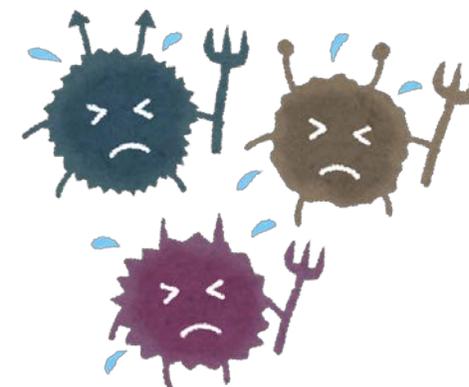


非複雑性グラム陰性菌菌血症に CRPガイドでの期間設定は有用か

亀田総合病院 総合内科

作成：服部 員長

監修：伴 浩和



作成年月日：2020年12月22日

症例：79歳女性

【主訴】 発熱

【現病歴】

Day X 悪寒戦慄を伴う39.0°Cの発熱出現し来院
膿尿、尿Gram染色GNR3+、WBC13000/ μ L、CRP 8.0mg/dL
尿路感染症の診断で同日入院

【既往歴】 高血圧、脳梗塞、Alzheimer型認知症、
大腿骨頸部骨折（人工骨頭置換術後）

【内服薬】 オルメサルタン10mg、バイアスピリン100mg

入院後経過

第0病日 CTRX 2g q24で治療開始

第1病日 血液培養2/2セットからGNR検出。CRP13.2mg/dL

第2病日 解熱。尿培養からE.coli同定

第4病日 血液培養から感受性良好なE.coli同定
CEZへde-escalation。CRP 10.2mg/dL

以降、解熱維持し全身状態良好

Clinical question

グラム陰性桿菌菌血症では治療の反応をみながら7-14日間程度の治療を行うことが多い

なにか治療反応を反映しながら治療期間を設定できる具体的な指標は無いかな？



EBMの実践 5 steps

STEP1 疑問の定式化 (PICO)

STEP2 論文の検索

STEP3 論文の批判的吟味

STEP4 症例への適応

STEP5 STEP1-4の見直し

EBMの実践 5 steps

STEP1 疑問の定式化 (PICO)

STEP2 論文の検索

STEP3 論文の批判的吟味

STEP4 症例への適応

STEP5 STEP1-4の見直し

STEP1 疑問の定式化（PICO）

症例のPICO

P：GNR菌血症の患者

I：臨床経過を反映した治療期間設定

C：従来どおりの14日間の治療

O：治療の効果は同等か

EBMの実践 5 steps

STEP1 疑問の定式化 (PICO)

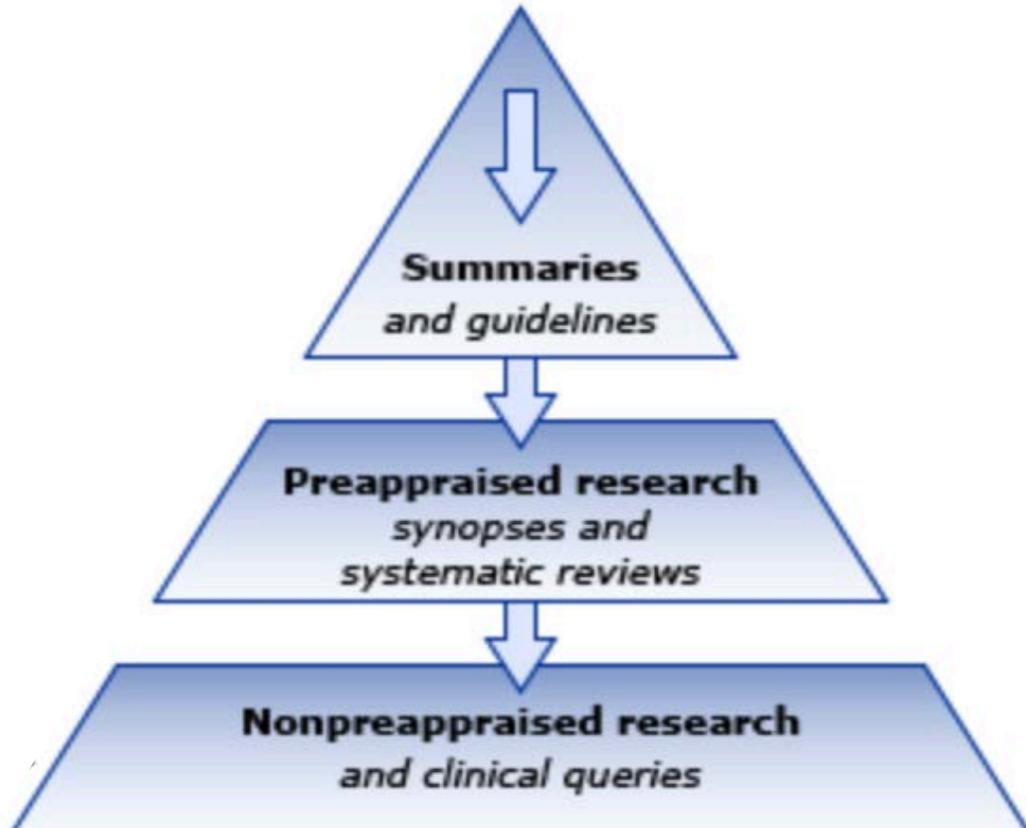
STEP2 論文の検索

STEP3 論文の批判的吟味

STEP4 症例への適応

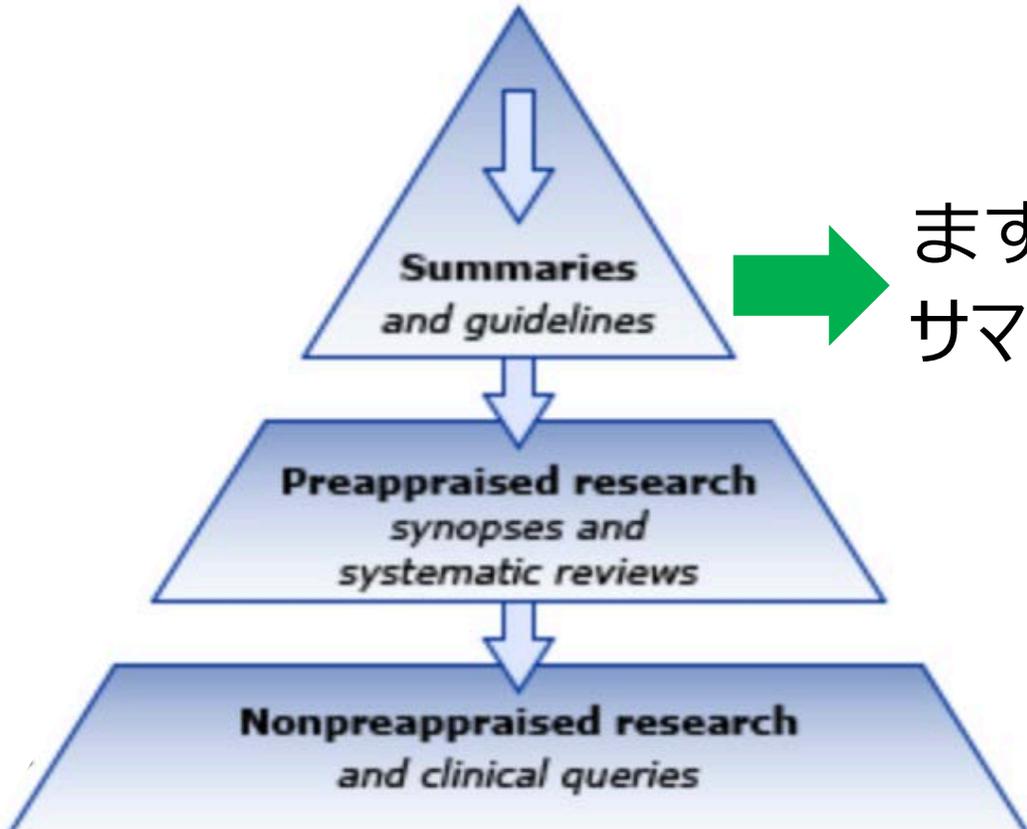
STEP5 STEP1-4の見直し

EBM resources
To search for answers



EBM resourcesの
ピラミッドに沿って検索

EBM resources
To search for answers



まずはサマリーやガイドラインを調べる
サマリー : Dynamed, up to date, 教科書 etc.

ガイドライン→該当するガイドラインはなし サマリー→Up To Dateに“Gram-negative bacillary bacteremia in adult”あり

