

Trial of Short-Course Antimicrobial Therapy for Intraabdominal Infection

Sawyer, R. G. *et al. NEJM* 372, 1996 – 2005 (2015)

Hintergrund

- Die optimale Dauer der antibiotischen Therapie nach chirurgischer Sanierung eines komplizierten intra-abdominalen Infektfokus ist unklar.
- IDSA-Guidelines (2010) empfehlen eine antibiotische Therapie für maximal 7 Tage.
- Traditionell wird bis zur Normalisierung der physiologischen Parameter behandelt (im Schnitt 10-14 Tage)

Hypothese/Studienziel

- STOP-IT (Study to Optimize Peritoneal Infection Therapy):
Fix 4 Tage Antibiotika nach erfolgreicher chirurgischer Fokus-Sanierung sei gleich gut wie die traditionelle Strategie mit längerer Antibiotika-Dauer (maximal 10 Tage).

Methode

- Open-label, multizentrische, randomisierte Studie
- 23 Zentren in USA und Canada, 2008 – 2013
- „Patientenscreening“ den einzelnen Zentren überlassen
- Einschlusskriterien: > 16 J., Komplizierte intra-abdominale Infektion mit Fieber, Leukozytose (> 11 G/l) oder verminderte Nahrungsaufnahme und adäquate (chirurgische) Fokussanierung (Einschluss bis 3 Tage nach Intervention noch möglich)
- Ausschlusskriterien: u.a. Fehlende adäquate Fokussanierung, geplante Relaparotomie, hohe Wahrscheinlichkeit des Todes innerhalb 72 h nach Intervention, nicht-perforierte Appendizitis/Cholezystitis
- 1. Studienarm (Experimentell): 4 (\pm 1) Tage antibiotische Therapie nach Intervention
- 2. Studienarm (Kontrolle): Antibiotische Therapie bis 2 Tage (\pm 1) nach SIRS ($T < 38^{\circ}\text{C}$, $\text{Lc} < 11 \text{ G/l}$) und adäquate perorale Nahrungsaufnahme; maximale Therapie für 10 Tage
- Die antibiotische Therapie wurde nicht vorgeschrieben.
- Follow-up: bis 30 Tage nach initialer Intervention; antibiotische Therapie, infektiöse Komplikationen und Tod. Nach Spitalaustritt via Befragung Chirurg und/oder Patient.
- Primärer Endpunkt: Kombination aus „surgical-site infection“, erneute intra-abdominale Infektion und Tod.
- Sekundäre Endpunkte: Dauer der Antibiotika, extra-abdominale Infekte, Adhärenz zum Protokoll, APACHE Score, health care associated Infektionen, beteiligtes Organ, Art der Intervention
- Statistik: intention to treat Analyse

Resultate

- 518 Pat. eingeschlossen (Ziel von 1010 Pat. bei fehlenden Gelder nicht erreicht)
- Patientencharakteristika siehe Table 1 (keine signifikanten Unterschiede)
- Siehe Flow-Chart Figure 1: in Kontrollgruppe 27 %, in experimenteller Gruppe 18 % mit Protokoll-Verletzung
- Ko-Morbiditäten: ca. 15 % Diabetes mellitus, 15 % kardiale Erkrankung, 10 % maligne Neoplasie, 10 % IBD, 6 % Steroide, 3 % Zirrhose
- Kein Unterschied im primären Endpunkt (siehe Table 2):
22.3 % in Kontrollgruppe vs. 21.8 % in experimenteller Gruppe
- Signifikant längere Dauer bis zu Re-Infektion in der Kontrollgruppe
- Trend zu mehr extra-abdominalen Infekten mit resistenten Erregern bei Kontrollgruppe
- Nach 30 Tagen beide Gruppen gleich bzgl. primärem outcome (siehe Figure 2)

Diskussion

- Kein Benefit einer längeren antibiotischen Therapie nach erfolgreicher Fokus-Kontrolle
- SIRS eher Ausdruck einer Immun-Aktivität als Ausdruck einer persistierenden Infektion
- Trotz adäquater Therapie persistierend ca. 20 % Re-Infektionsrate
- Stärken: - Randomisiertes, multizentrisches Design
- Grosse, diverse Patientenpopulation
- Schwächen: - Relativ hohe Rate an Studienprotokoll-Verletzungen
- Angestrebte Pat.-Zahl nicht erreicht, somit evtl. underpowered
- Keine Daten über Antibiotika-assoziierte Nebenwirkungen
- Keine Daten über konkrete initiale Infektion (i.e. Abszess, Perforation, ...)
- Keine Daten über Dauer einer (perkutanen) Drainage
- Keine Daten über Antibiogramm bei Patienten mit Re-Infektionen
- Hohes Risiko einer Selektions-Bias
- 5-10 x tiefere Mortalität als von vergleichbarer Population zu erwarten
- Kein strukturiertes Follow-up, mögliches Underreporting

Konklusion

- Insgesamt gut durchgeführte Studie, welche uns Argumente liefert die Antibiotikadauer zu verringern und den Chirurgen ans Patientenbett zu bringen.