

Antibioticabehandeling voor community acquired pneumonie: 3 dagen volstaan bij gehospitaliseerde patiënten met goede klinische respons op de behandeling?

Referentie

Dinh A, Ropers J, Duran C, et al. Discontinuing β -lactam treatment after 3 days for patients with community-acquired pneumonia in non-critical care wards (PTC): a double-blind, randomised, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2021;397:1195-203. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00313-5. Correction. *Lancet* 2021;397:2150.

Duiding

Maxime Mouillet, médecin généraliste, Université de Liège

Klinische vraag

Is een behandeling met een bèta-lactamantibioticum van 3 dagen inferieur aan een behandeling van 8 dagen op het vlak van genezing en veiligheid bij gehospitaliseerde (niet-intensieve zorgafdeling) volwassenen met community acquired pneumonia (CAP) met klinische respons op dag 3?

Achtergrond

De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) beschouwt antibioticaresistentie momenteel als een groot volksgezondheidsprobleem met internationale impact. Antibioticaresistentie wordt veroorzaakt door antibioticamisbruik en heeft als belangrijkste gevolgen langere ziekenhuisopnames, een stijging van de gezondheidszorgkosten en van de mortaliteit. Vooral pneumonie is door deze problematiek een van de moeilijker te behandelen aandoeningen (1). Gezien het gebrek aan wetenschappelijk bewijs met betrekking tot de duur van een antibioticabehandeling bij CAP, de verschillen tussen de Amerikaanse richtlijnen (behandeling van minimaal 5 dagen) (2) en de Europese richtlijnen (behandeling van minimaal 8 dagen) (3) en op basis van een studie van 2006 die de non-inferioriteit van een behandeling van 3 dagen versus 8 dagen heeft getoond (4), stellen de auteurs een nieuwe non-inferioriteitsstudie voor: de *Pneumonia Short Treatment* (PTC).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- tussen 2013 en 2018 rekruteerden de onderzoekers van de PTC-studie 310 patiënten met matig ernstige CAP via medische diensten van 16 Franse ziekenhuizen; om in aanmerking te komen, moesten de patiënten gedurende 72 uur een antibioticum uit de bèta-lactamfamilie (in monotherapie) hebben genomen, namelijk amoxicilline-clavulaanzuur en cefalosporine van de derde generatie (overeenkomstig de Europese aanbevelingen) en hierop een klinische respons hebben vertoond
- klinische respons werd gedefinieerd als de aanwezigheid van 6 stabiliteitscriteria: geen koorts (temperatuur $\leq 37,8^{\circ}\text{C}$), hartslag < 100 bpm, ademhalingsfrequentie < 24 rpm, arteriële zuurstofsaturatie $\geq 90\%$, systolische bloeddruk 90 mmHg en normale mentale toestand; ernst van de episode werd bepaald door het type ziekenhuisopname met volgende categorieën: matige episode zonder nood aan ziekenhuisopname, matig ernstige episode met nood aan ziekenhuisopname en ernstige episode met nood aan opname op de afdeling intensieve verzorging; de diagnose CAP werd gesteld wanneer ten minste één met pneumonie gerelateerd acuut klinisch symptoom (dyspnoe, hoesten, purulent sputum, crepitaties, enzovoort) aanwezig was in combinatie met koorts ($> 38^{\circ}\text{C}$) in de 48 uur vóór opname en de aanwezigheid van een

nieuw op beeldvorming zichtbaar longinfiltraat (RX of CT); ten slotte moesten patiënten 18 jaar of ouder zijn om voor rekrutering in aanmerking te komen

- de belangrijkste exclusiecriteria waren: tekenen van ernstige pneumonie of pneumonie met complicaties (abces, massale effusie, ernstige chronische luchtweginfectie, enzovoort), aanwezigheid van bekende immunosuppressie, zorggerelateerde pneumonie of vermoeden van aspiratiepneumonie, aanwezigheid van een andere infectie met nood aan een antibioticabehandeling, vermoeden van legionellose of infectie door een intracellulaire bacterie
- de mediane leeftijd van de studiepopulatie was 73 jaar; 41% van de deelnemers was vrouw en 24% van de patiënten had twee of meer comorbiditeiten.

