

12. Journal Club

15.11.2017

Cochrane Oktober 2017

Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections

Hintergrund

In letzten Jahren hat sich Procalcitonin (PCT) als Blutmarker bei bakteriellen Infektion für Entscheidungen für oder gegen eine antibiotische Therapie bei akuten respiratorische Infektionen entwickelt.

Ziel des Reviews war die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von PCT zu überprüfen, wann Antibiotika begonnen bzw. beendet werden sollen in unterschiedlichen Settings.

Einschlusskriterien:

RCT's: Erwachsene mit akuten respiratorische Infektionen, die aufgrund eines PCT-Algorithmus eine antibiotische Therapie bekamen im Vergleich zu usual care. 26 Studien mit 6708 Teilnehmer in 12 Ländern eingeschlossen; 2 Studien mit ca. 1000 Teilnehmer waren primary care Setting;

Ergebnisse

Primärer Endpunkt: all-cause mortality: 8,6 % PCT-geführte Gruppe versus 10 % Kontrollen, damit signifikant geringere Mortalität;

Für Primary Care Setting konnten keine Mortalitätsraten berechnet werden, da nur ein Tod in einer Kontrollgruppe berichtet wurde.-

Primärer Endpunkt: Behandlungsversagen nach 30 Tagen: 23 % PCT-geführte Gruppe versus 24,9 % Kontrollen, nicht signifikant; Ergebnisse waren ähnlich zwischen den klinischen Settings und Art der respiratorische Infektionen.

Sekundäre Endpunkte: PCT-geführte Gruppe hatte 2,4 Tage weniger Antibiotika, weniger Antibiotika-Nebenwirkungen; keine Unterschiede bei Länge des KH Aufenthalts; In Primary Care Studien: 4,6 auf 1,6 Tage Antibiotikareduktion;

Die Qualität der Evidenz der Studien war für Mortalität und Antibiotikaverbrauch hoch.

Die Hälfte der Studien waren gesponsert durch Biomarker Industrie;

„Steuerung der Antibiotikatherapie“ entnommen aus dem Feedbackbericht des AQUA-Instituts für das ARENA Projekt (an dem unser Arztnetz GUAD teilnimmt)

4 Steuerung der Antibiotikatherapie

4.1. Biomarker

Die Indikation zur Gabe von Antibiotika und die Steuerung der Dauer der antimikrobiellen Therapie mithilfe von Biomarkern wurden in mehreren Studien und Settings untersucht.

Procalcitonin (PCT)

Procalcitonin, als Hormonvorstufe des Calcitonins in der Nebenschilddrüse gebildet, findet sich unter physiologischen Bedingungen im Serum nur in geringen Mengen (Erwachsene und Kinder: $\leq 0,02 \mu\text{g/l}$). Stimuliert durch bakterielle Toxine und Entzündungsmediatoren steigt der PCT-Spiegel im Verlauf systemischer bakterieller Entzündungen innerhalb von 2-12 Stunden stark an (hingegen: C-reaktives Protein, CRP, 12-72 Stunden) und ist progressiv bei fehlender oder falscher Antibiotikatherapie. Die Halbwertszeit von PCT im Plasma ist mit 25-35 Stunden klein, weswegen bei erfolgreicher Therapie PCT nach 2-3 Tagen wieder den Referenzbereich erreicht. Im Unterschied zum CRP ist PCT bei sterilen Entzündungen wie den Bindegewebserkrankungen, rheumatischen Erkrankungen und vielen Zuständen mit Fieber nicht erhöht, es sei denn, es liegt eine bakterielle Superinfektion vor. Damit ist PCT zur Abgrenzung von nicht-bakteriellen Ursachen einer Entzündung ein besserer Marker als CRP (Thomas 2012).

