

«Gewöhnliche» Pneumonie: Betalaktamantibiotika genügend?

Eine Metaanalyse randomisierter Behandlungsstudien bei ausserhalb des Spitals erworbenen Pneumonien konnte für Betalaktame im Vergleich zu Antibiotika, die auch gegen atypische Erreger aktiv sind, keinen Therapie-nachteil finden.

BRITISH MEDICAL JOURNAL

Wie die Autoren einleitend festhalten, bleibt ihrer Ansicht nach die optimale Therapie bei der ausserhalb des Spitals erworbenen («community acquired») Pneumonie unklar. Haupthindernis einer besseren Definition der Behandlung ist die Schwierigkeit, in der Praxis zu bestimmen, welche Erreger in welchem Ausmass für die «gewöhnlichen» Pneumonien verantwortlich sind.

Streptococcus pneumoniae gilt mit rund der Hälfte der Fälle als wichtigster Erreger, daneben ist immer an die so genannt atypischen Pneumonieerursacher (Mycoplasma pneumoniae, Legionella spez. und Chlamydia pneumoniae) zu denken, die auf Betalaktame oder Sulfonamide nicht ansprechen. Wie wichtig diese Erreger sind, bleibt Anlass für wissenschaftliche Auseinandersetzungen, die sich in unterschiedlichen Richtlinien (etwa in den USA, in Grossbritannien oder in einzelnen europäischen Ländern) niederschlagen.

Die Autoren wollten mit ihrer Metaanalyse die Evidenz für den Wirksamkeitsvergleich zwischen Betalaktamantibiotika und den gegen atypische Erreger aktiven Fluorochinolonen oder Makroliden liefern.

Methodik

Sie erhielten aus den üblichen Quellen (Cochrane, Medline, Embase) die relevanten Studien bis Dezember 2003 und ergänzten diese durch weitere Suchen und Nachfragen bei Pharmafirmen um nichtpublizierte Therapievergleiche.

Einschluss fanden randomisierte, doppelblinde Monotherapie-studien, die Betalaktame beziehungsweise Makrolide oder

Merksätze

Eine Metaanalyse zur Therapie von ambulant erworbenen Pneumonien kommt zu folgenden (etlichen Richtlinien widersprechenden) Schlussfolgerungen:

- Es gibt keine Evidenz, dass gegen atypische Pathogene aktive Antibiotika den Verlauf in nicht schweren Fällen verbessern.
- Betalaktamantibiotika waren Makroliden oder Fluorochinolonen auch bei Pneumonien mit Mycoplasma pneumoniae oder Chlamydia pneumoniae nicht unterlegen.
- Betalaktame sollten in der Initialbehandlung der leichteren und mittelschweren Fälle die Antibiotika der Wahl sein.

Fluorochinolone bei radiologisch bestätigter «gewöhnlicher» Pneumonie verglichen. Primär erfasst wurden die Heilungs- oder Versagerraten in den einzelnen Studien.

Resultate

Die Autoren identifizierten 20 Studien, von denen 4 nicht publiziert waren. Für die Auswertung wurden 18 Studien mit 6749 Patientinnen und Patienten berücksichtigt. Die Studien setzen neun verschiedene Fluorochinolone, zwei Makrolide und ein Ketolid ein. Die antibiotische Therapie erfolgte in den allermeisten Fällen per os. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien führten dazu, dass generell jüngere Patienten mit besserem prognostischem Profil rekrutiert wurden als aus Beobachtungskohorten bei Pneumonie bekannt.

In der kombinierten Analyse ergab sich kein Hinweis für eine Überlegenheit von Makroliden respektive Fluorochinolonen gegenüber Betalaktamantibiotika (relatives Risiko [RR] 0,97, 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,87–1,07). Denselben Rückschluss erlaubt auch die separate Betrachtung von Makroliden (RR 0,81, 95%-KI 0,58–1,14) respektive Fluorochinolonen (RR 0,99, 95%-KI 0,88–1,11). Bei den 10 publizierten Studien mit Fluorochinolonen betrug das relative Risiko im Vergleich zu

Betalaktamantibiotika 0,90 (95 %-KI 0,77–1,04), bei den 4 nicht publizierten Fluorochinolon-Studien hingegen 1,15 (95 %-KI 0,96–1,37).