Studieprotocol

Gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde, klinische non-inferioriteitsstudie (met een non-inferioriteitsmarge van 10%):

- na randomisatie en een behandeling van 3 dagen nodig voor inclusie, kregen de deelnemers van de interventiegroep (n=153) een bijkomende antibioticabehandeling met 2 tabletten amoxicilline-clavulaanzuur van 500 mg/62,5 mg driemaal daags gedurende 5 dagen; deelnemers in de controlegroep (n=157) kregen een placebo
- therapietrouw en het optreden van bijwerkingen werden beoordeeld tijdens de studieperiode (dag 3 tot dag 8) door middel van interviews en zelfevaluatie; op dag 8 werden de deelnemers telefonisch gecontacteerd om na te gaan of de procedure werd gevolgd, om hun klinische evaluatievragenlijst op te vragen en om de aanwezigheid van ongewenste effecten te beoordelen; therapietrouw werd eveneens beoordeeld op basis van de tegen dag 15 teruggestuurde verpakkingen van het studiegeneesmiddel; fysieke interviews (of telefonische interviews in geval van onmogelijkheid tot ontmoeting) werden op dag 15 en dag 30 gepland om de stabiliteitscriteria te evalueren, de klinische evaluatiescores te verzamelen en de aanwezigheid van ongewenste effecten na te gaan; op dag 30 gebeurde een RX thorax en werd de hersteltijd bepaald (gedefinieerd als het opnieuw opnemen van de gebruikelijke activiteiten).

Uitkomstmeting

- het primaire eindpunt was genezing 15 dagen na de start van de antibioticabehandeling; een patiënt werd als genezen beschouwd indien hij geen koorts meer had ($t \leq 37,8^\circ\text{C}$), de klinische symptomen (hoesten, dyspnoe, sputum, crepitaties) waren verbeterd of opgeklaard en hij geen antibioticabehandeling meer kreeg sinds het laatste interview (dag 8)
- er gebeurde een subgroepanalyse op basis van leeftijd en pneumonie-ernstindex (PSI)
- de secundaire uitkomstmaten waren:
 - genezing op dag 30
 - mortaliteit (alle oorzaken) op dag 30
 - frequentie en ernst van de ongewenste effecten
 - symptomen en kwaliteit van leven (via klinische score beoordeeld op dag 0, 3, 8, 15 en 30)
 - opnameduur beoordeeld op dag 15
 - hersteltijd beoordeeld op dag 30
 - therapietrouw beoordeeld op dag 15
- er gebeurde een **intention-to-treatanalyse (ITT)** en **per-protocolanalyse (PP)**
- *de non-inferioriteitsmarge werd vastgelegd op 10% (5)*
- voor het primaire eindpunt werden het risicoverschil en de bijbehorende betrouwbaarheidsintervallen weergegeven voor de ITT- en de PP-analyse; met betrekking tot secundaire eindpunten, werd de X^2 -test gebruikt om categorische variabelen en Student's t-test om continue variabelen te vergelijken.

Resultaten

- 310 patiënten werden gerekruteerd en gerandomiseerd, 303 (152 placebo versus 151 bèta-lactamantibiotica) werden opgenomen in de intention-to-treatanalyse en 291 (145 versus 146) in de per-protocolanalyse
 - voor het primaire eindpunt: 77,0% van de deelnemers werd op dag 15 als genezen beschouwd in de controlegroep versus 67,5% in de interventiegroep (risicoreductie (RD) van 9,42% met een 95% BI van -0,38 tot 20,04) in de ITT-analyse en 77,9% versus 68,5% in de interventiegroep (RD van 9,44% met 95% BI van -0,15 tot 20,34) in de per-protocolanalyse; aan het non-inferioriteitscriterium was dus voldaan
 - de subgroepanalyse voldeed ook aan de non-inferioriteitscriteria voor de verschillende subgroepen, behalve voor 2: wanneer de leeftijd lager was dan 65 jaar (RD van 2,12% met 95% BI van -11,30 tot 20,07 in per-protocolanalyse) en wanneer de PSI ≥ 91 (RD van 9,10% met een 95% BI van -11,03 tot 26,07 in per-protocolanalyse)
- geen enkel secundair eindpunt vertoonde significante verschillen tussen de groepen:
 - genezing na 30 dagen: 109/152 (72%) in de placebogroep versus 109/151 (72%) in de interventiegroep, d.w.z. een risicoreductie van -0,47% met een 95% BI van -11,31% tot 9,98%; $p > 0,99$ in ITT en 105/141 (74%) versus 107/141 (76%), d.w.z. een risicoreductie van -1,42% met een 95% BI van -12,08% tot 9,20%; $p = 0,89$ in per-protocolanalyse
 - mortaliteit na 30 dagen: 3/152 (2%) versus 2/152 (1%), d.w.z. een risicoreductie van 0,60% met een 95% BI van -3,50% tot 4,40%; $p > 0,99$
 - optreden van ten minste één ongewenst effect: 22/152 vs 29/151, d.w.z. een risicoreductie van -4,70% met een 95% BI van -7,08% tot 2,31%; $p = 0,29$
 - optreden van ten minste één ernstig ongewenst effect: 1/152 vs. 1/151, d.w.z. een risicoreductie van 0,00% met een 95% BI van 0,00% tot 0,99%; $p > 0,99$
 - verblijfsduur in het ziekenhuis (d): 5 d versus 6 d, d.w.z. een risicoreductie -1,00 d met een 95% BI van -1,00 d tot 1,00 d; $p = 0,74$
 - tijd tot herstel: 15,00 d versus 15,50 d, d.w.z. een risicoreductie -0,50 d met een 95% BI van -4,00 tot 5,50; $p = 0,33$.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het stoppen van de behandeling met bèta-lactamantibiotica na 3 dagen bij patiënten met CAP en voldoende klinische respons, vergelijkbare resultaten opleverde die niet inferieur waren aan die van patiënten die de antibioticabehandeling nog 5 dagen voortzetten. Deze resultaten zouden kunnen leiden tot een significante vermindering van de blootstelling aan antibiotica bij gehospitaliseerde patiënten behandeld voor pneumonie.

