

Mittelschwere ambulant erworbene Pneumonie: Verkürzung der antibiotischen Therapie möglich

Pneumonien sind eine sehr häufige Indikation für eine antibiotische Therapie. Die ambulant erworbene Pneumonie (CAP; „community acquired pneumonia“) ist weltweit eine der am häufigsten tödlich verlaufenden Infektionserkrankungen (1). Aktuelle Zahlen der Versorgungsforschung aus Deutschland zeigen auf der Basis von Krankenkassendaten eine Inzidenz von 9,7 Fällen pro 1.000 Personenjahre, was einer Gesamtzahl von mehr als 660.000 Patienten pro Jahr entspricht (2). Die Inzidenz der CAP ist bei Personen ≥ 65 Jahren deutlich höher (3-5). Anhand der sog. CRB-65-Kriterien (C = Konfusion = Bewusstseinstörung), R = Atemfrequenz ≥ 30 /Min., B = Blutdruck diastolisch ≤ 60 mm Hg, systolisch ≥ 90 mm Hg, 65 = Alter ≥ 65) kann das Letalitätsrisiko bei CAP abgeschätzt und die Indikation für eine stationäre Aufnahme einfacher gestellt werden (6).

Die initiale kalkulierte Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie erfolgt entsprechend einer Risikostratifizierung in 3 Klassen:

1. Leichte Pneumonie: CRB-65 = 0; O_2 -Sättigung $\geq 90\%$, keine dekompensierte Komorbidität;
2. Mittelschwere Pneumonie: weder leicht noch schwer;
3. Schwere Pneumonie: akute respiratorische Insuffizienz und/oder schwere Sepsis bzw. septischer Schock und/oder dekompensierte Komorbidität.

Patienten mit mittelschwerer CAP sollten stationär behandelt werden (7), in der Regel mit einem Beta-Laktam-Antibiotikum für 5-7 Tage (7, 8). In europäischen Leitlinien wird eine Behandlungsdauer von 8 Tagen empfohlen (9).

Eine kürzere Behandlungsdauer reduziert die Häufigkeit von Nebenwirkungen und das Auftreten bakterieller Resistenzen (10, 11). Daher wurde nun eine Studie durchgeführt, die der Frage nachgegangen ist, ob die antibiotische Therapie bei mittelschwerer CAP auf 3 Tage verkürzt werden kann (12). Die Studie wurde vom französischen Gesundheitsministerium finanziert.

Studiendesign: Diese doppelblinde, randomisierte, plazebokontrollierte Nicht-Unterlegenheitsstudie wurde in 16 Zentren in Frankreich durchgeführt. In die Studie wurden Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit mittelschwerer CAP eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte 1:1 in zwei Gruppen. Alle Patienten erhielten oral zunächst 1 g Amoxicillin plus 125 mg Clavulansäure dreimal am Tag für 3 Tage, und ab dem 4.-8. Tag eine Gruppe Plazebo, eine andere weiter die antibiotische Therapie. Der primäre

Endpunkt war die Heilung 15 Tage nach Beginn der Therapie, definiert durch Fieberfreiheit, Verschwinden der respiratorischen Symptome und das Fehlen der Notwendigkeit einer weiteren antibiotischen Therapie. Als Nicht-Unterlegenheits-Grenze wurden 10 Prozentpunkte festgelegt. Die Auswertung erfolgte nach „intention to treat (ITT)“ und nach „per protocol“.

Ergebnisse: Zwischen Dezember 2013 und Februar 2018 wurden insgesamt 706 Patienten eingeschlossen. Nach 3 Tagen der Beta-Lactam-Therapie konnten 310 randomisiert werden, wobei ab diesem Zeitpunkt 157 ein Plazebo und 153 weiter das Antibiotikum erhielten. Sieben Patienten widerriefen ihre Einwilligung bevor sie eine Therapie erhalten hatten: 5 aus der Plazebo-Gruppe und 2 aus der Antibiotikum-Gruppe. In der nach ITT ausgewerteten Gruppe waren die Patienten im Median 73 Jahre alt (IQR: 57,0-84,0), und 123 (41%) waren Frauen.

