

AMB 2015, 49, 13

Ambulant erworbene Pneumonie: zusätzliche Behandlung mit einem Glukokortikosteroid

Pneumonien sind die vierthäufigste Todesursache weltweit (1). Die Prognose der ambulant erworbenen Pneumonie hat sich durch die antibiotische Behandlung deutlich verbessert, aber Morbidität und Letalität sind nach wie vor hoch (2). Bei speziellen Pneumonien, wie z.B. durch *Pneumocystis jirovecii* (früher *carinii*) hat die zusätzliche Therapie mit einem Kortikosteroid das Überleben verbessert (vgl. 3). Günstige Effekte wurden auch bei der Pneumokokkenpneumonie schon in den 1950er Jahren beschrieben (4). Zwei kleinere prospektive Studien kamen allerdings zu widersprüchlichen Ergebnissen (5, 6). Der therapeutische Stellenwert einer zusätzlichen Behandlung mit Prednisolon bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie wurde nun in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie untersucht (7). Die Patienten waren von den Ärzten ins Krankenhaus eingewiesen worden.

In die Studie, an der sieben Krankenhäuser in der Schweiz teilnahmen, wurden 785 Patienten (Mindestalter 18 Jahre) mit ambulant erworbener Pneumonie eingeschlossen. Sie hatten radiologisch ein Infiltrat in der Lunge und mindestens eines der folgenden Kriterien: Husten, Auswurf, Dyspnoe, Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$, typischer Auskultationsbefund, Leukozytenzahlen von $\geq 10.000/\mu\text{l}$ oder $\leq 4.000/\mu\text{l}$. Der Einschluss in die Studie musste innerhalb von 24 Stunden nach Vorstellung in der Klinik erfolgen. 392 Patienten erhielten zusätzlich zur antibiotischen Therapie 50 mg/d Prednisolon für sieben Tage und 393 Plazebo.

Der Schweregrad der Pneumonie wurde mit Hilfe des PSI (Pneumonia Severity Index; Risiko-Klassen: I-V ermittelt (8, 9). Er war in beiden Gruppen etwa gleich. Die Hälfte der Patienten in beiden Gruppen hatte die Risiko-Klassen I-III. In diesen Klassen besteht ein geringes 30-Tage-Letalitätsrisiko von 0,1-0,9%. Jeweils ca. 36% der Patienten fiel in die PSI-Klasse IV mit einem mittleren Letalitätsrisiko von 9-10% und jeweils 14% in Klasse V mit dem hohem Letalitätsrisiko von 27%.

Der primäre Endpunkt war die Zeit in Tagen bis zu einer „stabilen klinischen Situation“ für mindestens 24 h. Zu den Kriterien der stabilen klinischen Situation

gehörten: Körpertemperatur von $\leq 37,8^{\circ}\text{C}$, Herzfrequenz $\leq 100/\text{min}$, spontane Atemfrequenz von $\leq 24/\text{min}$., systolischer Blutdruck $\geq 90 \text{ mmHg}$ ohne Infusion von Katecholaminen, ein mentaler Status wie vor der Erkrankung, die Fähigkeit normal zu essen, $\text{PaO}_2 \geq 60 \text{ mmHg}$ unter Raumluft, oder 90% Sättigung gemessen mit dem Pulsoximeter.

Das Durchschnittsalter lag bei 74 Jahren in der Prednisolon- und bei 73 Jahren in der Plazebo-Gruppe. Das CRP betrug zu Beginn 159 mg/l ($80,3\text{-}245 \text{ mg/l}$) bzw. 164 mg/l ($79,1\text{-}250 \text{ mg/l}$). Die antibiotische Therapie wurde nach den in der Schweiz geltenden Leitlinien für die ambulant erworbene Pneumonie durchgeführt. Die meisten Patienten erhielten deshalb Ampicillin/Clavulansäure oder Ceftriaxon i.v. Alle 12 h wurden von einer Studienschwester die Vitalparameter (s.o.) erhoben. Nach Entlassung aus dem Krankenhaus wurden die Patienten telefonisch befragt. Der letzte Kontakt erfolgte 30 Tage nach Einschluss, um sekundäre Endpunkte der Studie zu erfassen, wie z.B. neu aufgetretener Diabetes, Rezidiv der Pneumonie, Wiederaufnahme in ein Krankenhaus.