Financiering van de studie

De studie werd gefinancierd door het Franse ministerie van Volksgezondheid.

Belangenconflicten van de auteurs

Er zijn geen belangenconflicten gemeld.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De auteurs stellen hier een grootschalige multicenterstudie voor (16 centra). De inclusiecriteria lijken relevant en duidelijk omschreven. Het type initiële antibioticabehandeling nodig voor inclusie in de studie, werd gekozen op basis van de aanbevelingen van het Franse agentschap voor de sanitaire veiligheid van gezondheidsproducten (AFSSAPS), de Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) en de Société Française de Pneumologie (SPLF). De diagnostische criteria voor

pneumonie zijn goed gedefinieerd en lijken overeen te komen met de gebruikelijke klinische praktijk. De criteria voor klinische stabiliteit zijn overgenomen uit de aanbevelingen van 2007 van de American Thoracic Society (ATS) en Infectious Diseases Society of America (IDSA). Tot slot werd ook de ernst van de episode bepaald.

Randomisatie werd goed uitgevoerd en gebeurde elektronisch (*CleanWeb*®) per blok. Stratificatie werd toegepast door een onafhankelijke statisticus voor volgende criteria: plaats van randomisatie en pneumonie-ernstindex. De dubbelblinding lijkt ook correct te zijn verricht. Geneesmiddelen en placebo's konden niet worden onderscheiden en loten kregen een willekeurig nummer toegekend met bijgevolg volledige blinding van patiënten, therapeuten, onderzoekers en apothekers.

98% van de deelnemers werd opgenomen in de ITT-analyse en 94% in de PP-analyse. De groepen vertoonden bij aanvang geen opmerkelijke verschillen qua demografische of klinische kenmerken. Het aantal patiënten dat de studie verliet, is laag: 9% voor de PP-analyse op dag 30.

Inzake het primaire eindpunt was de non-inferioriteitsmarge van 10% gebaseerd op de aanbevelingen van het Europees Geneesmiddelenbureau voor medicatie geïndiceerd voor de behandeling van bacteriële infecties. De resultaten zijn duidelijk weergegeven. Er gebeurden een ITT- en een PP-analyse zoals het hoort in het geval van een non-inferioriteitsstudie en we reeds bespraken in Minerva (5). Daarentegen wordt een van de drie criteria voor genezing (verbetering of opklaring van de klinische symptomen), hoewel beoordeeld aan de hand van een gestandaardiseerde klinische score, onvoldoende gedetailleerd omschreven. Op basis van de gehanteerde definitie zou een verandering van één punt in de score volstaan om aan het criterium te voldoen. Bovendien hadden de auteurs verwacht dat 90% van de patiënten op dag 15 genezen zouden zijn, terwijl in de studie het genezingspercentage op deze dag ongeveer 73% bedroeg (PP-analyse). De auteurs wijten dit aan de aanzienlijke variabiliteit van de definities van genezing in de literatuur.

Helaas wordt de procedure voor het identificeren van ongewenste effecten niet beschreven. Bijgevolg kunnen we het risico van informatiebias niet inschatten.

Interpretatie van de resultaten

Deze studie suggereert dat bij een gehospitaliseerde patiënt met CAP en met klinische respons na 3 dagen behandeling met een antibioticum, de stopzetting van de behandeling niet inferieur is aan het voortzetten van de behandeling gedurende 5 dagen. Er wordt niet uitgelegd waarom genezing werd beoordeeld op dag 15. We moeten hierbij opmerken dat als men het primaire eindpunt op dag 30 had beoordeeld, non-inferioriteit niet aangetoond had kunnen worden. De auteurs gingen ervan uit dat het includeren van 310 patiënten zou volstaan om de nulhypothese met een power van 80% te verwerpen. Afwezigheid van non-inferioriteit in de ITT-analyse met 303 patiënten en de PP-analyse met 291 patiënten op dag 15, had gelinkt kunnen worden aan een gebrek aan power. Dat kon dus ook het geval geweest zijn voor de analyse op dag 30.