Am Tag 15 waren 117 (77%) von 152 Patienten aus der Plazebo-Gruppe und 102 (68%) von 151 Patienten aus der Antibiotikum-Gruppe geheilt. Es ergab sich eine Differenz zwischen den Gruppen von 9,42% (95%-Konfidenzintervall = CI: -0,38 bis 20,04), was der prädefinierten Nicht-Unterlegenheit entspricht. Bei der „per protocol“-Auswertung waren 113 (78%) von 145 Patienten in der Plazebo-Gruppe und 100 (68%) von 146 Patienten in der Antibiotikum-Gruppe am Tag 15 geheilt. Die Auswertung ergab eine Differenz von 9,44% (CI: -0,15 bis 20,34), was ebenfalls der Nicht-Unterlegenheit entspricht.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen war in beiden Gruppen ähnlich: 22 (14%) von 152 in der Plazebo-Gruppe und 29 (19%) von 151 in der Antibiotikum-Gruppe. Meist handelte es sich um intestinale Beschwerden, die von 17 (11%) Patienten in der Plazebo- und von 28 (19%) in der Antibiotikum-Gruppe berichtet wurden. Am Tag 30 nach Studienbeginn waren 3 (2%) Patienten in der Plazebo- und 2 (1%) in der Antibiotikum-Gruppe gestorben. Die Todesursachen in der Plazebo-Gruppe waren kardiogener Schock, *Staphylokokkus aureus*-Bakteriämie und Herz-Nieren-Versagen. In der Antibiotikum-Gruppe war die Todesursache je ein Rezidiv der Pneumonie mit Lungenödem.

Diese Studie zeigt, dass bei unkomplizierter CAP eine Verkürzung der antibiotischen Therapie ohne Nachteile möglich ist. In einem Kommentar zur Studie im selben Heft des Lancet wird berichtet, dass in den USA trotz der Empfehlung, bei unkomplizierter CAP die Therapie auf 5 Tage zu beschränken, eine kürzliche Auswertung von 150.000 Patienten dort eine mediane Therapiedauer bei 9,5 Tagen ergab (13). Die Empfehlung zur kürzeren Dauer der antibiotischen Therapie gilt nicht für CAP mit Komplikationen, z.B. Pleuraerguss, Empyem oder Abszess.

Fazit: Bei Patienten mit mittelschwerer ambulant erworbener Pneumonie, die nach 3 Tagen Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure klinisch gebessert und stabil sind, ist eine Beendigung der antibiotischen Therapie einer Fortführung für weitere 5 Tage nicht unterlegen. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine niederländische Studie bereits 2006 bei Patienten mit milder bis mittelschwerer ambulant erworbener Pneumonie nach 3 Tagen i.v. Behandlung mit Amoxicillin (14). Die in der Leitlinie empfohlenen 5-7 Tage antibiotische Behandlung sollten also hinterfragt werden.

Redaktionsschluss: 6.4.2021

Literatur

1. Murray, C.J.L., und Lopez, A.D.: N. Engl. J. Med. 2013, **369**, 448. [Link zur Quelle](#)
2. Kolditz, M.; und Ewig, S.: Dtsch. Arztebl. Int. 2017, **114**, 838. [Link zur Quelle](#)
3. Troeger, C., et al.: Lancet Infect. Dis. 2017, **17**, 1133. [Link zur Quelle](#)
4. Mandell, L.A., et al.: Clin. Infect. Dis. 2007, **44 Suppl. 2**, S27. [Link zur Quelle](#)
5. Jain, S., et al. (CDC EPIC = Centers for Disease Control and prevention Etiology of Pneumonia In the Community): N. Engl. J. Med. 2015, **373**, 415. [Link zur Quelle](#)
6. Bauer, T.T., et al. (CAPNETZ = German competence network for Community-Acquired Pneumonia): J. Intern. Med. 2006, **260**, 93. [Link zur Quelle](#)
7. Ewig, S., et al.: Pneumologie 2016, **70**, 151. [Link zur Quelle](#)
8. 020-L020l_S3_ ambulant_erworbene_Pneumonie_ Behandlung_Praevention_ 2016-02-2.pdf (awmf.org) [Link zur Quelle](#)
9. Woodhead, M., et al.: Clin. Microbiol. Infect. 2011, **17 Suppl. 6**, 1. [Link zur Quelle](#)
10. Spellberg, B.: JAMA Intern. Med. 2016, **176**, 1254. [Link zur Quelle](#)
11. Guillemot, D., et al.: JAMA 1998, **279**, 365. [Link zur Quelle](#)
12. Dinh, A., et al. (PTC = Pneumonia short treatment): Lancet 2021, **397**, 1195. [Link zur Quelle](#)
13. Niedermann, M.S., und Mandell, L.A.: Lancet 2021, **397**, 1160. [Link zur Quelle](#)
14. el Moussaoui, R., et al.: BMJ 2006, **332**, 1355. [Link zur Quelle](#) Vgl. AMB 2006, **40**, 68b. [Link zur Quelle](#)