In Studien mit PCT-Kontrolle konnte nachgewiesen werden, dass bei hospitalisierten Patienten eine PCT-gesteuerte antimikrobielle Therapie hilft, diese zu verkürzen. Je nach Stopp-Empfehlung

(meistens bei Spiegeln $\leq 0,25 \mu\text{g/l}$ oder hohen Spiegelabfällen $\geq 90 \%$) und Pneumonie-Schweregrad kann eine Verkürzung der Antibiotikatherapiedauer von bis zu 7 Tagen (von 12 auf 5 Tage bei mittelschwer erkrankten, hospitalisierten Patienten) erreicht werden. Allerdings sind diese Erfolge einer PCT- gesteuerten Therapie bislang nur in spezialisierten Zentren gelungen (Ewig et al. 2016b; Simon et al. 2004).

Prinzipiell sind Studien aus dem stationären Bereich nur schwer auf den ambulanten Bereich übertragbar. Ferner fehlt zurzeit ein PCT-Schnelltest, sodass die Entscheidung Pro oder Kontra Antibiose erst nach Vorliegen der Laborwerte (1 ml Serum oder Plasma) möglich ist. Die Kosten liegen bei rund 25 Euro pro Test. Derzeit ist die PCT-Bestimmung aber (noch) nicht in den EBM aufgenommen.

C-reaktives Protein (CRP)

Im Gegensatz zum PCT-Test ist der CRP-Test als Schnelltest auch in der hausärztlichen Praxis verfügbar.

In einem Cochrane-Review, in dem 6 RCTs mit 3.284 Teilnehmern (139 Kinder) zur Behandlung akuter Atemwegsinfektionen ausgewertet worden sind, ergab sich eine geringere Einnahmerate durch Zuhilfenahme eines CRP-Tests mit einer relativen Risikoreduktion $RR = 0,78$ (95%-KI: 0,66-0,92). Das Ergebnis ist allerdings aufgrund der großen Heterogenität der ausgewerteten Studien mit einer Unsicherheit belegt. Wurde aufgrund des CRP-Wertes auf eine Antibiotikaeinnahme verzichtet, führte dies nicht zu einer Verschlechterung des Genesungsprozesses, einschließlich der Dauer der Erkältungserkrankung (Aabenhus et al. 2014).

Ein aktuelles, weiteres Cochrane-Review, in dem 8 publizierte Reviews zum Thema Reduktion der Antibiotikagabe bei akuten Atemwegserkrankungen zusammengefasst worden sind, hat den Einsatz beider Labormethoden (CRP und PCT) sowie „shared decision making“ als Strategien zur Vermeidung von Antibiotika untersucht. Ergebnis war, dass alle drei Strategien helfen, den Antibiotikakonsum zu reduzieren, ohne dass die Patientenzufriedenheit darunter leidet oder die Patienten wegen ihrer Erkältungskrankheit häufiger zum Arzt hätten gehen müssen. Allerdings kann über die Größe des positiven Effektes der drei Strategien keine sichere Aussage gemacht werden (Tonkin-Crine et al. 2017).

Die für Mitteleuropa geltenden oberen Grenzwerte des CRP-Normalbereiches liegen zwischen $< 5,1 \text{ mg/l}$ für junge Erwachsene (20-24 Jahre) und $< 9,3 \text{ mg/l}$ für ältere Personen (65-72 Jahre).

Grundsätzlich sind die Referenzbereiche für CRP sehr breit. So haben 25 % der Gesunden einen CRP-Wert $< 1 \text{ mg/l}$ und rund 14 % einen CRP-Wert $\geq 10 \text{ mg/l}$, weshalb die Interpretation erhöhter CRP-Werte im Zusammenhang mit dem klinischen Bild erfolgen sollte.

Bezüglich des CRP-Schwellenwertes, unter dem keine Antibiotika verschrieben werden sollten, besteht keine Einigkeit. Vorgeschlagen wurden einerseits 10 mg/l , was zu einem CRP-Test mit relativ hoher Sensitivität aber geringer Spezifität führt, oder aber 20 mg/l , was mit geringerer, aber noch ausreichender Sensitivität einhergeht bei deutlich höherer Spezifität. In einer aktuellen Studie wurde ein Schwellenwert von 20 mg/l für Patienten zwischen 6 und 65 Jahren gewählt und ein Schwellenwert von 10 mg/l für Kinder zwischen 1 und 5 Jahren (Do et al. 2016).

