Antibiotikatherapie bei Sepsis – immer maximal „breit“ behandeln?

F. M. Brunkhorst[1]

[1] Paul-Martini-Forschergruppe für Klinische Sepsisforschung, Zentrum für Klinische Studien (ZKS), Center of Sepsis Control and Care (CSCC); Klinik für Anaesthesiologie und Intensivtherapie; Universitätsklinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Hintergrund: Zur antimikrobiellen Therapie von Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock lagen bis vor kurzem keine Ergebnisse aus prospektiven randomisierten, kontrollierten Therapiestudien vor. Grund hierfür war, dass diese Patienten aufgrund der sepsisbedingt hohen Letalitätsraten in den Zulassungsstudien neuer antimikrobieller Substanzen bisher ausgeschlossen wurden. Unumstritten ist, dass eine frühzeitige und gezielte antimikrobielle Therapie, definiert als die Verwendung von mindestens einem Wirkstoff mit In-vitro-Aktivität gegen den isolierten Erreger, mit einer erniedrigten Sterblichkeit einhergeht. Der inkrementelle Nutzen einer Kombinationstherapie ist dabei umstritten. Die Rationale für eine Kombinationstherapie beruht auf den folgenden potenziell vorteilhaften Mechanismen: i) erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass der Erreger auf einen der Kombinationspartner sensibel ist; ii) potenzielle immunmodulatorische Wirkung des Kombinationspartners, und iii) additive oder sogar synergistische antimikrobielle Wirkung der Kombination (d. h. schnellere Abtötung der Erreger).

Retrospektive Daten: Kumar et al. [1] untersuchten in einer retrospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie auf Intensivstationen von 28 Krankenhäusern 4662 Patienten mit kulturpositivem bakteriellen septischen Schock, welche entweder eine Kombinations- oder eine Monotherapie erhalten hatten. Aus den Daten wurden insgesamt 1223 matched pairs gebildet. *E. coli* (30,5 vs. 31,6%), *Klebsiella spp.* (11,8 vs. 11,4%), *Streptococcus pneumoniae* (je 11,5%) und *Staphylococcus aureus* (11,4 vs. 10,5%) wurden am häufigsten nachgewiesen. In dieser Analyse zeigte eine antiinfektive Kombinationstherapie gegenüber einer Monotherapie deutliche Vorteile in der 28-Tage-Letalität (29 vs. 36%; OR: 0,77; 95%-CI: 0,67 – 0,88; p = 0,0002). Der Vorteil einer Kombinationstherapie war sowohl bei gram-positiven, als auch bei gram-negativen Bakterien nachzuweisen, jedoch nur bei solchen Patienten, die ein β-Laktamantibiotikum in Kombination mit einem Aminoglykosid, Fluorchinolon, Makrolid oder Clindamycin erhalten hatten. Die Kombinationstherapie war mit einer reduzierten Intensiv- (35 vs. 29%; OR: 0,75; 95%-CI: 0,63 – 0,92; p = 0,0006) und Krankenhaus-Letalität (54 vs. 46%; OR: 0,69; 95%-CI: 0,59 – 0,81; p < 0,0001) assoziiert. Die antiinfektive Kombinationstherapie war darüber hinaus mit einer höheren Rate an beatmungsfreien (10 vs. 17 d, p = 0,008) und katecholaminfreien Tagen (23 vs. 25 d, p = 0,007) bis zum Tag 30 der Intensivtherapie assoziiert.

Metaanalyse: In einer Metaanalyse unter Einschluss von 62 überwiegend observationellen Studien wurde die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie bei Patienten mit Sepsis, schwerer Sepsis oder septischem Schock untersucht [2]. Die gepoolten Daten zeigten über alle Patienten (n = 8504) keinen Vorteil einer initialen Kombinationstherapie auf (OR: 0,86; 95%-CI: 0,71 – 1,03; p = 0,094). Bei Niedrig-Risiko-Patienten war sogar ein erhöhtes Risiko zu versterben nachweisbar. Jedoch zeigte die Analyse einen deutlichen Vorteil für eine Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie, wenn das Risiko zu versterben mehr als 25% betrug (OR 0,54; 95%-CI: 0,45 – 0,66; p < 0,001). Insbesondere Patienten mit septischem Schock profitierten von einer Kombinationstherapie (OR: 0,49; 95%-CI: 0,35 – 0,70; p < 0,0001).

