

## **Adjunct prednisone therapy for patients with community- acquired pneumonia: A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial**

Claudine A. Blum, Nicole Nigro, et al.  
Lancet. 2015 Jan 16

### **Einführung.**

Bei einer Pneumonie kommt es zum Lungenschaden durch die Freisetzung zirkulierender inflammatorischer Zytokine, daher mögliche Reduktion durch die anti-inflammatorischen Wirkung von Steroiden. Bislang kontroverse Datenlage zu dieser Thematik.

Zwei systematische Reviews und 3 Metaanalysen zeigen einen möglichen Benefit.

Bislang fehlen aber große randomisierte klinische Studien.

### **Methodik.**

Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Multicenter-Studie mit 800 Patienten an 7 Schweizer Spitälern vom 1.12.2009 bis 21.5.2014.

Einschlusskriterien: Alter > 18 Jahre, Hospitalisation mit einer community-acquired Pneumonie (neues Infiltrat im RxTx) und min. 1 weiteres Kriterium: Husten, Sputum, Dyspnoe, Fieber > 38,0 °C, Auskultationsbefund, Leukozytose

Ausschlusskriterien: IVDU, GI-Blutung innerhalb 3 Mten, bekannte Nebenniereninsuffizienz, chronische Steroid-Therapie, Schwangerschaft/Stillen, Immunsuppression (HIV < 350 CD4/µl, St.n. Solidorgantransplantation, Chemotherapie-induzierte Neutropenie), aktive Tbc, CF

Randomisierung: 50 mg Prednison/Tag für 7 Tage, vrs. Placebo (plus Antibiotika)

Bei Einschluss Nasenabstrich auf multiplex-Virus-PCR (Viollier)

Antibiotische Therapie gem. behandelndem Arzt

Vitalparameter alle 12 Stunden, Errechnung des PSI

Labor an Tag 1, 3, 5, 7 und bei Austritt, Blutzucker-Tagesprofil.

Telefonisches Interview am Tag 30

### **Outcome.**

- 1° Endpunkt: Zeit bis zur klinischen Stabilisierung (= stabile Vitalzeichen über 24 Stunden)
- 2° Endpunkt: Zeit bis Entlassung, Hospitalisationsdauer, erneute Hospitalisation/Pneumonie, Verlegung auf ICU, Mortalität, Dauer der (i.v.-) Antibiotikagabe, Pneumonie-assoziiert Komplikationen, Nebenwirkungen der Steroide, ggf. intensivmedizinische Parameter
- Hypothese: Steroide verkürzen die Zeit bis zur klinischen Stabilität ohne relevante Nebenwirkungen durch die Steroide.

### **Resultate.**

Einschluss von 785 Patienten (392 Prednison-; 393 Placebo-Gruppe), viele Komorbiditäten, die Hälfte PSI Klasse IV bis V ‚high-risk‘

Ausgeglichene Baseline-Charakteristika (→ Tbl. 1, p. 3)

Die mittlere Zeit bis zur klinischen Stabilität ist signifikant kürzer in der Prednison-Gruppe (HR 1.33). Keine Unterschiede in den Subgruppenanalysen bezgl. Alter, Komorbiditäten, PSI-Score, COPD, Laborparameter, positive Blutkulturen.

Mittlere Zeit bis zur Entlassung in der Prednison-Gruppe kürzer. Die Dauer der antibiotischen Therapie in beiden Gruppen gleich lang (jedoch i.v.-Therapiedauer kürzer in Prednison-Gruppe).

Kein Unterschied in der Gesamtmortalität, gleich viele Therapieversagen. (→ Tbl.2, p.3)

Gesamthafter Trend zu weniger Komplikationen in der Prednison-Gruppe, jedoch mehr Steroid-Nebenwirkungen: Hyperglykämie, Insulin notwendig. (→ Tbl. 3, p. 5)

Isolierte Keime: ca 12% *S. pneumoniae*, 2% *Legionellen*, 3% Influenza

75% mehr als ein Antibiotikum (häufigsten Amoxicillin/Clavulansäure und Ceftriaxon)

60% zusätzlich Clarithromycin (→ Appendix)

**Diskussion.**

Eine zusätzliche 7-tägige Therapie mit Prednison zur Immunmodulation bei Pneumonie zeigte

- Reduktion der Zeit bis zur klinischen Stabilität um 1.4 Tage
- Reduktion der Hospitalisationsdauer um einen Tag
- Reduktion der i.v.-Antibiotika-Therapiedauer um 1 Tag

- Weniger Pneumonie-assoziierte Komplikationen in der Prednison-Gruppe
- Mehr Steroid-induzierte Nebenwirkungen in der Prednison-Gruppe

Somit auch (sozio-)ökonomischer Benefit.

Der aus den bereits vorhandenen Daten vermutete Steroid-Benefit konnte bestätigt werden.

Vergleich mit der Literatur:

- Meijvis et al, 2011: 302 Pat, 4 mg Dexa/Tag: Reduktion der Hospitalisationsdauer um 1 Tag
- Fernandez et al, 2003: 31 Pat, Prednison: Reduktion der Hospitalisationsdauer um 4 Tage
- Snijders et al, 2010: 213 Pat, Prednison über 1 Wo: kein Benefit. Nach Ausschluss der IPS-Patienten aber auch hier eine Reduktion der Hospitalisationsdauer um einen Tag. Dies im Kontrast zu den aktuellen Guidelines!

Es kam nicht zum befürchteten Rebound der Inflammation nach Absetzen der Steroide (auch keine vermehrten Re-Hospitalisationen in der Prednison-Gruppe).

Die vermehrt auftretenden Hyperglykämien führten nicht zu einer Verschlechterung des Outcome, wahrscheinlich weil die Steroide nur über kurze Zeit gegeben wurden.

**Kritik.**

- + Bislang grösste randomisierte Placebo-kontrollierte Studie zu dieser Thematik
- + Einschluss aller Pneumonien, jeglichen Schweregrades (jedoch wenig schwere Fälle)
- + Steroid-Gabe per os einfacher (vorherige Studien mit Dexamethason i.v.)
  
- Hospitalisierte Patienten → Übertragung auf den ambulanten Sektor schwierig (aber kein Unterschied bzgl. Schweregrad der Pneumonie in dieser Studie)
- Zu wenig Power bzgl. Mortalität
- Primärer Endpunkt, ‚Zeit bis klinische Stabilität‘ limitiert, da verschiedene Parameter
- Entblindung durch Hyperglykämie möglich