Fazit:

In einigen besonderen Fällen kann PCT weiterhelfen. In der Praxis aufgrund von Preis und Verfügbarkeit z.Zt. noch selten nutzbar.

Grundsätzlich kann es aber ein sinnvoller Parameter für die Antibiotikasteuerung sein. Die Erforschung im ambulanten Setting (weniger schwer Kranke) ist noch nicht ausreichend erfolgt. Derzeit ist nur die Steuerung mit CRP möglich. Hier ist die Problematik des Grenzwertes offen.

Fazit Regen:

Für uns Praktiker sind folgende Punkte wichtig: klinischer Eindruck, Länge der Erkrankung, Erwartungshaltung des Patienten.

CRP (Labor) als Entscheidungshilfe einsetzen, Antibiotikarezept für den „Notfall“ mitgeben.

In der Klinik wird eher auf die Linksverschiebung geachtet als Hinweis auf einen bakteriellen Infekt. In der Klinik sind aber schwer Infekt viel häufiger als in der Praxis.

Im Grunde führt der klinische Eindruck.

Brook RD, Anderson JA, Calverley PM, et al. Cardiovascular outcomes with an inhaled beta2-agonist/corticosteroid in patients with COPD at high cardiovascular risk. *Heart*. 2017 Oct;103(19):1536-1542. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310897. Epub 2017 Apr 17.(Original)

Kardiovaskuläre Erkrankungen gehen oft Hand in Hand mit COPD. Die SUMMIT Studie untersuchte 16485 Patienten mit moderatem COPD mit hohem kardiovaskulärem Risiko oder mit schwerem kardiovask. Erkrankung.

4 Gruppen: 1. Plazebo, 2. LABA 1xtgl., 3.. ICS 1xtgl., 4. LABA+ICS 1xtgl.

Ergebnis: LABA und ICS verschlechterten das Outcome bzgl. CVD oder der daraus resultierenden Mortalität nicht.

Fazit:

Wir können bei Patienten mit COPD und der Komorbidität Herzinsuffizienz ruhig LABA und ICS verordnen.

Fazit Regen:

Dem ist nichts hinzuzufügen.

Umfassendes geriatrisches Assessment (CGA) vor elektiver Gefäß-OP

Ältere Patienten, die sich einer Gefäß-OP unterziehen, haben eine hohe Rate an Komorbiditäten, die das Risiko für perioperative Morbidität und Mortalität erhöhen. Eine Studie verglich daher Patienten über 65 Jahren, die sich einem großen elektiven gefäßchirurgischen Eingriff unterzogen, die einmal ein umfassendes geriatrisches Assessment erhielten und einmal eine Standard Prä-OP. Dabei zeigte sich, dass ein umfassendes geriatrisches Assessment die postoperativen Komplikationen reduzierte und die Länge des stationären Aufenthalts verkürzte, mit einem Trend zu weniger Entlassungen in höhere pflegerische Abhängigkeit. Diese Studie zeigt wie wichtig es ist, das medizinische Risiko akkurat vor elektiven Gefäßoperationen bei älteren Patienten zu bestimmen.

Was ist unter umfassendem geriatrischem Assessment zu verstehen?

Uptodate beschreibt es ähnlich wie das in unserer Praxis etablierte geriatrische Assessment. Zum einen empfehlen sie einen Fragebogen, der die medizinische Vorgeschichte (wäre bei uns ja bekannt), aber auch spezifische Fragen zum CGA abfragt. **Kernpunkte:**

- **Ability to perform functional tasks and need for assistance**
- **Fall history**
- **Urinary and/or fecal incontinence**
- **Pain**
- **Sources of social support, particularly family or friends**
- **Depressive symptoms**
- **Vision or hearing difficulties**
- **Whether the patient has specified a durable power of attorney for health care**

Während des Assessments selbst, sollen folgende Punkte abgefragt werden:

Leistungsfähigkeit; Sturzrisiko/Ganggeschwindigkeit; Kognition; Stimmung; Polypharmazie; Soziale Unterstützung; Finanzielle Sorgen; Pflegeziele; Wünsche Intensivpflege