MAXSEP-Studie: Ziel der MAXSEP-Studie [3] war, den Einfluss einer Kombination aus Meropenem und Moxifloxacin (1 × 400 mg) im Vergleich zu einer Monotherapie mit 3 × 1 g Meropenem auf die Organfunktion von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock zu prüfen. Eine Therapiedauer von 7 bis maximal 14 Tagen wurde empfohlen. Die Organfunktion wurde mittels des SOFA (= Sequential Organ Failure Assessment)-Score bewertet. Primäres Ziel der Studie war der mittlere SOFA-Score über die Dauer des Intensivaufenthaltes, maximal jedoch über 14 Tage. Die wichtigsten sekundären Ziele waren die 28-Tage- und 90-Tage-Letalität.

Insgesamt wurden im Zeitraum vom 16. Oktober 2007 bis zum 23. März 2010 600 Patienten eingeschlossen. 551 Patienten – 392 mit septischem Schock, 159 mit schwerer Sepsis – waren für die Wirksamkeitsanalyse auswertbar. Die häufigsten zugrundeliegenden Infektionen waren Pneumonien und intraabdominelle Infektionen. Bei 183 Patienten (33%) waren die vor Therapie entnommenen Blutkulturen positiv, mit *E. coli* und *Staph. aureus* als häufigste Erreger. Pneumokokken wurden nur aus 2,2% der Blutkulturen isoliert, *Pseudomonas species* mit 1,6% noch seltener. Die Therapie wurde in beiden Gruppen innerhalb von 0,8 h bzw. 0,7 h nach Studieneinschluss begonnen. Die Behandlungsdauer betrug im Mittel 8 Tage. Hinsichtlich des primären Ziels – mittlerer SOFA-Score – gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen (8,3 vs. 7,9 Punkte; p = 0,36). Auch die 28- und die 90-Tage-Letalität unterschieden sich nicht (23,9% vs. 21,9%; p = 0.58 und 35,3% vs. 32,1%; p = 0,43). Die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation bzw. im Krankenhaus, die klinischen und mikrobiologischen Erfolgsraten, die Zahl beatmungs-, dialyse- und antibiotikafreier Tage sowie die Rate unerwünschter Ereignisse waren in beiden Gruppen vergleichbar.

Die Ergebnisse der MAXSEP-Studie zeigen, dass bei kritisch kranken Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock, die ein geringes Risiko für Infektionen mit resistenten gram-negativen Erregern (inkl. Nonfermenter wie *Pseudomonas aeruginosa*) haben, eine kalkulierte Monotherapie mit Meropenem mit einem ähnlichen Outcome assoziiert ist wie eine Kombinationstherapie aus Moxifloxacin und Meropenem. Dieses Ergebnis entspricht den Daten von Kumar et al., die aufzeigen, dass die Kombination eines Carbapenems mit einem Fluorchinolon oder Aminoglykosid das Outcome nicht verbessert.

Es ist jedoch nicht auszuschliessen, dass eine Kombinationstherapie mit Moxifloxacin bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und septischem Schock, bzw. in einem Setting mit hohen Resistenzraten bei gram-negativen Erregern

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

oder bei Einsatz eines weniger breiten β-Laktamantibiotikums einer Monotherapie überlegen sein.

Interessenkonflikte: Die MAXSEP-Studie wurde mit unrestricted grants der Fa. Bayer HealthCare Deutschland unterstützt. Der Autor erhielt Honorare für Vortragstätigkeit Fa. Bayer HealthCare Deutschland.

Literatur

1 *Kumar A, Zarychanski R, Light B et al.* Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. Crit Care Med 2010; 38: 1773 – 1785

2 *Kumar A, Safdar N, Kethireddy S et al.* A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. Crit Care Med 2010; 38: 1651 – 1664

3 *Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G et al.* German Study Group Competence Network Sepsis (SepNet). Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs. meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. JAMA 2012; 30: 2390 – 2399

Bibliografie

DOI http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1358030
Drug Res 2014; 64, Suppl. 1: S9–S10
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York ·
ISSN 2194-9379

Korrespondenzadresse

Frank M. Brunkhorst
Universitätsklinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Salvador-Allende-Platz 29
07747 Jena
frank.brunkhorst@med.uni-jena.de

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.