

# Antibiotika bei COPD-Exazerbationen

## MOSAIC-Studie vergleicht Moxifloxacin mit anderen Antibiotika

CHEST

In einer sorgfältigen Studie an Patienten mit akuter Exazerbation bei chronischer Bronchitis wurden die kurz- und langfristigen Behandlungserfolge eines neueren Fluorochinolons mit denjenigen antibiotischer Standardtherapien verglichen.

MOSAIC (Moxifloxacin Oral tablets to Standard oral antibiotic regimen given as first-line therapy in out-patients with Acute Infective exacerbations of Chronic bronchitis) wollte die Effektivität von oral verabreichtem Moxifloxacin (Avalox®) mit derjenigen von Standardantibiotika bei akuten Exazerbationen von chronischer Bronchitis in praxisnaher Form untersuchen. Das Fluorochinolon Moxifloxacin ist gegen häufige Erreger von respiratorischen Infekten inklusive penizillinresistente Pneumokokken wirksam. In Kurzzeitstudien ist die Wirksamkeit bei akuten Exazerbationen von chronischer Bronchitis gut belegt. Die MOSAIC-Studie suchte einigen Einwänden gegen bisherige Vergleichsstudien Rechnung zu tragen:

1. Die Wahl des Vergleichsantibiotikums (aus einer vorgegebenen Auswahl von drei Substanzen) blieb dem behandelnden Arzt überlassen; das doppelblinde

Design sorgte dabei für interne Validität.

2. Zunächst wurde der Gesundheitszustand vor der Exazerbation erfasst, was die Beurteilung der Rückkehr zum Ausgangswert nach der Behandlung erlaubte.
3. Der gleichzeitige Einsatz von Kortikosteroiden ging in die Stratifikation ein.
4. Es erfolgte ein Langzeit-Follow-up bis zu neun Monaten, das die Notwendigkeit zusätzlicher antibiotischer Therapie und das Intervall bis zu einer erneuten Exazerbation dokumentieren konnte.

### Methodik

MOSAIC war eine doppelblinde, randomisierte Multizenterstudie mit zwei parallelen Behandlungsarmen. Die ambulanten Teilnehmer waren mindestens 45 Jahre alt, litten an einer dokumentierten chronischen Bronchitis und wurden in die Studie aufgenommen, wenn sie Zigaretten geraucht (mind. 20 Packyears), im vorangegangenen Jahr mindestens zwei akute Exazerbationen durchgemacht und bei der Aufnahmeuntersuchung ein forciertes Einsekundenvolumen (FEV<sub>1</sub>) unter 85 Prozent hatten.

Der Studienplan sah vier Untersuchungen vor: bei Studienaufnahme, Randomisation, sieben bis zehn Tage nach Therapie sowie am Ende des Follow-ups, also entweder bei erneuter Exazerbation oder nach neun Monaten.

Als akute Exazerbation galt der Anthonisen-Typ 1 (Zunahme von Dyspnoe und Sputumvolumen plus eitriges Sputum), vom Studienarzt makroskopisch bestätigt. Bei der Randomisierungsvisite erfolgte auch eine mikrobiologische Untersuchung inklusive Kultur und Resistenzprüfung bei mikroskopisch positivem Sputum.

## Merkpunkte

- In einer randomisierten, doppelblinden Multizenterstudie war Moxifloxacin hinsichtlich der klinischen Erfolgsrate einer Standardtherapie (Amoxicillin oder Clarithromycin oder Cefuroxim) äquivalent.
- Eine Überlegenheit gegenüber der Standardtherapie ergab sich jedoch für die Parameter klinische Heilung, bakteriologische Eradikation, zusätzlicher Antibiotikabedarf und Langzeit-Outcome (Verlängerung des Intervalls bis zur nächsten Exazerbation).

Vor der Randomisierung wurden die Teilnehmenden nach Steroid-Gebrauch (keiner, inhaliert, systemisch, inhaliert und systemisch) stratifiziert.

Im Behandlungsarm 1 erhielten die Patienten täglich 1 x 400 mg Moxifloxacin für fünf Tage. Im Behandlungsarm 2 standen zur Auswahl: Amoxicillin (z.B. Clamoxyl®), 3 x 500 mg/Tag, Clarithromycin (Klacid®), 2 x 500 mg/Tag, oder Cefuroxim (Zinat®), 2 x 250 mg/Tag, jeweils für sieben Tage. Die Analyse erfolgte nach Intention-To-Treat (ITT), also alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis eines Studienmedikaments erhalten hatten, sowie Per-Protocoll (PP) für Patienten mit bestätigter akuter Exazerbation, die für mindestens drei Tage keine anderen systemischen Antibiotika erhalten hatten (bei klinischem Versagen) oder mindestens 80 Prozent der

## Antibiotika bei COPD-Exazerbationen

Studienmedikation eingenommen hatten (bei Heilung).