Die mediane Dauer bis zur stabilen klinischen Situation war in der Prednisolon-Gruppe kürzer als in der Plazebo-Gruppe (3,0 Tage; Interquartile-Range = IQR: 2,5-3,4 vs. 4,4 Tage; IQR: 4-5; Hazard-Ratio: 1,33; 95%-Konfidenzintervall = CI: 1,15-1,5; $p < 0,0001$). Die Zahl Pneumonie-assoziiertes Komplikationen bis zum Tag 30 unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant: $n = 11$ (3%) vs. 22 (6%); Odds ratio = OR: 0,49; CI: 0,23-1,02; $p = 0,056$. In der Prednisolon-Gruppe mussten während des Krankenhausaufenthalts häufiger Hyperglykämien mit Insulin behandelt werden als in der Plazebo-Gruppe: $n = 76$ (19%) vs. $n = 43$ (11%); OR: 1,96; CI: 1,31-2,93; $p = 0,0010$. Die Gesamtletalität (direkt Pneumonie-assoziiert und durch Komplikationen bedingt) betrug in der Prednisolon-Gruppe 1% ($n = 5$) und in der Plazebo-Gruppe 2% ($n = 7$).

Bei der Interpretation der Studienergebnisse sind mehrere Punkte zu berücksichtigen: 1. Es wurden nur Patienten untersucht, die ins Krankenhaus eingewiesen worden waren. Die Ergebnisse können also nicht auf ambulant behandelte Patienten mit Pneumonie übertragen werden. 2. Die Studie war nicht für Aussagen zur Letalität „gepowert“, d.h. die Ergebnisse sind in dieser Hinsicht nicht

robust. 3. Der primäre Endpunkt (stabile klinische Situation) war aus mehreren klinischen Parametern mit sehr unterschiedlicher Bedeutung kombiniert. 4. Durch die Behandlung der Prednisolon-induzierten Hyperglykämie war möglicherweise bei einigen Patienten dieser Gruppe die Verblindung nicht mehr gegeben.

Fazit: Bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie unterschiedlichen Schweregrads, die im Krankenhaus behandelt wurden, verkürzte Prednisolon (50 mg/d) für sieben Tage – zusätzlich zur antibiotischen Therapie – die Zeit bis zur klinischen Stabilisierung von 4,4 auf 3 Tage. Komplikationen waren nicht häufiger. Eine allgemeine Empfehlung zur zusätzlichen Behandlung mit Prednisolon kann jedoch aus dieser Studie nicht abgeleitet werden. Möglicherweise profitieren Patienten mit speziellen Erregern oder in unterschiedlichen Risiko-Klassen bei Pneumonie (PSI). Dies müsste aber in weiteren Studien untersucht werden.

Literatur

1. World Health Organization. The top 10 causes of death. Geneva 2015.
2. Dellinger, R.P., et al.: Intensive Care Med. 2013, **39**, 165.
3. Pareja, J.G., et al.: Chest 1998, **113**, 1215. Vgl. AMB 1999, **33**, 47a.
4. Wagner, H.N., et al.: Bull. Johns Hopkins Hosp. 1956, **98**, 197.
5. Siempos, I.I., et al.: J. Antimicrob. Chemother. 2008, **62**, 661.
6. Nie, W., et al.: PloS One 2012, **7**, e47926.
7. Blum, C.A., et al. Lancet 2015 in press
<http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2814%2962447-8/>
8. Fine, M.J., et al.: N. Engl. J. Med. 1997, **336**, 243.
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199701233360402>
9. <http://pda.ahrq.gov/clinic/psi/psicalc.asp>