UpToDate® × 🔍

Contents ▾ Calculators Drug Interactions UpToDate Pathways

< Back All Adult Pediatric Patient Graphics

Showing results for **gram negative**

Gram-negative bacillary bacteremia in adults →

Approach to Gram stain and culture results in the microbiology laboratory

Overview of carbapenemase-producing gram-negative bacilli

Gram-negative bacillary meningitis: Treatment

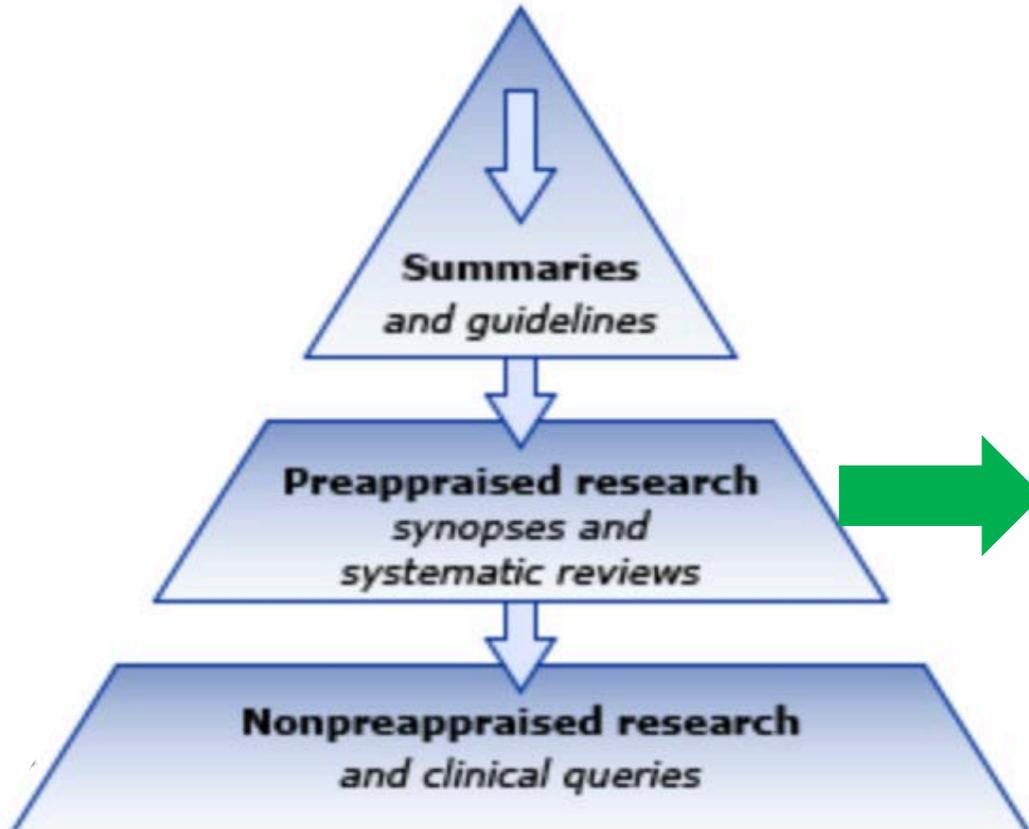
Gram-negative bacillary meningitis: Epidemiology, clinical features, and diagnosis

“Duration and route of therapy”

We do not routinely use C-reactive protein (CRP) to guide antibiotic duration; it is uncertain whether this is a useful tool. In a randomized trial including more than 500 adults with uncomplicated gram-negative bacteremia, patients were randomly assigned to receive antibiotic treatment duration guided by CRP (with antibiotic discontinuation once CRP declined by 75 percent), a fixed 7-day treatment duration, or a fixed 14-day treatment duration; 30-day clinical failure rates were 2.4, 6.6, and 5.5 percent, respectively [112]. CRP-guided treatment and 7-day treatment were noninferior to 14-day treatment (difference in CRP versus 14-day treatment -3.1 percent [1-sided 97.5% CI -∞ to 1.1]; difference in 7-day versus 14-day group 1.1 percent [1-sided 97.5% CI -∞ to 6.3]). However, the authors note that interpretation of these findings is limited by the low event rate and large noninferiority margin, as well as low adherence to the CRP strategy with broad range of treatment duration in this group.

ルーティンでのCRPガイドの治療は推奨しない。
CRPガイドでの非複雑性グラム陰性菌菌血症を検討したRCTがあるが、low event rateと非劣勢マージンの大きさ、CRP群のアドヒアランスの低さが limitationとなっている。

EBM resources
To search for answers



次にシステマティックレビューを検索

pubmedでgram-negative bacteremia で検索。systematic reviewで絞り込み
→43件の論文がヒット。

PubMed.gov

gram-negative bacteremia × Search

Advanced Create alert Create RSS User Guide

Save Email Send to Sorted by: Most recent ↓ Display options

43 results

Filters applied: Systematic Review. Clear all

ARTICLE TYPE

- Books and Documents
- Clinical Trial
- Guideline
- Meta-Analysis
- Randomized Controlled Trial
- Review
- Scientific Integrity Review
- Systematic Review

1 **Short-course versus long-course antibiotic treatment in patients with uncomplicated gram-negative bacteremia: A systematic review and meta-analysis.**

Cite Li X, Liu C, Mao Z, Li Q, Qi S, Zhou F.

Share J Clin Pharm Ther. 2020 Sep 27. doi: 10.1111/jcpt.13277. Online ahead of print.
PMID: 32981149

WHAT IS KNOWN AND OBJECTIVE: **Gram-negative bacteremia** remains a major health problem around the world. ...However, additional high-quality RCTs are needed to further assess whether a shorter course of antibiotic treatment is of greater benefit for patients wi ...

2 **A Systematic Review of Human Infections by *Pseudomonas mendocina*.**

Cite Ioannou P, Vougiouklakis G.

Share Trop Med Infect Dis. 2020 May 3;5(2):71. doi: 10.3390/tropicalmed5020071.
PMID: 32375225 **Free PMC article.** Review.

Pseudomonas mendocina is a **Gram-negative**, rod-shaped, aerobic bacterium that belongs in the family Pseudomonadaceae and has been isolated from water and soil. ...



今回のPICOに合致する
systematic reviewを選択

Received: 23 July 2020 | Revised: 27 August 2020 | Accepted: 7 September 2020

DOI: 10.1111/jcpt.13277



Check for updates

ORIGINAL ARTICLE

Journal of
Clinical Pharmacy and Therapeutics

WILEY

Short-course versus long-course antibiotic treatment in patients with uncomplicated gram-negative bacteremia: A systematic review and meta-analysis

Xiaoming Li MM^{1,2} | Chao Liu MD¹ | Zhi Mao MD² | Qinglin Li MD² |
Shuang Qi MM^{1,2} | Feihu Zhou MD, PhD² 

