

## Hot Topic

## Kortison als Therapieoption bei Pneumonien?

**Hintergrund** Die Todesursachen von Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie (CAP) sind vielfältig. Eine wichtige Ursache ist die überschießende inflammatorische Reaktion auf die mikrobiellen Antigene mit der Folge eines akuten respiratorischen Versagens bzw. einer schweren Sepsis bis hin zum septischen Schock. Kortison könnte hier als Immunsuppressivum eine wichtige Rolle in der adjunktiven Therapie spielen. Bisherige Studien hatten widersprüchliche Ergebnisse erbracht. Zwei internationale Studien haben nun die Wirkung des Kortisons näher untersucht.

**Ergebnisse** In der Studie von C. A. Blum et al. aus der Schweiz erhielten 785 CAP-Patienten zusätzlich zur Standardtherapie 50 mg Prednison über 7 Tage oder Placebo. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zur klinischen Stabilisierung (definiert als stabile Vitalparameter für mind. 24 h). Die media-

ne Zeit bis zur klinischen Stabilisierung betrug 3 vs. 4,4 Tage (HR 1,33, 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,15–1,5,  $p < 0,0001$ ). Pneumonie-assoziierte Komplikationen traten in der Kortison-Gruppe seltener auf (3 vs. 6%), der Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant. In der Kortison-Gruppe kam es deutlich häufiger zu Hyperglykämien (19 vs. 11%,  $p = 0,001$ ). Ein Unterschied in der Letalität bestand nicht (4 vs. 3%).

In einer zweiten Studie aus Spanien erhielten 120 Patienten mit CAP und einer hohen inflammatorischen Reaktion, definiert als CRP  $> 15$  mg/dL für 5 Tage 2-mal täglich 0,5 mg/kg Methylprednisolon innerhalb von 36 h nach Krankenhausaufnahme oder Placebo. Primärer Endpunkt war das klinische Therapieversagen, zusammengesetzt aus 3 bzw. 5 Variablen (unterteilt in frühes Therapieversagen: Schock oder Beatmung

im Verlauf oder Tod binnen 72 h und spätes Therapieversagen: radiologische Progredienz, persistierendes respiratorisches Versagen, Schock oder Beatmung im Verlauf oder Tod nach 72–120 h). Ein Therapieversagen wurde bei 13 vs. 31% der Patienten beobachtet ( $p = 0,02$ ). Die Letalität war numerisch mit 10 vs. 15% geringer, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Eine Hyperglykämie entwickelte sich in 18 vs. 12% der Fälle ( $p = 0,34$ ).

### Literatur

- 1 Blum CA et al. Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62447-8
- 2 Torres A et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313: 677–686

### Kommentar

Beide Studiengruppen nehmen für sich in Anspruch, eine positive Studie vorzulegen, die die primären Endpunkte erreicht hat. Spricht dies nun für den Einsatz von Kortison bei Patienten mit CAP? Folgende Punkte sind hierbei kritisch zu beachten:

- ▶ Endpunkt Zeit bis zur klinischen Stabilisierung: Es fragt sich, ob bei einem Medikament wie Kortison in der Behandlung einer Erkrankung wie CAP ein anderer Endpunkt als die Reduktion der Letalität überhaupt Sinn macht. Welche klinische Relevanz hat die Verkürzung der Zeit bis zur klinischen Stabilisierung, wenn sich diese nicht in eine Reduktion der Morbidität und Letalität übersetzt? Doch weder die Zeit der antimikrobiellen Therapie noch die Hospitalisationszeit waren in den Studien unterschiedlich. Trotz PCT-gesteuerter Therapiedauer betrug diese in beiden Armen im Median 9 Tage (!) – abweichend von anderen Publikationen.
- ▶ Endpunkt Therapieversagen. Diese zusammengesetzte Variable erscheint sehr kritisch. Ein Unterschied im frühen Therapieversagen bestand in keiner der 3 Subvariablen; der signifikante Unterschied ergibt sich aus Unterschieden im späten Therapieversagen, vor allem aus

der radiologischen Progredienz sowie der Entwicklung eines septischen Schocks später als 72 h nach Aufnahme. Eine radiologische Progredienz reflektiert jedoch per se kein Therapieversagen, sondern nur zusammen mit klinischer Instabilität. Die späte Entwicklung eines septischen Schocks wiederum ist ein klinisch mehrdeutiges Ereignis, das nicht mehr ohne weiteres auf die CAP selbst zurückgeführt werden kann. Hier fehlen jedoch nähere Angaben der Autoren. Zudem übersetzt sich das Therapieversagen nicht in eine Reduktion der Morbidität oder Letalität. Auch die Zeit auf der Intensivstation (ICU) und die Hospitalisationszeit war in beiden Gruppen gleich.

- ▶ Patientenpopulationen: allein die Rationale des Kortisons (Suppression einer überschießenden inflammatorischen Reaktion) muss dazu führen, dass nur Patienten mit Kriterien eines erhöhten Schweregrades eingeschlossen werden. In der 1. Studie wurden jedoch nur 4,8% auf der ICU aufgenommen, die Letalität betrug 3,4%. Die 2. Studie war diesbezüglich fokussierter (75% ICU, Letalität 12,5%). Dennoch wiesen in beiden Studien knapp 50 bzw. 30% der

Fälle einen PSI-Score von I bis III auf, also eine CAP mit einem sehr geringen Letalitätsrisiko. Somit sind zu einem erheblichen Teil Patienten untersucht worden, die kaum einen klinisch signifikanten Endpunkt erreichen konnten.

- ▶ Die Hyperglykämierate war erwartungsgemäß in beiden Studien unter Kortisontherapie erhöht. Die klinische Bedeutung dieser unerwünschten Wirkung bleibt unklar. Sie sollte allerdings angesichts der Daten über die prognostische Bedeutung der Hyperglykämie (unabhängig davon, ob der Patient Diabetiker ist oder nicht) nicht vorschnell als irrelevant betrachtet werden.

**Zusammenfassung** Die spanische Studie weist eine erhebliche Ungereimtheit darin auf, dass in knapp 8 Jahren aus 3 großen Krankenhäusern gerade einmal 120 Patienten randomisiert werden konnten. Die Möglichkeit eines Selektionsbias ist erheblich. Zudem fällt auf, dass in dieser Studie Imbalancen im Ausmaß der inflammatorischen Reaktion zuungunsten der Placebo-Gruppe bestehen.

Prof. Santiago Ewig, Bochum