

Adjunctive Azithromycin Prophylaxis for Cesarean Delivery

Tita *et al.* N Engl J Med 2016; 375:1231-41.

Hintergrund

- Bei Kaiserschnitt 5-10 x höhere Infektionsrate als bei vaginaler Geburt
- Bis 12 % postoperative Infektionsrate bei nicht-elektiven Kaiserschnitten
- Standard: single-shot Cephalosporin-Prophylaxe (meist Cefazolin)
- Kleinere Studien zeigten einen möglichen Vorteil der Zugabe von Azithromycin

Hypothese/Fragestellung

- Reduziert zusätzliches Azithromycin nebst der Standardprophylaxe die postoperative Infektionsrate bei nicht-elektiven Kaiserschnitten?
- Was sind die Nebenwirkungen für die Mutter und das Neugeborene?

Methode

- Doppelblinde, „pragmatische“, randomisierte, multizentrische Studie
- 14 Spitäler in den USA; Pfizer lieferte das Azithromycin
- Einschlusskriterien: Schwangere > 24. SSW, nicht-elektive Kaiserschnitte während Wehen oder nach Blasensprung
- Ausschlusskriterien: fehlender „consent“, Allergie auf Azithromycin, vaginale Geburt, vorgängig Azithromycin (max. 7d), Chorioamnionitis, andere behandlungspflichtige Infektionen, fetaler Tod, kongenitale Anomalien, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Diarrhö, Lungenödem, mütterliche Herzerkrankungen, Arrhythmien, Ko-Medikation mit Risiko der QT-Verlängerung, Dyselektrolytämien
- Alle erhielten Standardprophylaxe: Cefazolin; bei Allergie: Clindamycin (plus Gentamicin)
- Verabreichung vor Inzision, oder sobald möglich danach
- Intervention: 500 mg Azithromycin iv. in 250 ml NaCl oder Placebo. Infusionszeit 1 h.
- Primäres (composite) outcome: Endometritis, Wundinfektion, andere Infektion (u.a. Abszess, Sepsis) bis 6 Wochen nach Operation; Infektionsdefinitionen gemäss CDC
- Sekundäres neonatales (composite) outcome: Tod, Sepsis, respiratorisches distress syndrome, nekr. Enterokolitis, periventr. Leukomalazie, intraventr. Hämorrhagie, SIRS, bronchopulmonale Dysplasie
- Sekundäres mütterliches (composite) safety outcome: „serious adverse events“, Infektion mit resistenten Organismen
- Sekundäres neonatales (composite) safety outcome: Tod, allergische Reaktion, Verlegung in Langzeitbetreuung
- 6 Wochen postpartum klinische Kontrolle (oder Telefon-Interview), 3 Monate postpartum Telefon-Interview

Resultate

- 2013 Patientinnen eingeschlossen: siehe Flowchart Figure 1, Charakteristika s. Table 1
- Primary composite outcome s. Table 3
 - NNT zur Verhinderung von 1 composite outcome: 17 Patientinnen, 43 zur Verhinderung von 1 Endometritis, 24 zur Verhinderung von 1 Wundinfektion.
- Safety outcome: s. Table 4: kein signifikanter Unterschied neonatal; sogar weniger „serious adverse events“ bei den Müttern
- Posthoc Analyse: stärkere Risikoreduktion bei geklammerten vs. genähten Wunden (Table S3)
- Signifikant weniger positive bakterielle Kulturen in der Azithromycin-Gruppe (Table S6)

Diskussion gemäss Autoren

- Signifikante Reduktion der Infektrate mit Azithromycin mit sogar weniger mütterlichen serious events und ohne Nebenwirkungen bei den Neugeborenen
- Mechanismus der Prävention unklar; Vorteil durch Abdecken von *Ureaplasma*?
- Limitationen: keine regulären Kaiserschnitte, keine Patientinnen mit Chorioamnionitis, keine spezifischen Tests für *Ureaplasma* oder *Mycoplasma* eingeschlossen.

Beurteilung

- Grosse, gut durchgeführte Studie mit klarem Resultat
- Einschränkungen:
 - ca. 72 % der Patienten mit BMI > 30 !: es wird nicht über Anpassung der Cefazolin-Dosis berichtet (evtl. Azithromycin-Effekt dadurch stärker)
 - 46 % mit Klammer-Wundverschluss: erhöhtes Infektrisiko
- Offene Fragen:
 - Behandlung von *Ureaplasma*/*Mycoplasma* Grund für verbessertes outcome?
 - Einfluss auf das (neonatale) Mikrobiom? Langzeit-Nebenwirkung?
 - Neue Richtlinien für prä-operative Prophylaxe für nicht-elektive Kaiserschnitte?
 - Vorteil evtl. auch bei anderen operativen Eingriffen (Herz-OP, Prothesen-Implantation)?