2020/9/7にacceptされた

非複雑性グラム陰性菌菌血症の治療期間に関するsystematic review

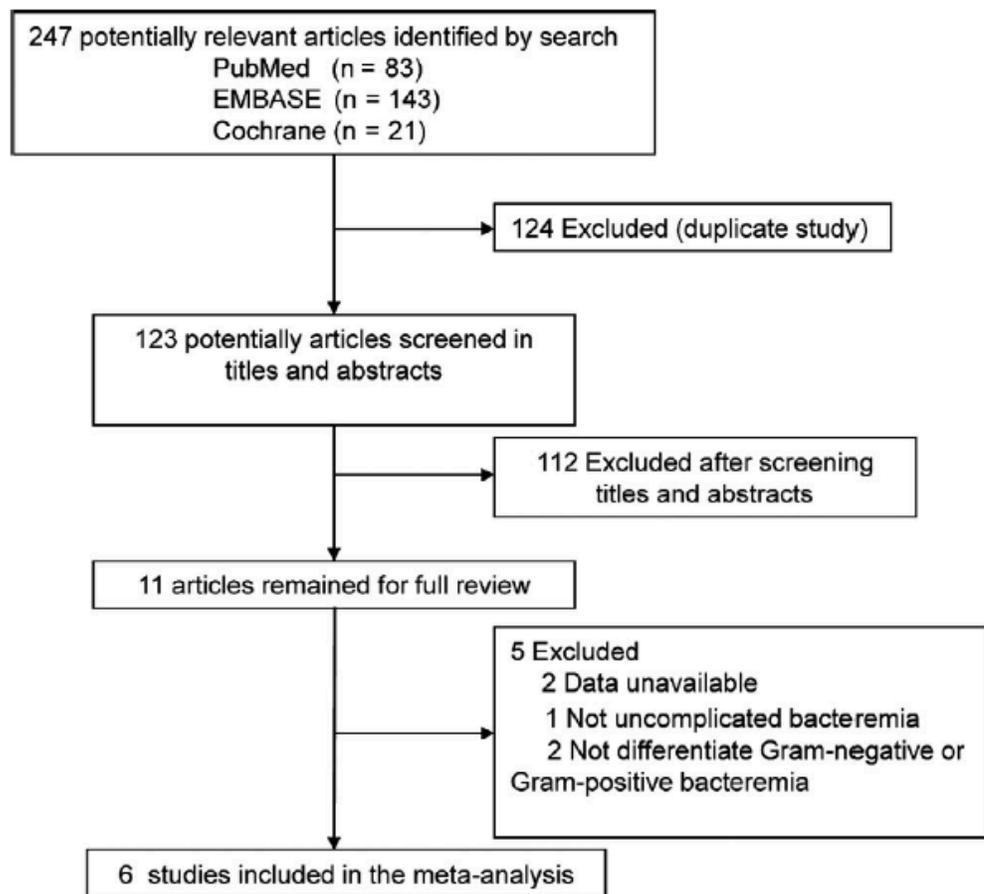


FIGURE 1 Flow diagram for the identification of eligible studies

論文のPICO

P：非複雑性グラム陰性菌菌血症の患者

I：短期間の治療

C：長期間の治療

O：30日時点の全死亡、菌血症再発

2020/6/6までの論文を検索



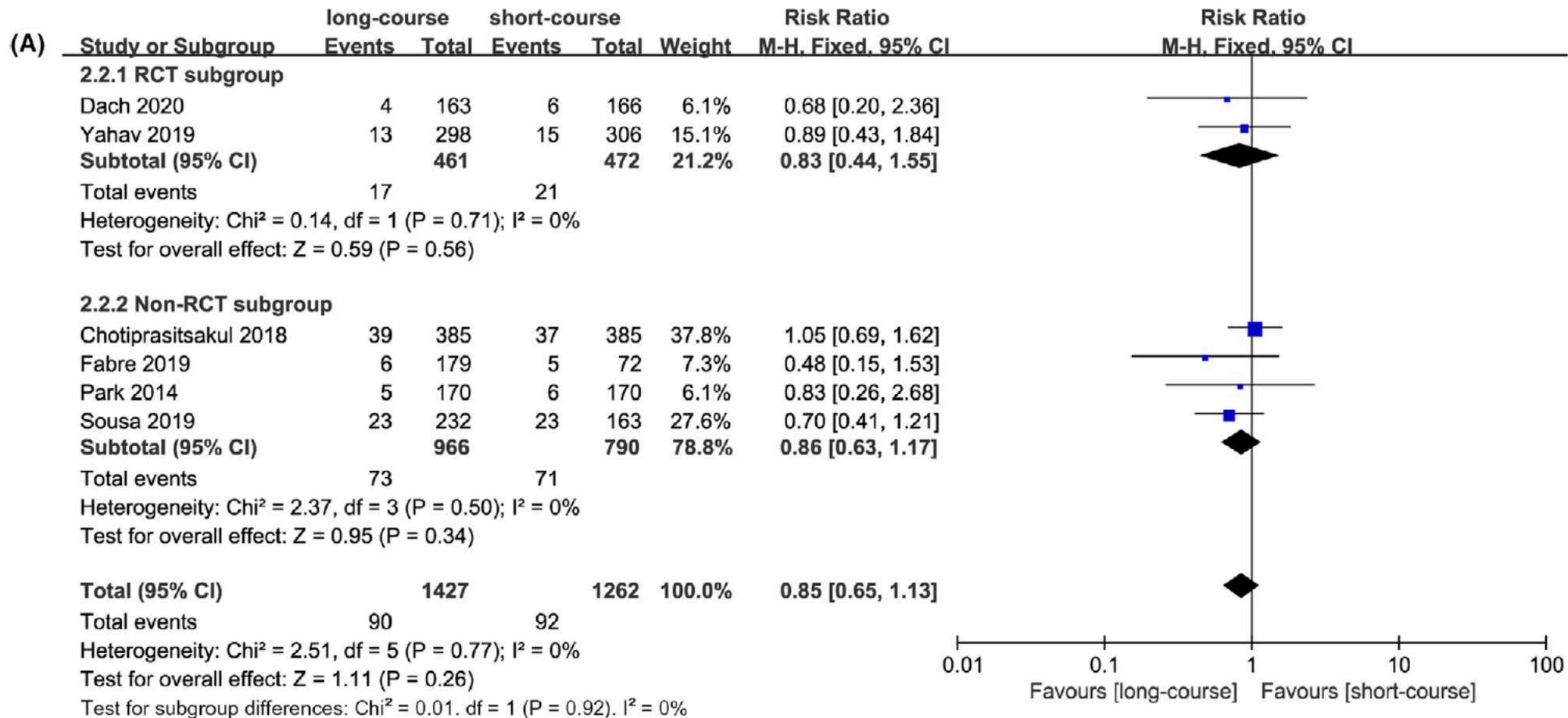
-RCT2本

-前向き観察研究1本

-後ろ向き観察研究3本がincluded

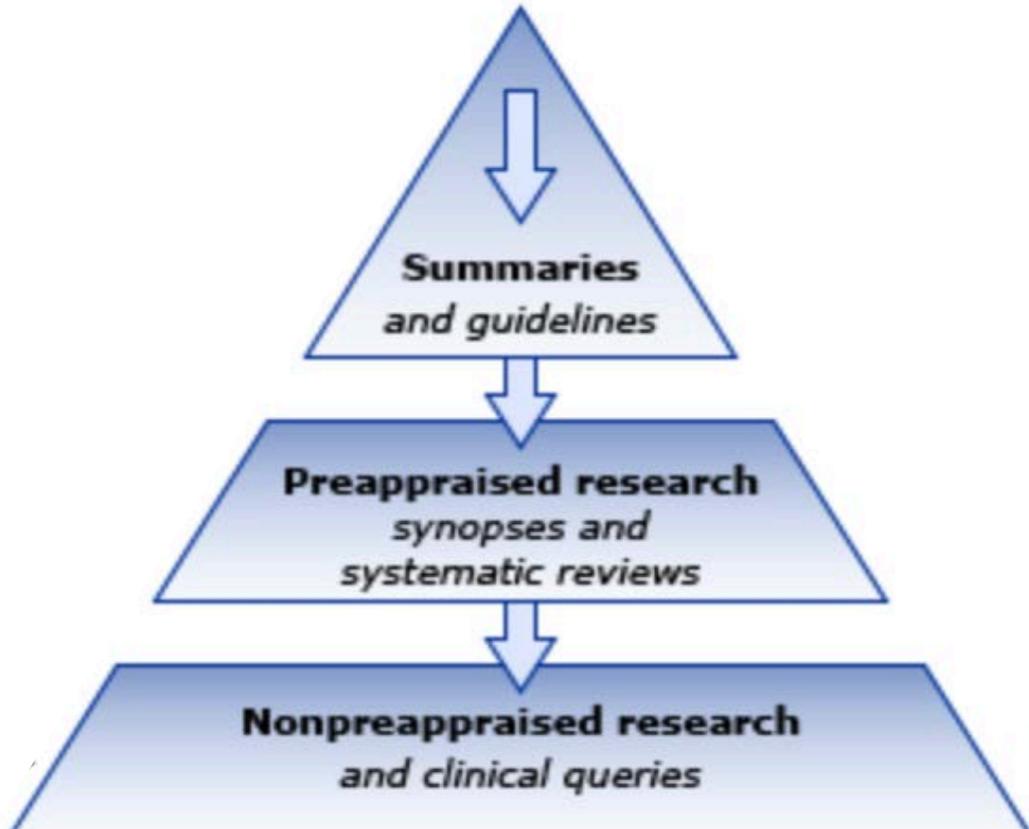
※臨床経過を反映して、

治療を設定した論文はRCT1本のみ



結論：短期間治療は長期間治療と比較して、
 30日時点の全死亡、菌血症再発に大きな違いは無い
 ※臨床経過を反映した治療期間決定には言及なし

EBM resources
To search for answers



一次文献検索

Received: 23 July 2020 | Revised: 27 August 2020 | Accepted: 7 September 2020

DOI: 10.1111/jcpt.13277



ORIGINAL ARTICLE

Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics WILEY

Short-course versus long-course antibiotic treatment in patients with uncomplicated gram-negative bacteremia: A systematic review and meta-analysis

Xiaoming Li MM^{1,2} | Chao Liu MD¹ | Zhi Mao MD² | Qinglin Li MD² |
Shuang Qi MM^{1,2} | Feihu Zhou MD, PhD²



History and Search Details

Download Delete

Search	Actions	Details	Query	Results	Time
#3	...	>	Search: 'duration', 'shortcourse', 'long-course', 'prolonged' AND 'uncomplicated' AND 'bacteremia' OR 'bacteraemia' OR 'bloodstream infection' Filters: Randomized Controlled Trial Sort by: Most Recent	5,300	06:42:46

前述のメタ解析の検索日（2020/6/6）以降のRCTを論文と同じ検索式で検索
→グラム陰性菌菌血症の治療期間短縮に関する新規のRCTなし

最終検索：2021/1/3

TI Effect of C-Reactive Protein-Guided Antibiotic Treatment Duration, 7-Day Treatment, or 14-Day Treatment on 30-Day Clinical Failure Rate in Patients With Uncomplicated Gram-Negative Bacteremia: A Randomized Clinical Trial.

AU von Dach E, Albrich WC, Brunel AS, Prendki V, Cuvelier C, Flury D, Gayet-Ageron A, Huttner B, Kohler P, Lemmenmeier E, McCallin S, Rossel A, Harbarth S, Kaiser L, Bochud PY, Huttner A

SO JAMA. 2020;323(21):2160.

TABLE 1 Characteristics of included studies

Study	Study type	Population	Definition of uncomplicated GNB	Number (male)		Definition of short-/long-course	Main pathogen (%)		Main source of bacteremia (%)	
				Short-course	Long-course		Short-course	Long-course	Short-course	Long-course
von Dach et al ¹³	RCT	Uncomplicated GNB	Without complicated infections (eg, abscess, endocarditis)	169 (62) 165 (71)	78 (69-86) 80 (67-85)	7 d 14 d	<i>Escherichia coli</i> (73%) <i>E coli</i> (75%)	Urinary tract (63%) Urinary tract (71%)		
Yahav et al ¹⁴	RCT	Uncomplicated GNB	Without other sources of infection, uncontrolled focus of infection, polymicrobial growth, specific pathogens (<i>Brucella</i> , <i>Salmonella</i>)	306 (150) 298 (135)	71 (61.8-81) 71 (61-80)	7 d 14 d	<i>E coli</i> (60.8%) <i>E coli</i> (65.1%)	Urinary tract (69.3%) Urinary tract (66.8%)		
Sousa et al ²³	Prospective	Uncomplicated GNB	Without deep-seated infections such as not-drained intra-abdominal or pelvic abscesses	163 (78) 232 (137)	74 (26-94) 70 (18-105)	7-10 d >10 d	<i>E coli</i> (60%) <i>E coli</i> (53%)	Urinary tract (56%) Urinary tract (48%)		
Fabre et al ²²	Retrospective	<i>P aeruginosa</i> BSI	Without osteoarticular infections, endocarditis/endovascular infections or central nervous system infections	72 (48) 179 (111)	61 (50-79) 66 (52-76)	7-11 d >11 d	<i>P aeruginosa</i> (100%) <i>P aeruginosa</i> (100%)	Urinary tract (30.4%) Urinary tract (30.3%)		
Chotiprasitsakul et al ²¹	Retrospective	Uncomplicated Enterobacteriaceae Bacteremia	Without polymicrobial bacteremia	385 (194) 385 (211)	60 (49-69) 60 (49-70)	6-10 d 11-16 d	<i>E coli</i> (46%) <i>E coli</i> (47.8%)	Urinary tract (34.8%) Urinary tract (37.4%)		
Park et al ²⁰	Retrospective	Uncomplicated GNB	Without infective endocarditis, suppurative thrombophlebitis, CNS infection, osteomyelitis or deep-seated undrained abscesses	170 (NA) 170 (NA)	2.5 (0.6-11) 2 (0.5-8)	7-10 d >10 d	<i>Klebsiella</i> spp. (31.8%) <i>Klebsiella</i> spp. (28.2%)	Central line (63.5%) Central line (61.1%)		

Abbreviations: CNS, central nervous system; GNB, gram-negative bacteremia; NA, not available; IQR, interquartile range; *P aeruginosa* BSI, *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections; RCT, randomized controlled trial.