Deze resultaten liggen in lijn met die van een andere gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde studie uit 2006 die de non-inferioriteit toont van een behandeling met amoxicilline gedurende 3 dagen versus 8 dagen bij patiënten gehospitaliseerd voor pneumonie en met een klinische verbetering op dag 3 (4). Een RCT uit 2016 kon eveneens de non-inferioriteit aantonen van een antibioticabehandeling van 5 dagen versus een behandelingsduur bepaald door de therapeut bij patiënten gehospitaliseerd voor pneumonie, zonder koorts en die beantwoordden aan 4 van de 5 stabiliteitscriteria op dag 3 (6). Evenzo toonde een systematische review met meta-analyse uit 2007 dat een duur van 3 tot 7 dagen voor bepaalde antibiotica (doorgaans azithromycine) mogelijk even doeltreffend is als langere behandelingen bij volwassenen met milde tot matige CAP (7). Ten slotte kwam onze analyse uit 2014 tot het besluit dat er geen verschil was tussen een behandeling met amoxicilline van 5 dagen versus 10 dagen bij kinderen met CAP (8,9). Samenvattend komen de resultaten van deze studie bovenop die van enkele andere studies die erop lijken te wijzen dat behandelingen van ongeveer een week voor de behandeling van CAP mogelijk te lang zijn in geval van een snelle klinische respons terwijl ze de patiënt blootstellen aan een potentieel risico van ongewenste effecten en resistentie.

De door de auteurs geclaimde pragmatische benadering die aanleiding gaf tot een klinische en radiologische definitie van een pneumonie-episode en geen rekening hield met de microbiologische etiologie, liet de auteurs toe om patiënten met virale pneumonie (tot 30% van de gevallen) te

includeren, maar gezien de randomisatiemethode wordt de verdeling over de groepen als evenwichtig beschouwd. Het is belangrijk om te benadrukken dat het inclusiecriteria met betrekking tot de klinische respons na 3 dagen behandeling, een grote impact heeft gehad op de ontvankelijkheid voor studiedeelname. Zo beantwoordde 17% (n=122) van de beoordeelde patiënten (n=706) niet aan alle 6 stabiliteitscriteria op dag 3, wat de belangrijkste reden was van niet-ontvankelijkheid. Daarna volgden de patiënten met een ernstige episode of episode met complicaties (11% of n=80) en de patiënten met gevorderd nierfalen (11% of n=80). Het is daarom onmogelijk om de resultaten voor deze verschillende categorieën van patiënten te extrapoleren.

De extrapolatie naar de ambulante praktijk wordt ook beïnvloed door de rekrutering. De studie gebeurde immers in het ziekenhuis terwijl de ambulante patiënt per definitie minder ernstig ziek is. Ook op vlak van de antibioticabehandeling is extrapolatie moeilijk. Zo bestaat in België de eerstekeuzebehandeling van ambulante patiënten zonder comorbiditeit uit amoxicilline en de toevoeging van oraal azithromycine na 48 uur wanneer klinische verbetering uitblijft (10).

Wat zeggen richtlijnen voor de klinische praktijk?

De Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk, bijgewerkt in 2021, beveelt aan om bij vermoeden van een bacteriële pneumonie op basis van klinische symptomen, laboratoriumonderzoek (CRP >20) of radiologische tekenen, te beginnen met orale amoxicilline (3x1 g/dag) of oraal amoxicilline-clavulaanzuur bij comorbiditeit (875/125 mg/3x/dag) gedurende 7 dagen. Tevens wordt een evaluatie van de klinische respons na 48 uur aanbevolen met de mogelijke toevoeging aan de behandeling van oraal azithromycine (500 mg per dag gedurende 3 dagen) voor de behandeling van pneumonie veroorzaakt door atypische kiemen (10). Deze aanbevelingen stroken met die van het Formularium Ouderenzorg (11). Zoals de auteurs opmerken, beveelt de Amerikaanse richtlijn gelijkaardige moleculen aan, maar met een behandelingsduur van ten minste 5 dagen tot het bereiken van klinische stabiliteit (12).

Besluit van Minerva

Deze non-inferioriteitsstudie van goede methodologische kwaliteit toont aan dat bij gehospitaliseerde patiënten met CAP een antibioticabehandeling met bèta-lactamantibiotica gedurende 3 dagen, mits voldoende klinische respons op dag 3, niet inferieur is aan het voortzetten van antibioticabehandeling met amoxicilline-clavulaanzuur gedurende nog eens 5 dagen op het vlak van genezing na 15 dagen.

Referenties zie website