Mögliche zusätzliche Faktoren:

Ernährungs-/Gewichtsänderung; Harnkontinenz; Sexuelle Funktion; Sehen/Hören; Gebiss; Wohnsituation; Spiritualität

Intervention group

Patients in the intervention group received comprehensive geriatric assessment and optimization in an outpatient clinic setting. A geographically separate clinic on a different hospital site with entirely different clinic staff was used to minimize contamination bias between the two groups in the single centre. Patients were assessed and optimized according to peer-reviewed protocols based on current evidence, national and hospital guidelines, and expert opinion (examples can be found in Figs S1–S3 and Tables S1 and S2, supporting information). Comprehensive geriatric assessment was delivered by a multidisciplinary team (geriatrician, clinical nurse specialist, social worker, occupational therapist) according to individual patient need. The intervention was documented in an individualized care plan available to all healthcare professionals on the electronic patient record. This care plan provided advice regarding the prevention and management of anticipated postoperative complications, but did not refer to the patient's involvement in the study.

Postoperative care

In both groups, postoperative care was delivered by surgical teams who were unaware of the patient's involvement in the study. This routine care involved junior surgical staff and clinical nurse specialists utilizing all electronic clinical documents (including the individualized care plans generated following comprehensive geriatric assessment in the intervention group).

Fazit:

Wir sehen Patienten auch vor größeren Operationen (Einweisung). Wenn ein GBA vorliegt, kann man die Ergebnisse mitgeben und das Klinikteam kann sich entsprechend vorbereiten und handeln. Es lohnt sich offensichtlich, weil das Outcome besser wird.

Vorschlag: MFA macht das GBA bzw. übermittelt ein vorliegendes und bespricht das Ergebnis mit der Pflege (ÜberleitungsmanagerIn) des entsprechenden Krankenhauses.

Wir probieren es mal aus.

Fazit Regen:

Eine Lösung wäre, bei multimorbiden oder anderen schwerwiegenden Erkrankungen und Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens dem KH die relevanten Informationen mitzugeben. Oder bestehende, auch leicht dekompensierte Erkrankungen vorab rekompensieren.

Dies muss zwar unentgeltlich geschehen, würde aber dem Patienten helfen.

Effekte von Liraglutid und SGLT2-Inhibitoren auf kardiovaskuläre und renale Folgeerkrankungen bei Typ-2-Diabetikern

Fazit: Das GLP1-Analogon Liraglutid und die SGLT2-Inhibitoren Empagliflozin und Canagliflozin reduzierten in mehrjährigen RCT bei Typ-2-Diabetikern mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko signifikant kardiovaskuläre Komplikationen um absolut 0,5% bis 1,6%. Liraglutid und – etwas deutlicher – Empagliflozin reduzierten zusätzlich das Fortschreiten einer Niereninsuffizienz um absolut 1,5% bis 6,1% in denselben Studien im Vergleich mit Standardtherapie-Kohorten. Diesen positiven Langzeitergebnissen stehen zahlreiche Nebenwirkungen ab Therapiebeginn gegenüber. Weitere klinische Studien sind erforderlich, um die zunächst geringen günstigen renalen Effekte zu bestätigen, denn das Wissen um die Klasseneffekte der GLP1-Analoga ist noch unzureichend.

Fazit:

Metformin bleibt das Mittel der ersten Wahl.

Liraglutid und Empagliflozin sind mögliche relevante Medikamente, weil erstmals echte Endpunkte untersucht wurden (Senkung der Mortalität) und keine HBA 1c Reduktion (Surrogatparameter). Beide Medikamente sind sicher nicht für eine große Gruppe von Diabetikern relevant. Aber für bestimmte Zielgruppen sind sie offensichtlich doch eine evidenzbasierte Option.