Zwischen den Vergleichstherapien ergab sich kein Unterschied bei der Gesamtmortalität (RR 1,15, 95 %-KI 0,84–1,71).

In einer Subgruppenanalyse sahen die Autoren keinen signifikanten Therapieunterschied bei Patienten mit durch *M. pneumoniae* (RR 0,60, 95 %-KI 0,31–1,17) oder *C. pneumoniae* (RR 2,32, 95 %-KI 0,67–8,03) verursachter Lungenentzündung. Demgegenüber war die Versagerrate von gegen atypische Erreger aktiven Antibiotika bei Patienten mit Legionellainfektion statistisch signifikant tiefer (RR 0,40, 95 %-KI 0,19–0,85).

Diskussion

«Die Daten unserer Metaanalyse unterstützen die Notwendigkeit von Antibiotika mit spezifischer Aktivität gegen atypische Erreger im initialen Management von Erwachsenen mit leichter bis mittelschwerer, ausserhalb des Spitals erworbener Pneumonie nicht», schreiben die neuseeländischen Autoren.

Als Stärke ihrer Untersuchung heben sie hervor, dass ausschliesslich randomisierte, prospektive Doppelblindstudien berücksichtigt wurden, die einen Bias vermieden.

Da vornehmlich leichter Erkrankte mit Antibiotika per os behandelt wurden, lassen sich keine Rückschlüsse auf schwere, ausserhalb des Spitals erworbene Pneumonien ziehen, die stationär (und im Allgemeinen mit intravenösen Antibiotika) therapiert werden müssen.

In den von ihnen gesammelten Studien fanden die Autoren 501 Patienten mit der Diagnose einer durch atypische Erreger verursachten Pneumonie. Basis der Diagnose war in aller Regel die Serologie, die an einer variablen Sensitivität und Spezifität leidet. Die Kausalität bleibt bei diesen Fällen also durchaus kontrovers, was unter anderem auch erklären könnte, dass sich die gegen atypische Erreger wirksamen Antibiotika nur bei Legio-

nellosen als klar überlegen erwiesen. Legionellen sind jedoch bei wenig schweren Pneumonien in der Alltagspraxis eine ungewöhnliche Ursache, weshalb ihre Abdeckung in der Initialbehandlung laut Mills und Koautoren nicht notwendig ist. «Gestützt auf die niedrigen Versagerquoten in beiden Behandlungsarmen und auf das Fehlen eines signifikanten Behandlungsunterschieds in den eingeschlossenen Studien vermuten wir, dass die Rolle von *M. pneumoniae* und *C. pneumoniae* bei ausserhalb des Spitals erworbener Pneumonie wohl überschätzt worden ist», schreiben die Autoren.

An der kompromisslosen Umsetzung in die Praxis scheinen sie jedoch selbst gewisse Zweifel zu haben. So gewannen sie ihre Ergebnisse aus Studien, die generell jüngere und weniger schwer erkrankte Pneumoniepatienten betrafen. Ihre Erkenntnisse widersprechen den Empfehlungen der American Thoracic Society (und auch schweizerischen Therapierichtlinien), stehen aber in Übereinstimmung mit denjenigen der British Thoracic Society, die *S. pneumoniae* als wichtigstes Ziel der initialen antibiotischen Therapie definiert. Geht man den Weg der Betalaktamantibiotika, wie es diese Metaanalyse nahelegt, müsse die Therapie allerdings bei Verschlechterung der Symptomatik oder fehlendem Ansprechen überprüft werden, warnen Mills und Koautoren. ■

Graham D. Mills (Respiratory and Infectious Diseases Department, Waikato Hospital, Hamilton, New Zealand) et al.: Effectiveness of betalactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia: meta-analysis. *BMJ* 2005; 330: 456–460.

Halid Bas

Interessenkonflikte: Die Autoren deklarieren Forschungsgelder sowie Unterstützung für Kongressreisen von mehreren grossen Pharmafirmen, die Antibiotika anbieten.