Up To Dateと
前述のsystematic reviewでは
同じ論文が出典になっている



PubMedで該当論文を検索

JAMA | **Original Investigation**

Effect of C-Reactive Protein–Guided Antibiotic Treatment Duration, 7-Day Treatment, or 14-Day Treatment on 30-Day Clinical Failure Rate in Patients With Uncomplicated Gram-Negative Bacteremia

A Randomized Clinical Trial

Elodie von Dach, PhD; Werner C. Albrich, MD; Anne-Sophie Brunel, MD; Virginie Prendki, MD;
Clémence Cuvelier, MD; Domenica Flury, MD; Angèle Gayet-Ageron, MD, PhD; Benedikt Huttner, MD;
Philipp Kohler, MD; Eva Lemmenmeier, MD; Shawna McCallin, PhD; Anne Rossel, MD; Stephan Harbarth, MD;
Laurent Kaiser, MD; Pierre-Yves Bochud, MD; Angela Huttner, MD

CRPガイドの治療及び7日間治療の14日間治療に対する非劣勢RCT

EBMの実践 5 steps

STEP1 疑問の定式化 (PICO)

STEP2 論文の検索

STEP3 論文の批判的吟味

STEP4 症例への適応

STEP5 STEP1-4の見直し

背景

- 従来はグラム陰性菌菌血症は10-14日間程度の治療期間を設定
- エビデンスは乏しくエキスパートオピニオンに基づいている
- 2019年に7日間 vs 14日間のRCTで7日間の非劣勢が示された

Randomized Controlled Trial > Clin Infect Dis. 2019 Sep 13;69(7):1091-1098.

doi: 10.1093/cid/ciy1054.

Seven Versus 14 Days of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Gram-negative Bacteremia: A Noninferiority Randomized Controlled Trial

Dafna Yahav^{1 2}, Erica Franceschini³, Fidi Koppel⁴, Adi Turjeman^{2 5}, Tanya Babich^{2 5}, Roni Bitterman⁴, Ami Neuberger^{4 6}, Nesrin Ghanem-Zoubi⁴, Antonella Santoro³, Noa Eliakim-Raz^{1 2}, Barak Pertzov⁵, Tali Steinmetz⁵, Anat Stern⁴, Yaakov Dickstein⁴, Elias Maroun⁴, Hiba Zayyad⁴, Jihad Bishara^{1 2}, Danny Alon⁷, Yonatan Edel^{2 8}, Elad Goldberg⁹, Claudia Venturelli³, Cristina Mussini³, Leonard Leibovici^{2 5}, Mical Paul^{4 6},

Bacteremia Duration Study Group

イスラエル、イタリアで実施
多施設非劣勢RCT

limitation

- primary outcomeとsample sizeが途中で変更されている
- 非盲検化試験

治療期間を固定した治療期間決定は治療反応性や患者の特性を反映していない



biomarkerを用いて治療期間の決定ができるか？

先行研究

プロカルシトニン、CRPガイドでの治療期間決定に関するsystematic review

Procalcitonin-Guided Antibiotic Discontinuation and Mortality in Critically Ill Adults

A Systematic Review and Meta-analysis



Dominique J. Pepper, MD; Junfeng Sun, PhD; Chanu Rhee, MD; Judith Welsh, MLS; John H. Powers III, MD; Robert L. Danner, MD; and Sameer S. Kadri, MD

Use of C-reactive protein to tailor antibiotic use: a systematic review and meta-analysis

Dara Petel,¹ Nicholas Winters,² Genevieve C Gore,³ Jesse Papenburg,^{4,5} Marc Beltempo,⁶ Jacques Lacroix,⁷ Patricia S Fontela^{5,8}

Procalcitonin-Guided Antibiotic Discontinuation and Mortality in Critically Ill Adults

A Systematic Review and Meta-analysis

Check for updates



Dominique J. Pepper, MD; Junfeng Sun, PhD; Chanu Rhee, MD; Judith Welsh, MLS; John H. Powers III, MD; Robert L. Danner, MD; and Sameer S. Kadri, MD

TABLE 2 | GRADE Assessment of Randomized Clinical Trials

Outcome Examined (No. of Studies)	Certainty Assessment						Summary of Findings					Importance
	Study Design	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other Considerations	No. of Patients		Effect		Certainty	
							Procalcitonin Arm	Control Arm	Estimate (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Critical Illness												
Mortality (16)	Randomized trials	Serious ^a	Not serious	Serious ^b	Not serious	None	496/2,500 (19.8%)	552/2,500 (22.1%)	RR, 0.89 (0.83-0.97)	24 fewer per 1,000 (from 10 to 40 fewer)	⊕⊕○○ (low)	Critical
Hospital length of stay (11)	Randomized trials	Serious ^c	Serious ^d	Not serious	Not serious	None			MD, -0.59 d (-3.70 to 2.51)	...	⊕⊕○○ (low)	Important
ICU length of stay (15)	Randomized trials	Serious ^e	Serious ^d	Not serious	Not serious	None			MD, -0.48 d (-2.90 to 1.95)	...	⊕⊕○○ (low)	Important
Antibiotic duration or exposure (13)	Randomized trials	Serious ^f	Serious ^d	Not serious	Not serious	None			MD, -1.31 d (-2.27 to -0.35)	...	⊕⊕○○ (low)	Important
Sepsis and Critical Illness												
Mortality (10)	Randomized trials	Serious ^g	Not serious	Serious ^b	Not serious	None	243/1,096 (22.2%)	250/1,064 (23.5%)	RR, 0.94 (0.85-1.03)	Not estimable	⊕⊕○○ (low)	Critical
Hospital length of stay (7)	Randomized trials	Serious ^h	Serious ^d	Not serious	Not serious	None			MD, -0.27 d (-5.00 to 4.46)	...	⊕⊕○○ (low)	Important
ICU length of stay (10)	Randomized trials	Serious ^g	Serious ^d	Not serious	Not serious	None			MD, -0.69 d (-4.72 to 3.34)	...	⊕⊕○○ (low)	Important

結論：

クリティカルケアにおいて PCTガイドの治療は死亡率と抗菌薬投与期間を減らす (low certainty)

Use of C-reactive protein to tailor antibiotic use: a systematic review and meta-analysis

Dara Petel,¹ Nicholas Winters,² Genevieve C Gore,³ Jesse Papenburg,^{4,5} Marc Beltempo,⁶ Jacques Lacroix,⁷ Patricia S Fontela^{5,8}

Table 1 Characteristics of included studies

Author, year, location	Sample size	Age (in years, unless stated), mean (SD)	Number of patients		Study setting	Study design	CRP cut-off	CRP test and method	Type of Infection	Comparator
			CRP	Control						
Antibiotic treatment duration studies (cut-offs to stop antibiotic treatment)										
Numbenjapon <i>et al.</i> , ⁴⁰ 2015, Thailand	22	Neonates* CRP: 18.6 (NR) Control: 17.7 (NR)	11	11	NICU	RCT	<10 mg/L	NS	Neonatal sepsis: NS	Routine care (≥5 days of treatment)
Coggins <i>et al.</i> , ⁴³ 2013, USA	569	Premature* CRP: 29 (27–30) Control: 27 (25–29)	409	160	NICU	Retrospective cohort study	<10 mg/L	NS	Neonatal sepsis: EOS	Routine care
Oliveira <i>et al.</i> , ⁴¹ 2013, Brazil	94	Adults CRP: 59.6 (18.5) Control: 59.6 (13.3)	45	49	ICU	RCT	<25 mg/L	Laboratory	Sepsis	Procalcitonin (<0.1 ng/mL)
Gao <i>et al.</i> , ⁴² 2010, China	46	Adults CRP: 57.7 (10.4) Control: 58.7 (11.7)	18	28	Hospital (general setting)	Retrospective cohort study	NS	NS	Pyogenic liver abscess	Routine care/normal body temperature (≥14 days)
Couto <i>et al.</i> , ⁴⁴ 2007, Brazil	223	Neonates* CRP: 30 (23–28) Control: 32 (24–40)	138†	85†	NICU	Prospective cohort study	<12 mg/L	Laboratory	Neonatal sepsis: LOS	Routine care (≥14 days)
Jaswal <i>et al.</i> , ⁴⁵ 2003, India	28	Neonates NR	14	14	NICU	Prospective cohort study	<6 mg% (<60 mg/L)	NS	Neonatal sepsis: NS	Routine care (CRP test on 7th day)
Ehl <i>et al.</i> , ²¹ 1997, Germany	82	Premature* Total: 38 weeks	43	39	Low and intermediate care nursery	RCT	<10 mg/L	NS	Neonatal sepsis: NS	Routine care (≥5 days of treatment)

Procalcitonin Versus C-Reactive Protein for Guiding Antibiotic Therapy in Sepsis: A Randomized Trial*

Carolina F. Oliveira, MD, PhD; Fernando A. Botoni, MD, PhD; Clara R. A. Oliveira, MD, PhD; Camila B. Silva, MD; Helena A. Pereira, MD; José C. Serufo, MD, PhD; Vandack Nobre, MD, PhD

meta解析で成人のCRPガイドの治療終了のRCTは上記1本のみincluded

Procalcitonin Versus C-Reactive Protein for Guiding Antibiotic Therapy in Sepsis: A Randomized Trial*

Carolina F. Oliveira, MD, PhD; Fernando A. Botoni, MD, PhD; Clara R. A. Oliveira, MD, PhD; Camila B. Silva, MD; Helena A. Pereira, MD; José C. Serufo, MD, PhD; Vandack Nobre, MD, PhD

重症敗血症 or 敗血症性ショック患者において、CRPガイドの治療はプロカルシトニンガイドの治療と比較し、有害アウトカムを増やすことなく、治療期間を同等に短縮する

Crit Care Med. 2013;41(10):2336-2343.



