

Betalaktam-Monotherapie bei hospitalisierten Patienten nicht unterlegen in der Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie

Frage:

Ist eine empirische Antibiotikatherapie mittels Betalaktam-Monotherapie in der Behandlung von ambulant erworbener Pneumonie (community-acquired pneumonia, CAP) einer Betalaktam-Makrolid-Kombinationstherapie oder einer Fluorchinolon-Therapie ebenbürtig?

Hintergrund:

Die aktuellen Guidelines empfehlen, abhängig vom Schweregrad der CAP, eine Betalaktam-Monotherapie (bei milder CAP, Alternative: Makrolide), eine Betalaktam-Makrolid-Kombinationstherapie oder eine Ceftriaxon-Makrolid-Kombinationstherapie (bei moderater und schwerer CAP). Als Alternative werden auf allen drei Stufen jeweils Fluorchinolone empfohlen. Die Empfehlungen bezüglich einer Betalaktam-Makrolid-Kombinationstherapie basieren auf Beobachtungsstudien. Bisher konnte keine Überlegenheit dieser Kombination gegenüber einer Betalaktam-Monotherapie gezeigt werden. Ein Cochrane Review kam 2012 zum Schluss, dass eine empirische Therapie mit Fluorchinolon (zur Abdeckung auch atypischer Erreger) bezüglich Überleben und klinischer Wirksamkeit nicht besser abschnitt als eine Betalaktam-Monotherapie. In diese Studie wird die Nichtunterlegenheit einer Betalaktam-Monotherapie versus Betalaktam-Makrolid-Kombinationstherapie oder einer Fluorchinolon-Therapie überprüft.

Einschlusskriterien:

- Patienten über 18 Jahre mit klinischem Verdacht auf CAP, welche eine Antibiotikatherapie und Hospitalisation (keine Intensivstation-Patienten) benötigten

Ausschlusskriterien:

- Patienten mit Mukoviszidose

Studiendesign und Methode:

Cluster-randomisierte Studie, cross-over Design. Nichtunterlegenheitsstudie.

Studienort:

7 verschiedene Spitäler in den Niederlanden

Interventionen:

- Sequentiell wurden jeweils 4 Monate nur Betalaktam-Monotherapie (B), Betalaktam-Makrolid-Kombinationstherapie (BM) oder Fluorchinolon (F) als bevorzugte empirische Therapie angewendet. Im Verlauf war eine Anpassung der Antibiotikatherapie möglich (z.B. wegen Nebenwirkungen oder bei Änderung wegen eines nachgewiesenen Erregers).

Outcome:

Primärer Outcome

- Mortalität 90 Tage nach Spitaleintritt
- Als untere Grenze der Nichtunterlegenheit wurde -3% festgelegt. D.h. falls die B-Gruppe bezüglich des primären Outcomes um bis zu 3% schlechter abschneidet, wird dies als ebenbürtiges Therapieregime beurteilt.

Sekundäre Outcomes

- Zeitspanne, bis auf eine orale Antibiotikatherapie umgestellt worden ist
- Hospitalisationsdauer
- Komplikationen während des Spitalaufenthaltes.

Resultat:

- 2283 Patienten konnten in die Studie eingeschlossen werden. Medianalter: 70.
- Die Baseline-Charakteristika waren in allen 3 Gruppen ähnlich, ebenso Blut-/Sputum-Kulturen sowie Urin-Antigen-Resultate (*S.pneumoniae* und *L.pneumophila*). *S.pneumoniae* war der häufigste Erreger (15.9%), gefolgt von *Haemophilus influenzae* (6.8%) und atypischen Pathogenen (2.1%). Die Resistenz gegenüber der installierten empirischen Therapie war am höchsten in B.
- Der primäre Outcome (Mortalität 90 Tage nach Spitaleintritt) war in allen 3 Gruppen ähnlich: 9% in B, 11.1% in BM, 8.8% in F. In der Intention-to-treat-Analyse war das Sterberisiko in BM um 1.9% höher und in F um 0.6% tiefer als in B.
- Die mittlere Dauer intravenöser Therapie war 3 Tage in F, 4 Tage in den anderen Gruppen. Die mittlere Hospitalisationsdauer betrug in allen 3 Gruppen 6 Tage. Bezüglich Komplikationen gab es keine Unterschiede.

Kommentar:

- In dieser Patientengruppe (hospitalisierte Patienten, Medianalter 70) führt der Gebrauch einer initialen empirischen Breitspektrum-Antibiotikatherapie nicht zu einem besseren Outcome wie die Betalaktam-Monotherapie. In letzterer Gruppe konnte der Anteil an Antibiotika, die zur Behandlung atypischer Pneumonien eingesetzt werden, markant gesenkt werden (um 67% verglichen mit BM und 69% verglichen mit F). In Anbetracht der Befürchtungen, dass die Makrolid- und Fluorchinolon-Resistenzen zunehmen, sowie deren kardiovaskulären Nebenwirkungen, ist dies relevant.
- Interessant: Obwohl die Antibiotikaresistenz in der Betalaktam-Monotherapie-Gruppe (noch!?) am höchsten war (die Antibiotikatherapie wurde in diesen Fällen jeweils resistenzgerecht angepasst), führte dies nicht zu einem schlechteren Outcome. Die Autoren führten dies einerseits auf den erfolgten, richtigen Antibiotika-Wechsel zurück oder, dass der nachgewiesene resistente Keim nicht der Erreger war, der zur CAP führte.
- Durch das cross-over Design mussten alle 7 Spitäler die 3 Therapie-Strategien zu nicht zeitgleich zwischen 2011 und 2013 jeweils zweimal (d.h. insgesamt 6 Rotationen à 4 Monaten pro Spital) durchführen, dies vermindert (externe) Störfaktoren.

Literatur:

Postma D et al. Antibiotic Treatment Strategies for Community-Acquired Pneumonia in Adults. *N Engl J Med* 2015;1312-23.

Verfasser:

Susann Hasler