Empagliflozin: *Wenn ein hohes kardiovaskuläres Risiko besteht und keine Einstellbarkeit unter Metformin möglich ist, oder als add on Therapie ist es bei Patienten eine orale Option.*

Liraglutid: *Als add on Therapie (zusätzlich zu oralen Antidiabetica und/oder Basalinsulin) nur bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, und bei eingeschränkter GFR bis $>30\text{ml/h}$.*

Fazit Regen:

Bei stark übergewichtigen Patienten, bei denen man die insulinbedingte Gewichtszunahme verhindern will, wären diese Medikamente eine Option. Lebensstilveränderungen sollten immer den Vorrang vor medikamentösen Therapien haben. Als Primärversorger haben wir hier einen sehr guten Zugang zum Patienten.

Verglichen zu Warfarin ist das Blutungsrisiko der neuen direkten oralen Antikoagulantien nicht höher

Frage:

Sicherheit – Blutungsrisiko und Sterblichkeit – von Warfarin im Vergleich zu den »direkt oralen Antikoagulantien« bei Patienten mit venöser Thromboembolie?

Die präventive Wirksamkeit der DOACs ist in mehreren Studien erwiesen. In diese Studien wurden aber selektierte Patienten eingeschlossen – Patienten, die anamnestisch schon eine Blutung hatten wurden ausgeschlossen – und damit bestehen Unsicherheiten ob der positive Effekt der DOACs auch in der realen Welt – also nicht nur unter standardisierten Studienbedingungen – vorhanden ist.

Zu dieser Frage führten die Autoren dieser Arbeit eine populationsbasierte Studie durch.

Kommentar:

- Verglichen zu Warfarin ist die Blutungsrate bei einer Behandlung mit DOACs während der ersten 3 Monate nicht unterschiedlich; es gibt auch keine Hinweise, dass sie während einer längeren Beobachtungsdauer unterschiedlich ist.
- Diese Studie ist ein weiterer Hinweis („piece of evidence“) dass die DOACs, was Blutungen und die Sterblichkeit betrifft, genauso gut oder gefährlich sind wie die Vitamin K-Antagonisten.

Resultat:

- Annähernd 150 Tausend Patienten mit einer venösen Thrombose und/oder Lungenembolie konnten in der Datenbank identifiziert werden; 90.7% dieser Patienten erhielten Warfarin, 9.3% ein DOAC (meist Rivaroxaban).
- Das mittlere Alter lag bei 64 Jahren, und etwas mehr als die Hälfte waren Frauen.
- Während einer im Mittel knapp dreimonatigen Beobachtungsphase starben 1.7% der Patienten und bei 3.3% trat eine grössere Blutung auf.
- Die Blutungsraten zwischen den beiden Gruppen – Warfarin versus DOACs – waren weder 30 noch 60 Tage nach Beginn der Therapie unterschiedlich. Die Tendenz ging eher in die Richtung einer geringeren Blutungsgefahr in der DOACs-Gruppe. Diese Ergebnisse waren auch konsistent in verschiedenen Untergruppen – bei Patienten mit und ohne Niereninsuffizienz, über alle Altersgruppen und für Männer und Frauen.
- In der Sterblichkeitsrate wurden keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt.

Studiendesign und Methode:

Die Daten dieser Studie stammen aus verschiedenen Datenbanken in Kanada und der USA und betreffen Personen, die zwischen 2009 und 2016 eine venöse Thrombose oder Lungenembolie hatten. Aufgrund der Ergebnisse statistischer Verfahren („propensity score“) wurden die Patienten, die mit Warfarin oder mit DOACs behandelt wurden »gematcht« und damit, so gut wie eben möglich, vergleichbar gemacht.

Fazit:

Populationsbasierte Studie (bei Lungenembolie und Tiefer Beinvenenthrombose) mit geringer Aussagekraft. 60.000 Patienten sind eine große Zahl. Aber das Studiendesign als Beobachtungsstudie ist streng genommen nicht geeignet, um definitive Aussagen für die Anwendung in der Praxis treffen. Sie ist aber ein Hinweis darauf, wie die Medikamente in der Realität tatsächlich wirken können.

Fazit Regen:

Man muss immer schauen, wer hinter diesen Studien steht. Als Hinweis auf mögliche Nebenwirkungen oder Schwierigkeiten im Einsatz können Beobachtungsstudien als Anlass für eine weitere Untersuchung hilfreich sein.