プロカルシトニン、CRPともに有用な可能性がある
CRPのほうがより広く使われており安価なbiomarker
(プロカルシトニン2920円、CRP160円)

論文の目的

- 7日間の治療期間の再検討
- 一般的に広く使われており安価な指標として、CRPを使用した治療期間の設定を検討

research question

非複雑性のグラム陰性菌菌血症において、
従来の治療(14日間)と比較しCRPガイド及び7日間の治療は、
30日までの治療失敗に対して非劣勢か？



Methods

study design

- 多施設、盲検化、非劣勢、RCT
- 実施施設：スウェーデンの3つの三次病院
- 期間：2017/4-2019/8
- 事前プロトコルの有無：有
- funding: Swiss National Science Foundation

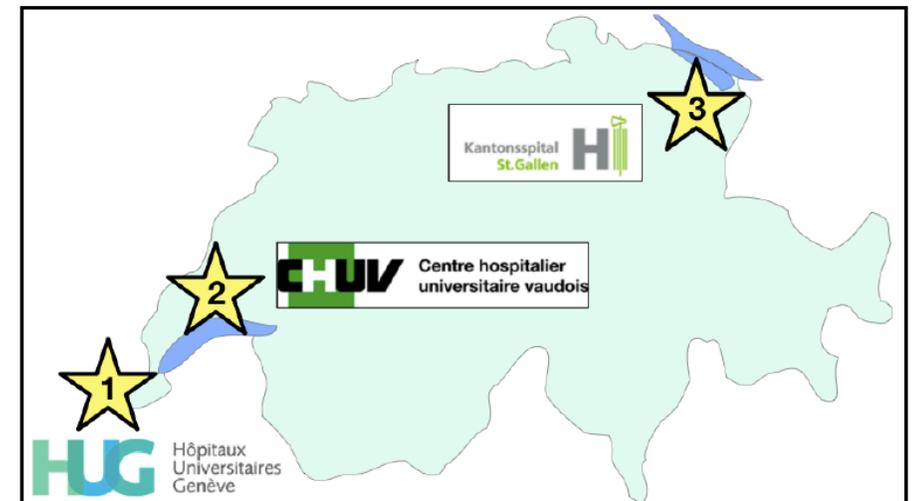


Figure 2: Trial sites. The HUG will be the principal site; CHUV and KSSG are participating peripheral sites.

論文のPICO

P：グラム陰性菌菌血症の患者

I：CRPガイドの抗菌薬治療、7日間の抗菌薬治療

C：14日間の抗菌薬治療

O：30日までの臨床的治療失敗

= 菌血症再発局所化膿性合併症、転移性病巣、同一菌が原因と思われる臨床経過不良に対する抗菌薬再開、30日以内の全死亡

Patients

- inclusion criteria

- 18歳以上

- グラム陰性菌が血液培養から1セット以上発育した患者

- 細菌に感受性のある抗菌薬を使用している

- exclusion criteria

- recruitmentの24時間以内に発熱or血行動態不安定な患者

- 重度免疫抑制

- ブドウ糖非発酵菌/グラム陽性菌/複数菌による菌血症

- 先行感染から60日以内の再発性菌血症

- 複雑性感染症（膿瘍、感染性心内膜炎など）

Intervention/comparison

“個別化された治療”：CRPガイドでの治療（intervention）

“短期間の治療”：7日間の治療（intervention）

“長期間の治療”：14日間の治療（Comparison）

CRPガイドの治療終了基準
以下をすべてを満たせば治療終了
-治療開始5日以上経過
-48時間解熱維持
-ピークから75%以上CRPが低下

プロカルシトニンを使用した
先行研究を参考に独自に決定

※すべての群で静注or内服のどちらを使用するかは主治医、感染症科コンサルタントが標準治療に従って判断

Outcome

Primary outcome : 30日までの臨床的治療失敗

臨床的治療失敗の定義

- 菌血症再発
- 局所化膿性合併症（ex:腎盂腎炎で腎膿瘍発症）
- 転移性病巣発症
- 同一菌が原因と思われる臨床経過不良に対する抗菌薬再開
- 30日以内の全死亡

Outcome

Secondary outcome :

-臨床的治療失敗(60/90日)

-全死亡(30/60/90日)

-抗菌薬関連有害事象(90日)

-抗菌薬投与日数(90日)

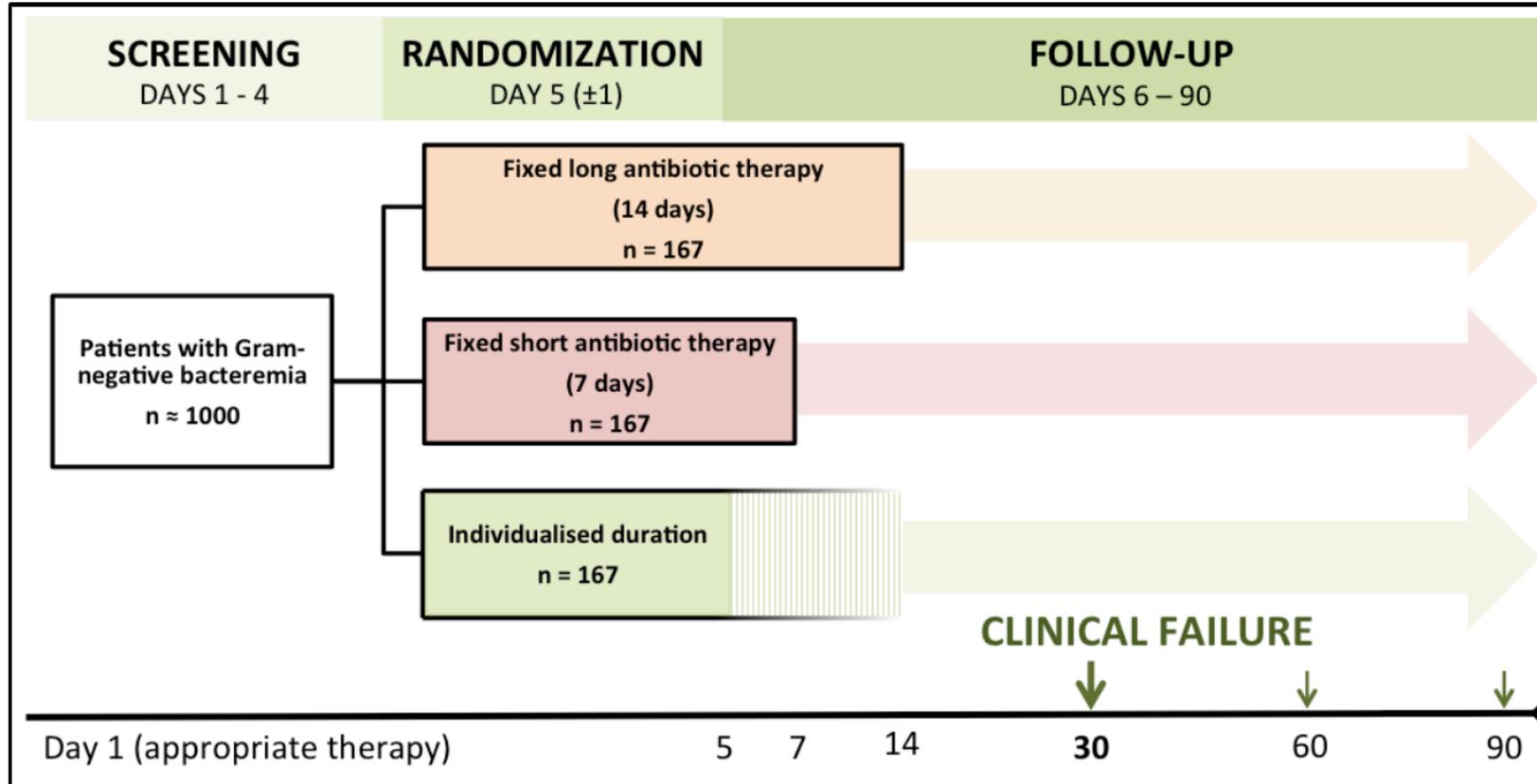
-耐性菌の出現

-入院日数

-合併症、治療失敗、抗菌薬関連有害事象と関連のない担当医の判断による治療期間変更

-cost effectiveness→今回は未解析

Study flow



Day 1 is defined by the first day of microbiologically appropriate antibiotic therapy.

5(±1)日目でランダム化し90日目までフォローアップ

Statistical methods

sample size

先行研究を元に治療失敗率10-30%に設定

IDSAガイドンスに従って非劣勢マージンは10%に設定

片側検定で α level 0.025, power 0.80 (β 0.20)

