

Duration of Antibiotic Treatment in Community-Acquired Pneumonia: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *Uranga A et al., JAMA Intern Med 2016, Epub ahead of print.*

Hintergrund:

- Die optimale Therapiedauer einer ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) ist unklar. Der Trend geht zu kürzeren Therapien (geringere Kosten, weniger Nebenwirkungen/Resistenzen, bessere Compliance).
- IDSA/ATS Guidelines 2007: Therapiedauer von ≥ 5 Tagen; Stopp wenn afebril bzw. höchstens ein Zeichen für Instabilität in den letzten 48 Stunden:
Systolischer Blutdruck < 90 mmHg, Puls > 100 / min, Atemfrequenz > 24 / min, Sauerstoffsättigung $< 90\%$ oder $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg bei Raumluft
- **Ziel der Studie:** Ist es sicher, die antibiotische Therapie analog den IDSA/ATS Kriterien früher zu stoppen?

Methoden:

- Randomisierte, kontrollierte, nicht-verblindete Interventionsstudie an 4 Lehrspitälern in Spanien (1/2012-8/2013)
- Einschluss: ≥ 18 a und CAP (Infiltrat plus mindestens 1 typisches Symptom)
- Ausschluss: HIV, Immunsuppression, Pflegeheim, kürzliche Antibiotikatherapie in den letzten 30 Tagen, kürzliche Hospitalisation in den letzten 14 Tagen, Infektion mit *P. aeruginosa* oder *S. aureus*, liegende Thoraxdrainage oder extrapulmonale Begleitinfekte, ICU Patienten
- Randomisation am Tag 5
 - Interventionsgruppe: Sistieren der Therapie sobald Temperatur $\leq 37.8^\circ\text{C}$ über 48 h und höchstens 1 Instabilitätskriterium
 - Kontrollgruppe: „business as usual“
- **Primärer Endpunkt:**
 - Klinischer Erfolg (Besserung oder Resolution von Zeichen und Symptomen einer CAP ohne weitere Antibiotikatherapie) am Tag 10 und 30.
 - CAP-assoziierte Symptome (gemessen mittels eines 18-Punkte CAP Fragebogens) am Tag 10
- **Sekundäre Endpunkte:** Therapiedauer, Zeit bis zur klinischen Besserung, Mortalität, Rezidiv, Nebenwirkungen, Rehospitalisation, Dauer des Spitalaufenthalts etc.
- Statistik:
 - Powerberechnung: Nicht-Unterlegenheitsstudie; Differenz von ≤ 3 Punkten im CAP Fragebogen
 - ITT und PP Analyse (Chi Square, Student's T Test, Multilevel Analysen...)

Resultate:

- 312 Patienten wurden randomisiert (Intervention = 162, Kontrolle = 150); 80% erhielten Chinolon.
- Kein Unterschied bei Grunderkrankungen und Vitalzeichen am Tag 5 (bei Randomisation); 40% mit schwerer CAP (PSI IV und V);
- **Primäre Endpunkte:** kein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe; dies gilt auch nach Stratifizierung für die Schwere der Erkrankung (PSI) bzw. das Spital. Klinischer Erfolg war bei schwerer Pneumonie am Tage 30 sogar höher in der Interventionsgruppe (93% vs. 80%, $p=0.04$)
- Mediane Therapiedauer 5 bzw. 10 Tage ($p<0.001$). 70% vs. 3% erhielten nur 5 Tage Therapie.

- Andere sekundären Endpunkte waren vergleichbar mit Ausnahme einer höheren Rehospitalisationsrate in der Kontrollgruppe (6.6 vs. 1.4%, $p=0.02$).

Diskussion:

- Behandlungsdauer abhängig von klinischer Stabilität und mindestens 5 Tagen in >70% der CAP-Fälle ausreichend und sicher.
- *Limitationen*
 - Methodische Schwächen: Wechsel des primären Endpunkts während der Studiendurchführung (ursprünglich Mortalität oder schwere Komplikationen, Heilung nach Tag 5 und Therapiedauer); Wechsel von Überlegenheits- auf Nicht-Unterlegenheitsdesign
 - Statistik nicht eindeutig beschrieben (Analyse der 3 primären Endpunkte einzeln oder separat; Korrektur für multiples Testen? Konfidenzintervalle für primäre Endpunkte....)
 - 80% der Patienten mit Chinolon behandelt
 - Studie nicht verblindet
 - Keine Daten zu schwerer Pneumonie (ICU, PSI V), viele Ausschlusskriterien

Schlussfolgerungen

- Konsequenter Stopp der antibiotischen Therapie bei Austritt
- Procalcitonin-Messung wird überflüssig – klinische Kriterien sollten wieder vermehrt im Vordergrund stehen