

Antibiotic Treatment Strategies for Community-Acquired Pneumonia in Adults

Douwe F. Postma, M.D., Cornelis H. van Werkhoven, M.D., Leontine J.R. van Elden, M.D., Ph.D., Steven F.T. Thijsen, M.D., Ph.D., Andy I.M. Hoepelman, M.D., Ph.D., Jan A.J.W. Kluytmans, M.D., Ph.D., Wim G. Boersma, M.D., Ph.D., Clara J. Compaijen, M.D., Eva van der Wall, M.D., Jan M. Prins, M.D., Ph.D., Jan J. Oosterheert, M.D., Ph.D., and Marc J.M. Bonten, M.D., Ph.D. for the CAP-START Study Group
NEJM 2015; 372:1312-23

Hintergrund :

- Community acquired Pneumonia (CAP) häufiger Grund für Hospitalisation sowie verbunden mit hoher Mortalität
- Für Patienten mit (klinisch vermuteter) CAP, welche nicht auf einer Intensivstation behandelt werden müssen, empfehlen Guidelines empirische Kombinationstherapie mit Betalaktam-AB plus Makrolid /Ciprofloxacin oder Monotherapie mit Levo- bzw. Moxifloxacin
- Begrenzte Evidenz (Observationsstudien), hoher Verbrauch von Makrolid/Fluorchinolonen

Studienziel/Hypothese:

Empirische Betalaktam-Monotherapie ist einer Kombinationstherapie mit Betalaktam/Makrolid bzw. einer Flurochinolon-Monotherapie nicht unterlegen (non-inferiority) hinsichtlich 90-Tages-Mortalität, bei Patienten mit (klinisch vermuteter) CAP und Hospitalisation auf einer Normalstation (non ICU).

Methode:

- Cluster-randomisierte crossover Studie
- 7 Spitäler („cluster“) in den Niederlanden, Februar 2011-August 2013
- Intervention: insgesamt 3 unterschiedliche empirische AB-Therapie-Strategien: **Betalaktam-Monotherapie** (BL) – **Betalaktam/Makrolid-Kombinationstherapie** (BL/M) - **Fluorchinolon-Monotherapie** (FQ), wobei eine Strategie für jeweils eine Periode à 4 Monaten (Reihenfolge randomisiert) im gesamten Spital angewendet wird
- Falls möglich AB-Strategie für die volle Behandlungsdauer, Abweichung aus medizinischen Gründen erlaubt (z.B. adverse events, De-Eskalation/gezielte Therapie)
- Einschluss: ≥18jährig mit klinisch vermuteter CAP (Definitionen Tabelle 1: mind. zwei diagnostische klinische Kriterien) und konsekutiver stationärer Aufnahme auf eine Nicht-Intensivstation sowie empirische AB-Therapie für Pneumonie
- Ausschluss: Langzeitpflege, Hospitalisation in den vorhergehenden 2 Wochen, anderer Infektfokus, Cystische Fibrose
- Outcome: primär all-cause-Mortalität innert 90 Tagen nach Eintritt; sekundär: Zeit bis Umstellung auf p.o., Hospitalisationsdauer, Komplikationen während Hospitalisation
- Statistik: Noninferiority der BL-Monotherapie-Strategie gegenüber den anderen Strategie-Gruppen (Risikodifferenz der 90-Tagesmortalität) mit einer non-inferiority Limite von 3% mit 90% confidence interval, intention-to-treat Analyse und Adjustment für mögliche confounders; Sensitivitätsanalysen: nur radiologisch bestätigte CAP, 30-Tages-Mortalität sowie CI-Intervall 95%

Resultate:

- 2283/3325 Patienten eingeschlossen (69%) → Abbildung 1 p 1316
- Baseline-Charakteristika in allen Strategie-Gruppen weitgehend ausgeglichen (Tabelle 2, p1317), ebenfalls die mikrobiologisch nachgewiesenen Erreger Pneumokokken > *H. influenzae*; atypische Keime in 2.1% → Appendix)

- Adhärenz: Strategie-Adhärenz bzw. Antibiotika-Adhärenz (= empirische Therapie gemäss randomisierter Strategie inkl. Abweichungen aus medizinischen Gründen bzw. tatsächlicher Beginn einer AB-Therapie gemäss Strategie): 93 bzw. 71.3% in BL Gruppe vs 88 bzw. 72.8% in BL/M Gruppe vs 92.7 bzw. 80.2% in FQ-Gruppe
 - ➔ Gründe für Nicht-Einhalten der Strategie (24.8%): v.a. Abdeckung atypischer Keime und Betalaktam-Kontraindikation, bekannte Kolonisation, Berücksichtigung der vorhergehenden Therapie
 - ➔ Wechsel auf andere AB-Klasse im Verlauf wegen ungenügendem Ansprechen: BL 8.8%, BL/M 6.1% und 3.7% FQ-Gruppe
- Empirische Therapie für atypische Keime: in der BL-Gruppe bei insgesamt 67% der Patienten weniger gegenüber BL/M-Therapie bzw. bei 69% weniger gegenüber FQ-Gruppe
- 90-Tages-Mortalität: 9% (BL) vs 11.1% (BL/M) vs 8.8% (FQ)
- Risikodifferenz für 90-Tages-Mortalität/“Noninferiority plots“ (Abb. 2 p 1318): Intention-to-treat: BL-Monotherapie 1.9% Punkte besser als BL/M-Kombinationstherapie und FQ-Therapie 0.6% Punkte besser als BL-Monotherapie → non-inferiority der BL-Monotherapie-Strategie
- Vergleichbare Resultate in den „Strategie-adhärennten“ bzw. „Antibiotika-adhärennten“ Gruppen sowie in den Sensitivitätsanalysen, allerdings bei 95%igem CI ist die BL-Strategie der FQ-Strategie (knapp) unterlegen
- Sekundäre outcomes: Mediane Hospitalisationsdauer 6 Tage für alle Strategie-Gruppen, Dauer IV-Therapie 3 Tage in der FQ-Gruppe vs. 4 Tage in den beiden anderen Gruppen; zudem in der FQ-Gruppe häufiger direkter Start mit p.o. Therapie (27% vs 13% BL vs 10% BL/M)
- Keine signifikanten Unterschiede bzgl. Komplikationen in allen Gruppen (Tabelle 3 p 1320)

Diskussion

Betalaktam-Monotherapie ist einer Betalaktam/Makrolid-Kombinationstherapie bzw. einer Fluorchinolon-Therapie nicht unterlegen und ohne klinisch relevante Unterschiede hinsichtlich Hospitalisationsdauer oder Komplikationen.

Studiendesign mit

- Behandlungsstrategien anstelle von einzelnen Substanzen
- „cluster“ anstelle von individuellen Studienteilnehmern
- Abweichungen aus medizinischen Gründen erlaubt
- Einschlusskriterien bzw. kaum Ausschlusskriterien
 - ➔ Einfache Umsetzung und realitätsnahe Studie mit klinischer Relevanz

Limitationen:

Epidemiologie/lokale Unterschiede: in Holland nur wenige Resistenzen, insbesondere in der Studie kaum MRSA und *Pseudomonas*

Diagnostik hinsichtlich atypischer Keime notwendig