追跡不能 (loss to follow-up) 5%

プロトコル逸脱 (nonadherence) 12%

各群167人→計500人をenroll

Statistical method

非劣勢の定義

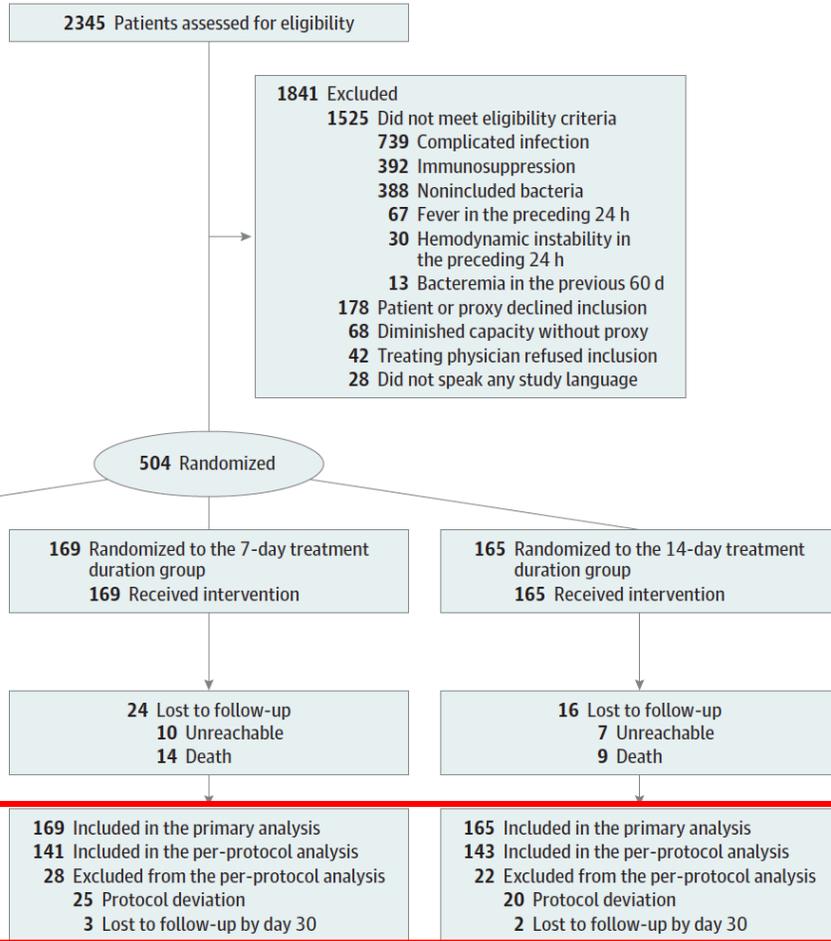
片側97.5%信頼区間でoutcomeの差が10%を上回らない

解析

primary outcome : ITT解析、感度分析、per-protocol解析も施行

Results

Study population : 脱落率



追跡不能/プロトコル逸脱率

	CRPガイド群	7日群	14日群
追跡不能	3.6%	1.8%	1.2%
プロトコル逸脱	20.1%	14.7%	12.1%

追跡不能は少ないがプロトコル逸脱が想定より多い

Study population : Baseline

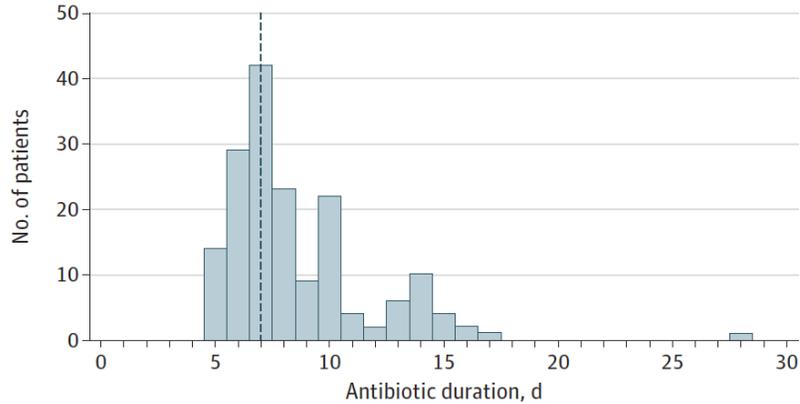
Characteristic	Antibiotic therapy duration group, No. (%)		
	CRP-guided (n = 169) ^a	7 d (n = 169)	14 d (n = 165)
Sex			
Women	105 (62)	107 (63)	94 (57)
Men	64 (38)	62 (37)	71 (43)
Age, median (IQR), y	78 (69-86)	78 (69-86)	80 (67-85)
Race/ethnicity			
White	163 (96)	160 (95)	155 (94)
Asian	3 (2)	3 (2)	2 (1)
Hispanic	1 (1)	2 (1)	4 (2)
Black	1 (1)	2 (1)	2 (1)
BMI, median (IQR)	26 (23-30)	26 (23-30)	26 (23-29)
eGFR at inclusion, median (IQR), mL/min/1.73 m ²	51 (37-72)	51 (32-73)	55 (38-74)
Charlson Comorbidity Index score, median (IQR) ^b	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)
Diabetes mellitus	38 (22)	33 (20)	36 (22)
Presence of removable urethral catheter	17 (10)	7 (4)	24 (14)
Presence of implanted material	41 (24)	36 (21)	31 (19)
Artificial joint	4 (2)	5 (3)	10 (6)
Implanted urinary tract device ^c	6 (4)	3 (2)	5 (3)
Endovascular device	6 (4)	2 (1)	1 (1)
Artificial valve	4 (2)	2 (1)	0 (0)
Other ^d	22 (13)	25 (15)	16 (10)
Source of bacteremia			
Urinary	124 (73)	107 (63)	117 (71)
Abdominal	30 (18)	37 (22)	20 (12)
Pulmonary	6 (4)	14 (8)	16 (10)
Endovascular device	1 (1)	5 (3)	5 (3)
Wound	0	2 (1)	2 (1)
Unknown	8 (5)	4 (2)	5 (3)
Bacteremia acquisition ^e			
Community-acquired	108 (64)	108 (64)	99 (60)
Nosocomial	45 (27)	45 (27)	45 (27)
Health care-associated	16 (9)	16 (9)	21 (13)
qSOFA score, median (IQR) ^f	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-1)

Blood culture isolate	Antibiotic therapy duration group, No. (%)		
	CRP-guided (n = 169)	7 d (n = 169)	14 d (n = 165)
<i>Escherichia coli</i>	126 (75)	123 (73)	124 (75)
Extended-spectrum β-lactamase	14 (8)	9 (5)	12 (7)
<i>Klebsiella</i> spp	27 (16)	35 (21)	26 (16)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	25 (15)	23 (14)	21 (13)
Extended-spectrum β-lactamase	1 (1)	2 (1)	1 (1)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (1)	11 (7)	1 (1)
Extended-spectrum β-lactamase	0	0	0
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1 (1)	1 (1)	4 (2)
Extended-spectrum β-lactamase	1 (1)	0	0
<i>Proteus</i> spp	7 (4)	7 (4)	6 (4)
<i>Proteus mirabilis</i>	5 (3)	4 (2)	6 (4)
Extended-spectrum β-lactamase	0	0 (0)	0
<i>Proteus vulgaris</i>	2 (1)	3 (2)	0
Extended-spectrum β-lactamase	0	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	6 (4)	3 (2)	1 (1)
Extended-spectrum β-lactamase	0	0	0
Other (%) ^a	9 (5)	10 (6)	12 (7)

- Baselineはほぼ同等
- 高齢者が多い
- 重症例は少ない、合併症も少ない
- UTIが多い
- E.coliが多い

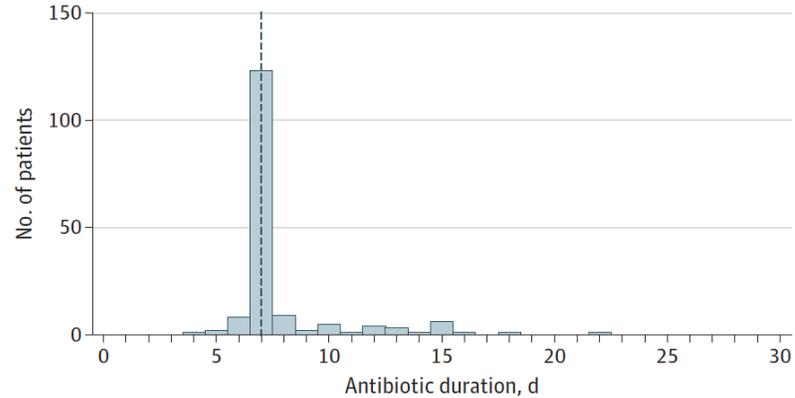
抗菌薬投与日数

A C-reactive protein-guided group (n = 169)



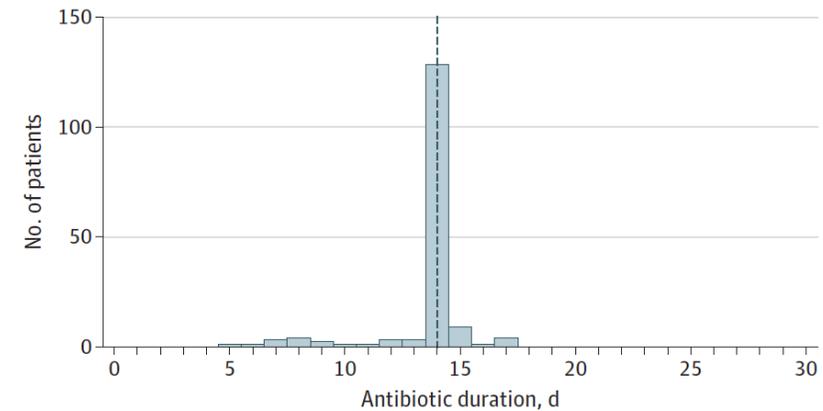
CRP群 : 7日 (IQR, 6-10; range, 5-28)

B 7-Day treatment group (n = 169)



7日群

C 14-Day treatment group (n = 164)



14日群

CRPガイド群の投与日数中央値は7日間
大きな逸脱が1名 (割付後に腎膿瘍判明。CRPガイドの治療をしていない)

Primary outcome : ITT解析

Outcome	Antibiotic therapy duration group, No. (%)			CRP-guided vs 14 d		7 d vs 14 d	
	CRP-guided (n = 169)	7 d (n = 169)	14 d (n = 165)	Difference, % (1-sided 97.5% CI)	P value ^a	Difference, % (1-sided 97.5% CI)	P value ^a
Primary outcome							
Clinical response through day 30				-3.1 (-∞ to 1.1)	<.001	1.1 (-∞ to 6.3)	<.001
Clinical success	160 (97.6)	155 (93.4)	154 (94.5)				
Clinical failure	4 (2.4)	11 (6.6)	9 (5.5)				
Recurrent bacteremia	0	1 (9) ^a	2 (22)				
Suppurative local complication	0	2 (18) ^b	1 (11)				
Distal complication	0	0	0				
Targeted therapy restart	2 (50)	3 (27)	2 (22)				
30-d all-cause mortality ^c	2 (50)	6 (55)	4 (44)				
Missing ^d	5 (2.9)	3 (1.8)	2 (1.2)				

ITT解析ではCRP群、7日群ともに14日群に対して非劣勢を示した

Primary outcome : Per-protocol解析

	CRP-guided N=130	7 days (fixed) N=141	14 days (fixed) N=143	% Difference	
				CRP-guided vs 14 days	7 days vs 14 days
				1-sided 97.5%CI; P°	1-sided 97.5%CI, P°
Clinical response through day 30					
Clinical success (%)	127 (97.7)	133 (94.3)	137 (95.8)	-1.9 (-infinity, 2.3); <.001	1.5 (-infinity, 6.5); <.001
Clinical failure (%)	3 (2.3)	8 (5.7)	6 (4.2)		
Recurrent bacteremia (%)	0 (0)	1 (13) [§]	2 (33)		
Suppurative local complication (%)	0 (0)	2 (25) [§]	0 (0)		
Distal complication (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Targeted therapy restart (%)	2 (66.7)	3 (38)	2 (33)		
All-cause mortality* (%)	1 (33.3)	3 (38)	2 (33)		

