié d'antibiotiques et obtenir le même taux de guérison. Dans notre essai, les personnes qui ont reçu 7 jours de traitement antibiotique l'ont fait aussi bien que celles qui ont reçu 14 jours. Cette réduction épargnera aux gens des effets secondaires et, enfin, le portage ultérieur de bactéries plus résistantes.

Nous avons également montré que la durée de l'antibiothérapie peut être personnalisée en toute sécurité par l'utilisation de la protéine C-réactive (CRP) des patients. Le guidage par la CRP, qui est moins coûteux que le guidage par la procalcitonine, a conduit à une durée médiane de traitement de 7 jours. De nombreux patients dans ce bras n'ont reçu que 5 ou 6 jours d'antibiotiques, et pourtant ils ont fait aussi bien que les autres.

Enfin, l'essai a montré que la randomisation au «point of care» peut être effectuée à faible coût et avec une grande efficacité, mais aussi que des preuves cliniques de haute qualité peuvent être recueillies à partir de nos expériences quotidiennes avec nos patients. Nous avons utilisé le dossier médical électronique pour identifier les candidats potentiels à l'étude. Nous avons conçu l'étude de manière à ce qu'elle soit favorable pour les patients, en effectuant de simples visites de suivi soit par téléphone, soit en les intégrant dans les soins de routine, ce qui renforce la volonté des patients de participer.

Quel est pour vous le plus beau ou le plus satisfaisant souvenir de votre travail sur ce projet?

J'ai adoré travailler avec deux groupes: nos patients et leurs familles, et les équipes des autres sites suisses. Nos patients étaient malades au moment où nous les avons inclus – ils allaient mieux, mais ils étaient quand même encore malades et épuisés. Ils ont néanmoins accepté de donner de leur temps et de s'engager, tout en sachant qu'ils n'en tireraient aucun bénéfice direct. Je me souviens d'une nonagénnaire qui m'a dit

calmement: «Oh, ma vie va bientôt se terminer. Je serais heureuse d'aider les prochains dans le peu de temps qu'il me reste». En fait, elle a survécu à son infection sans aucune complication discernable.

J'ai apprécié de me rendre sur les autres sites Lausanne et Saint-Gall et de travailler en étroite collaboration avec ces collègues-là pour atteindre cet objectif commun. Chaque équipe avait des idées géniales dont les autres pouvaient bénéficier. Ils ont travaillé très dur pour inclure les patients, bien qu'ils eussent un programme clinique chargé et beaucoup d'autres projets à réaliser.

Dans quelle direction la recherche future devrait-elle aller?

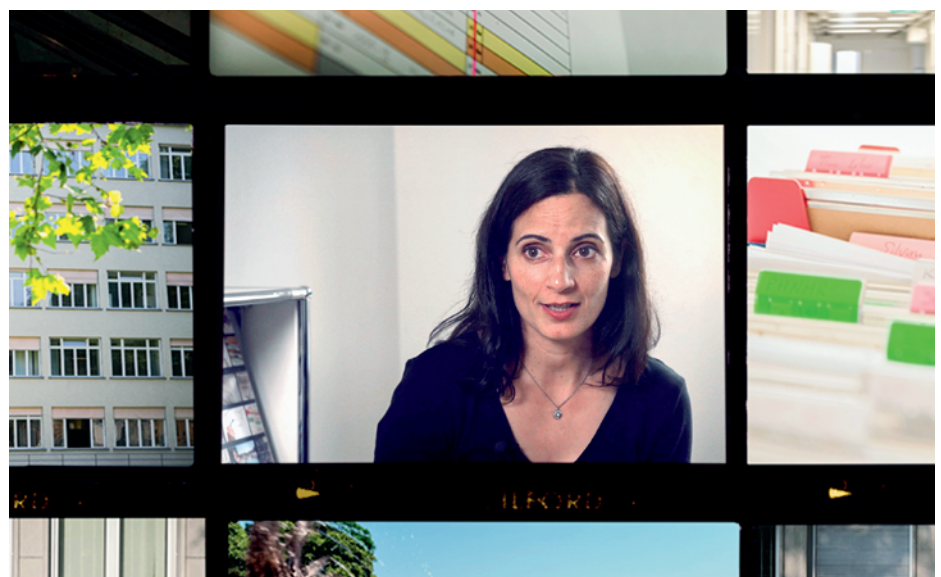
Bien que ce projet soit lié aux infections, d'autres essais randomisés au point of care pourraient être lancés pour beaucoup de questions que nous nous posons quotidiennement en soins primaires, en gériatrie, en pédiatrie. J'espère que la plateforme que nous construisons ici sera utilisée par

d'autres. Pour mon domaine des maladies infectieuses, j'aimerais approfondir la question de savoir comment individualiser en toute sécurité la durée de la thérapie dans tous les contextes, et pas seulement en Suisse. La mesure de la CRP nécessite une prise de sang et donc une certaine quantité de matériel et de personnel. Nous devrions nous intéresser à des biomarqueurs plus «naturels» de l'état inflammatoire qui ne nécessitent pas de prise de sang.

Quelle a été la contribution de ce projet au développement d'une forte communauté de recherche et quelle peut être sa contribution future?

Je crois que nous avons créé un très beau réseau suisse pour les futurs essais. Notre budget n'était pas énorme; nous ne pouvions pas inclure tous les centres suisses que nous aurions voulu. Mais cela devient plus facile à chaque fois. Cet essai n'était qu'un prototype pour la plate-forme d'essais randomisés au point de service. Nous avons beaucoup d'autres questions à traiter, et nous avons montré ici que nous pouvons le faire de manière efficace et peu coûteuse.

Ce texte est une version raccourcie. Vous trouvez l'interview complet sur <https://primary-hospital-care.ch/fr/article/doi/phc-d.2020.10278>



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

Suite de la page 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-Verreibungen 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.

Correspondance

Pour le projet:

Dr. MD Angela Huttner

Infection Control Program University Hospitals of Geneva

Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4

CH-1205 Geneva

Angela.Huttner[at]hcuge.ch

Pour le programme:

Heini Lüthy

Verantwortlicher Medienarbeit des NFP 74 www.nfp74.ch

Tössfeldstrasse 23

CH-8400 Winterthur

H[at]hluethy.ch