ITT解析よりも介入群に不利な条件でも非劣勢をした

Secondary outcome : 臨床的治療失敗

Outcome	Antibiotic therapy duration group, No. (%)			CRP-guided vs 14 d		7 d vs 14 d	
	CRP-guided (n = 169)	7 d (n = 169)	14 d (n = 165)	Difference, % (1-sided 97.5% CI)	P value ^a	Difference, % (1-sided 97.5% CI)	P value ^a
Secondary outcomes							
Clinical response through day 60				-1.8 (-∞ to 3.7)	<.001	2.6 (-∞ to 8.9)	.010
Clinical success	146 (94.2)	141 (89.8)	146 (92.4)				
Clinical failure	9 (5.8)	16 (10.2)	12 (7.6)				
Recurrent bacteremia	0	1 (6) ^b	2 (17)				
Suppurative local complication	0	1 (6) ^b	1 (8)				
Distal complication	0	0	0				
Targeted therapy restart	7 (78)	9 (56)	5 (42)				
30-d all-cause mortality ^c	2 (22)	6 (38)	4 (33)				
Missing ^d	9 (5.3)	7 (4.1)	3 (1.8)				
Death after day 30	5 (3.0)	5 (3.0)	4 (2.4)				
Clinical response through day 90				-3.5 (-∞ to 2.9)	<.001	0.1 (-∞ to 7.0)	.002
Clinical success	133 (93.0)	135 (89.4)	137 (89.5)				
Clinical failure	10 (7.0)	16 (10.6)	16 (10.5)				
Recurrent bacteremia	0	1 (6) ^b	2 (13)				
Suppurative local complication	0	1 (6) ^b	1 (6)				
Distal complication	0	0	0				
Targeted therapy restart	8 (80)	9 (56)	9 (56)				
30-d all-cause mortality ^c	2 (20)	6 (38)	4 (25)				
Missing ^d	15 (8.9)	10 (5.9)	7 (4.2)				
Death after day 30	11 (6.5)	8 (4.7)	5 (3.0)				

60/90日でも
臨床的治療失敗は非劣勢

Secondary outcome : 全死亡

	CRP-guided n=169	7 days n=169	14 days n=165	<i>P</i> value* CRP- guided vs 14 days	<i>P</i> value* 7 days vs 14 days
Mortality through day 30 (%) <i>Missing</i> (%)	2 (1.2) 5 (3.0)	6 (3.7) 3 (1.8)	4 (2.4) 2 (1.2)	.45	.75
Mortality through day 60 (%) <i>Missing</i> (%)	7 (4.4) 9 (5.3)	11 (6.9) 7 (4.1)	8 (4.9) 3 (1.8)	1.0	.64
Mortality through day 90 (%) <i>Missing</i> (%)	13 (8.4) 15 (8.9)	14 (8.9) 10 (5.9)	9 (5.6) 7 (4.2)	.38	.39

*Two-sided alpha, Fisher exact test

30/60/90日時点での死亡数は有意差はなし
※ただし90日時点での全死亡は介入群でやや多い

Secondary outcome : 抗菌薬関連有害事象

Table S11. Adverse events considered possibly, probably or certainly related to study antibiotic(s).

Adverse event	CRP-guided group n=169	7-day group n=169	14-day group n=165
Missing by day 30, n	5	3	2
<i>C. difficile</i> infection (%)	7 (4.3)	2 (1.2)	4 (2.4)
Diarrhea (%)	2 (1.2)	2 (1.2)	1 (0.6)
Rash (%)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.6)
Pruritis (%)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)
Glossitis (%)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
Thrush (%)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.6)
Tongue discoloration (%)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)
Abdominal pain/cramping (%)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)
Catheter infection (%)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)
Elevated creatinine (%)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
Headache (%)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
Fever (%)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)
QT prolongation (%)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
Total (%)	12 (7.3)	8 (4.8)	11 (6.7)

Table S12. Serious adverse events considered possibly, probably or certainly related to study antibiotic(s).

Serious adverse event	CRP-guided group n=169	7-day group n=169	14-day group n=165
Missing by day 90, n	15	10	7
Hospitalization for <i>C. difficile</i> infection (%)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Hospitalization for abdominal pain (%)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)
Hospitalization for headache (%)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
Death* (%)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)
Total (%)	1 (0.6)	3 (1.8)	2 (1.2)

*Cause unknown, occurred shortly after discontinuing antibiotic therapy. All cultures negative.

抗菌薬関連有害事象に大きな差はなし

Secondary outcome : 抗菌薬投与/入院日数

	CRPガイド群	7日群	14日群	P値 (CRP vs 14日)	P値 (7日 vs 14日)
抗菌薬投与日数中央値[IQR]	9[8-14]	9[7-14]	16[14-18]	< .001	< .001
入院日数中央値[IQR]	10[6-19]	10[6-17]	9[5-19]		

90日時点での抗菌薬投与期間は有意に減少。
入院日数は各群で大きな差なし

Secondary outcome : 耐性菌検出率

- 追加で培養検査を提出
CRP群 7人、7日群 4人、14日群 2人
- 使用した薬剤への耐性菌検出数
CRP群 3/7、7日群 3/4、14日群 0/2
- 実際の抗菌薬投与期間別耐性菌検出数
＜7日間 1/3、7-10日間 5/7、10日間＜ 0/3

培養再検された症例は限られている

多変量解析

- 予後改善因子

若年者 (<70歳) (OR, 0.10 [95% CI, 0.01-0.79])

- 予後不良因子

人工物埋め込み(OR, 2.82 [95% CI, 1.15-6.92])

肺起源の菌血症(OR, 3.88 [95% CI, 1.27-11.83])

Table S10A. Multivariable logistic regression model for clinical failure at day 30.

This model includes variables as pre-specified in the statistical analysis plan.

	Odds ratio	95% CI	P value
Age			
- <70 years	0.10	0.01 – 0.79	.03
Female sex	0.60	0.23 - 1.54	.29
Charlson index >2	1.24	0.46 - 3.35	.67
qSOFA score=3	1.26	0.32 – 5.00	.74
Site of infection			
- Pulmonary	3.88	1.27 - 11.83	.02
Presence of foreign-body material	2.82	1.15 - 6.92	.02
Pathogen			
- <i>Klebsiella</i> spp.	2.22	0.85 - 5.83	.11
Empiric therapy with piperacillin-tazobactam	2.44	0.94 – 6.32	.07

Hosmer-Lemeshow $\chi^2 = 2.33$, $P = .94$.

サブグループ解析

予後不良因子（人工物埋め込みand/or肺起源の菌血症）
を含む患者でのサブグループ解析

	CRPガイド群	7日群	14日群	P値（CRP vs 7日）	P値（CRP vs 14日）
30日臨床的治療失敗（%）	0/44(0%)	8/45(18%)	7/44(16%)	P=0.06	P=0.01
90日臨床的治療失敗（%）	2/39(5%)	10/42(24%)	9/41(22%)	P=0.03	P=0.05

予後不良因子がある患者ではCRP群の治療成績が最も良い

論文についての検討

内的妥当性

- 選択バイアス
- 情報バイアス
- 交絡因子

上記3つを検討



選択バイアス



- exclusion criteria
 - inclusion(治療5日目)の24時間以内に発熱or血行動態不安定な患者
 - 重度免疫抑制
 - ブドウ糖非発酵菌/グラム陽性菌/複数菌による菌血症
 - 先行感染から60日以内の再発性菌血症
 - 複雑性感染症（膿瘍、感染性心内膜炎など）

Characteristic	Antibiotic therapy duration group, No. (%)		
	CRP-guided (n = 169) ^a	7 d (n = 169)	14 d (n = 165)
Charlson Comorbidity Index score, median (IQR) ^b	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)
qSOFA score, median (IQR) ^f	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-1)

exclusion criteriaで重症患者とハイリスク患者を除外している
→短期間の治療が成功しやすくなり非劣勢を示しやすくなる

情報バイアス：マスキングされているか？



- △患者：治療終了時点までは盲検化。治療終了時に盲検化解除
- △臨床医：治療終了時点までは盲検化。治療終了時に盲検化解除
- △データ収集者：臨床医と同一人物。治療終了時に盲検化解除
- アウトカム判定者：完全に盲検化
- データ解析者：完全に盲検化

- 患者は治療開始 5 日目にランダム化
 - 臨床医は治療終了のアルゴリズムを知らされていない。治療終了基準を満たした段階で知らされる。プラセボは使用していない
- 治療終了を知らされた時点で患者、臨床医（=データ収集者）の盲検化は解除される

情報バイアス：盲検化解除の影響



primary outcomeに対する情報バイアス

-菌血症再発

→リスク有り (ex.短期間治療で不安だから血培の閾値が下がる)

ただし38°Cの発熱あれば一律培養再検することになっている

-局所化膿性合併症→リスク有り

(ex.短期間治療不安だから画像検査の閾値が下がる)

-転移性病巣発症→リスク有り

(ex.短期間治療不安だから画像検査の閾値が下がる)

-同一菌が原因と思われる臨床経過不良に対する抗菌薬再開

→盲検化された第三者による評価がありリスク低い

-30日以内の全死亡→客観的指標のためリスク無し

交絡因子



- ランダム割付→されている
施設毎（スウェーデンの3施設）の層別化+ブロック割付
3/6/9/12のブロックサイズを使用したブロック割付
コンピューターで1:1:1にランダム割付されている
- 隠蔽化→されている
封筒法で隠蔽化されている
- 各群に大きな差はなし（Table1）

交絡因子



- ITT解析がされている

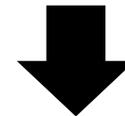
※loss to follow-upがあるので厳密な意味ではITT解析ではない

★本来のITTの解析対象 = プロトコル遵守 + プロトコル逸脱

Point : 解析対象は全員outcomeが**判明している**

追跡不能(loss to follow-up)はアウトカムが**不明**

→本来のITT解析をするには追跡不能は生じてはいけない



追跡不能群を評価するために感度分析が必要

交絡因子：Primary outcomeの感度分析



best-worst-case and worst best-case scenariosでの解析

Table S7A: Best-worst case sensitivity analysis for clinical response through day 30					
	CRP-guided N=169	7 days (fixed) N=169	14 days (fixed) N=165	% Difference	
				CRP-guided vs 14 days	7 days vs 14 days
				1-sided 97.5%CI; P	1-sided 97.5%CI; P
Clinical success (%)	165 (97.6)	158 (93.5)	154 (93.3)	-4.3 (-infinity, 0.1); <.001	-0.2 (-infinity, 5.2); <.001
Clinical failure (%)	4 (2.4)	11 (6.5)	11 (6.7)		
Table S7B: Worst-best case sensitivity analysis for clinical response through day 30					
	CRP-guided N=169	7 days (fixed) N=169	14 days (fixed) N=165	% Difference	
				CRP-guided vs 14 days	7 days vs 14 days
				1-sided 97.5%CI; P	1-sided 97.5%CI; P
Clinical success (%)	160 (95.0)	155 (91.7)	156 (94.5)	-0.5 (-infinity, 4.7); <.001	2.8 (-infinity, 8.2); .005
Clinical failure (%)	9 (5.3)	14 (8.3)	9 (5.5)		

*P value for non-inferiority (see Supplement).

TableS7A：脱落者を介入群（7日、CRPガイド群）ではsuccess、対照群（14日群）ではfailureに割付

TableS7B：脱落者を介入群（7日、CRPガイド群）ではfailure、対照群（14日群）ではsuccessに割付

TableS7Bは非劣勢を示すには最も不利な条件に、脱落者のoutcomeを設定しているが非劣勢を示せた

交絡因子：プロトコル逸脱の理由



Table S3. Protocol deviations by study group and reasons for non-adherence to treatment duration assignment, primary analysis set.

	CRP-guided n=169	7 days n=169	14 days n=165
Number excluded from per-protocol population (%)	39 (23)	28 (17)	22 (13)
Lost to follow-up by day 30 (%)	5 (13)	3 (11)	2 (9)
Protocol deviation (%):	34 (87)	25 (89)	20 (91)
Antibiotic duration exceeded protocol-designated duration (%)	13 (38)	24 (96)	7 (35)
- Reason:			
- Unintentional (logistic difficulty or communication error) (%)	9 (69)	13 (54)	4 (57)
- Physician overrode duration assignment, complication suspected (%)	1 (8)	1 (4)	1 (14)
- Physician overrode duration assignment in absence of complication (%)	3 (23)	10 (42)	1 (14)
- Patient's wish, outpatient physician agreed (%)	0 (0)	0 (0)	1 (14)
- Modality:			
- CRP decreased by 75% but therapy continued (%)	10 (77)	NA	NA
- CRP did not decrease by 75% and therapy continued >14 days (%)	3 (23)	NA	NA
Antibiotic duration was shorter than protocol-designated duration (%)	9 (26)	1 (4)	13 (65)
- Reason:			
- Unintentional (logistic or communicative error) (%)	0 (0)	0 (0)	9 (69)
- Physician overrode duration assignment, evidence of side effect (%)	7 (78)	0 (0)	1 (8)
- Physician overrode duration assignment in absence of side effect (%)	1 (11)	0 (0)	1 (8)
- Patient's wish (%)	1 (11)	1 (100)	2 (15)
- Modality:			
- Duration was <5 days (%)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
- Therapy discontinued although CRP had not decreased by 75% (%)	8 (89)	NA	NA
- Antibiotic discontinued despite fever in the preceding 48h (%)	1 (11)	NA	NA
Insufficient CRP data* (%)	12 (35)	NA	NA
- Physician prescribed 7 (±1) days (%)	8 (67)		
- Physician prescribed 10 (±1) days (%)	2 (17)	NA	NA
- Physician prescribed 14 (±) days (%)	2 (17)		



CRPガイド群ではCRPが得られないことによる
 プロトコル逸脱が起きている
 ※ただしこれを除くとプロトコル逸脱率は3群ほぼ同じ
 CRP : 22人(14.0%)
 7日 : 25人(14.8%)
 14日 : 20人(12.1%)

*No discernible peak value was obtained, or no follow-up value documenting a 75% reduction from peak was obtained.

交絡因子：プロトコル逸脱の理由



Table S3. Protocol deviations by study group and reasons for non-adherence to treatment duration assignment, primary analysis set.

	CRP-guided n=169	7 days n=169	14 days n=165
Number excluded from per-protocol population (%)	39 (23)	28 (17)	22 (13)
Lost to follow-up by day 30 (%)	5 (13)	3 (11)	2 (9)
Protocol deviation (%):	34 (87)	25 (89)	20 (91)
Antibiotic duration exceeded protocol-designated duration (%)	13 (38)	24 (96)	7 (35)
- Reason:			
- Unintentional (logistic difficulty or communication error) (%)	9 (69)	13 (54)	4 (57)
- Physician override duration assignment, complication suspected (%)	1 (8)	1 (4)	1 (14)
- Physician override duration assignment in absence of complication (%)	3 (23)	10 (42)	1 (14)
- Patient's wish, outpatient physician agreed (%)	0 (0)	0 (0)	1 (14)
- Modality:			
- CRP decreased by 75% but therapy continued (%)	10 (77)	NA	NA
- CRP did not decrease by 75% and therapy continued >14 days (%)	3 (23)	NA	NA
Antibiotic duration was shorter than protocol-designated duration (%)	9 (26)	1 (4)	13 (65)
- Reason:			
- Unintentional (logistic or communicative error) (%)	0 (0)	0 (0)	9 (69)
- Physician override duration assignment, evidence of side effect (%)	7 (78)	0 (0)	1 (8)
- Physician override duration assignment in absence of side effect (%)	1 (11)	0 (0)	1 (8)
- Patient's wish (%)	1 (11)	1 (100)	2 (15)
- Modality:			
- Duration was <5 days (%)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
- Therapy discontinued although CRP had not decreased by 75% (%)	8 (89)	NA	NA
- Antibiotic discontinued despite fever in the preceding 48h (%)	1 (11)	NA	NA
Insufficient CRP data* (%)	12 (35)	NA	NA
- Physician prescribed 7 (±1) days (%)	8 (67)		
- Physician prescribed 10 (±1) days (%)	2 (17)	NA	NA
- Physician prescribed 14 (±) days (%)	2 (17)		

合併症、治療失敗、抗菌薬関連有害事象と関連のない
担当医の判断による治療期間変更
CRP群と14日群では大きな差は無い



CRP群はprimary outcomeでは14日群より良好な傾向
→治療期間延長はCRP群にとっては不利な条件になりうる
→CRP群でプロトコル逸脱が多いことは必ずしも
14日群への非劣勢を示すことへのlimitationにはならない

CRP群9人はより短い治療期間だったがその影響は不明

*No discernible peak value was obtained, or no follow-up value documenting a 75% reduction from peak was obtained.

結果の解釈



想定より治療失敗が少ない

治療失敗が少ない理由：

includedされている症例が軽症/合併症が無い例が多い
primary outcomeの評価が30日に設定（先行研究は90日）
再入院をprimary outcomeに設定していない

解釈：

95%信頼区間が広がる

→非劣勢を示すのに不利

真の差が薄まる

→CRP群が14日群より優れている傾向がある場合非劣勢を示すのに不利

結論：治療失敗が少なくても結果は変わらない

外的妥当性



- E.coliによる尿路感染症が7割を占める
 - E.coliによる尿路感染症に対しては外的妥当性は高い
 - それ以外の感染症に対しては外的妥当性は低い
- 使用した抗菌薬が不明
 - ただ、ヨーロッパの先進国なので影響は少ないと考えられる
- 軽症例、非ハイリスク症例が多い
 - 重症例、ハイリスク症例への適応には注意が必要
- 単一の国で行われている
 - 耐性菌率、人種、マネジメントに偏りが生じる可能性あり

外的妥当性



- 単一の国で行われている

→耐性菌率、人種、マネジメントに偏りが生じる可能性あり

耐性菌率→ESBL産生菌率は高くない

Blood culture isolate	Antibiotic therapy duration group, No. (%)		
	CRP-guided (n = 169)	7 d (n = 169)	14 d (n = 165)
<i>Escherichia coli</i>	126 (75)	123 (73)	124 (75)
Extended-spectrum β -lactamase	14 (8)	9 (5)	12 (7)

人種→白人が多いが抗菌薬に人種の影響は少ないと予想される

Characteristic Race/ethnicity	Antibiotic therapy duration group, No. (%)		
	CRP-guided (n = 169) ^a	7 d (n = 169)	14 d (n = 165)
White	163 (96)	160 (95)	155 (94)
Asian	3 (2)	3 (2)	2 (1)
Hispanic	1 (1)	2 (1)	4 (2)
Black	1 (1)	2 (1)	2 (1)

マネジメント→介入以外のマネジメントの詳細は不明だが先進国なので標準的な治療から逸脱はないと予想される

結論

- CRPガイド群も7日群も14日群に対して30日時点の臨床的治療失敗にたいして非劣勢である。
- サブグループ解析ではあるが予後不良因子（肺炎、人工物関連）のある患者は臨床経過を反映したCRPガイドの治療が有用である可能性がある。今後の追加の検討が望まれる。

EBMの実践 5 steps

STEP1 疑問の定式化 (PICO)

STEP2 論文の検索

STEP3 論文の批判的吟味

STEP4 症例への適応

STEP5 STEP1-4の見直し

STEP4 症例への適応

- inclusion criteriaを満たしており、exclusion criteriaには該当しない
- 感染源は腎盂腎炎、原因菌はE.coliで外的妥当性も保たれている



経過

第7病日にCRP6.6mg/dL

予後不良因子(人工物埋め込み)がある患者なのでCRPガイドの治療を適用

第10病日にCRP2.1mg/dLまで低下したので治療終了

以降、再発なく経過している

EBMの実践 5 steps

STEP1 疑問の定式化 (PICO)

STEP2 論文の検索

STEP3 論文の批判的吟味

STEP4 症例への適応

STEP5 STEP1-4の見直し

STEP5 STEP1-4の見直し

STEP1 PICOを用いて疑問を形式化した

STEP2 EBM resourcesのピラミッドに沿って適切に情報収集した

STEP3 形式通りに批判的吟味を行った

STEP4 外的妥当性がありCRPガイド治療に基づき治療した

まとめ

- 14日間治療群に対して7日間治療群の非劣勢が再度示された
- CRPガイド群も治療期間短縮可能だが7日間治療群に対する明らかな優位性は証明できなかつたので、さらなる追試が望まれる。