### Resultate

Insgesamt wurden 1935 Patienten (2/3 Männer) in 103 Zentren für die Studie in Betracht gezogen, 733 wurden randomisiert (354 zu Moxifloxacin, 376 zu einem der Vergleichsantibiotika). Beim Einsatz der Vergleichsantibiotika gab es je nach Land grosse Unterschiede, die die unterschiedlichen Präferenzen, auch im Hinblick auf klinisches Bild und lokale Resistenzlage, für Cephalosporine, Makrolide oder Breitspektrumpenizilline widerspiegeln. Die Teilnehmer in den beiden Behandlungsarmen waren gut vergleichbar. Bei 232 Patienten (31,8%) konnten 254 Organismen isoliert werden. Häufigste Erreger waren *Haemophilus influenzae* (41,8%) und *Streptococcus pneumoniae* (20,3%). *H. influenzae*, *Enterobacteriaceae* und *Pseudomonas*-Spezies waren unter Patienten mit massiver Obstruktion ( $FEV_1 < 50\%$ ) häufiger. Die Compliance war in beiden Behandlungsarmen sehr gut (Moxifloxacin 96,6%, andere 98,4%). Sieben bis zehn Tage nach Therapie waren die Raten für den klinischen Erfolg (Heilung plus Besserung) sowohl in der ITT wie in der PP-Analyse äquivalent. Moxifloxacin zeigte hinsichtlich klinischer Heilung mit einer Differenz von 7 bis 8 Prozent Überlegenheit gegenüber der Vergleichsgruppe mit Standardtherapie. Auch die Versagerrate (Patienten, die eine zusätzliche antibiotische Therapie benötigten) war in in der Moxifloxacin-Gruppe signifikant tiefer (ITT: 7,6% vs. 14,1%, PP: 8,8% vs. 14,8%). Unter den mikrobiologisch abgeklärten Patienten war die bakteriologische Erfolgsrate in der Moxifloxacin-Gruppe ebenfalls signifikant höher. Im Moxifloxacin-Behandlungsarm benötigten signifikant weniger Patienten eine zusätzliche antibiotische Therapie (PP: 9,5% vs. 15,1% [ $p = 0,045$ ], aber auch ITT [ $p = 0,006$ ]). Klinische Heilung wurde mit Moxifloxacin auch signifikant häufiger erreicht bei denjenigen Patienten, die keine Steroide einnahmen oder deren systemische Steroid-Behandlung keine Änderung erfuhr. In beiden Behandlungsarmen waren

die klinischen Erfolgs- und Heilungsraten für die Patienten mit der massivsten Obstruktion tiefer. Bei Patienten mit  $FEV_1 \geq 50$  Prozent erzielte Moxifloxacin signifikant bessere Heilungsraten als die antibiotische Standardtherapie ( $p < 0,03$ ).

Die Häufigkeit erneuter Exazerbationen während der Nachbeobachtungszeit war in beiden Behandlungsarmen praktisch gleich, hingegen war die Zeit bis zur nächsten Exazerbation unter Moxifloxacin (median 131,0, im Mittel 132,8 Tage) länger als unter der Standardtherapie (median 103,5, im Mittel 118,0 Tage,  $p = 0,03$ ).

Nebenwirkungen waren in beiden Behandlungsarmen ungefähr ähnlich häufig (Moxifloxacin: 7,1%, Vergleichsgruppe: 4,8%), wobei unter Moxifloxacin offenbar etwas häufiger vor allem Kopfweh und Diarrhö vorkamen. Die Abbruchraten wegen Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen gleich (1,1%).

### Diskussion

Die Autoren kommentieren die Ergebnisse so: «In allen prospektiv definierten Studienpopulationen waren – gemessen am klinischen Erfolg sieben bis zehn Tage nach Therapieende – fünf Tage Moxifloxacin mindestens so effektiv wie sieben Tage einer konventionellen antibiotischen Therapie.» Dieses Resultat sei mit früheren Vergleichsstudien für Moxifloxacin konsistent, habe für die klinische Praxis jedoch mehr Bedeutung, da es in einer Studienanordnung erreicht wurde, die den alltäglichen Behandlungsbedingungen sehr nahe komme. Ein signifikant höherer Anteil der mit Moxifloxacin behandelten Patienten erfuhr eine klinische Heilung (also eine völlige Rückkehr zum Zustand vor der akuten Exazerbation), was für die Patientenzufriedenheit wichtig ist.

Resistente *S. pneumoniae* kamen in den Kulturen kaum vor, hingegen war Moxifloxacin bei der Eradikation von *H. influenzae* erfolgreicher als die Vergleichstherapie. Dies dürfte zum signifikant geringeren Bedarf einer zusätzlichen antibiotischen Behandlung in der Moxifloxacin-Gruppe beigetragen haben.

Die Stratifikation nach Steroid-Einnahme

sollte einen möglichen Bias für den Behandlungsvergleich ausschliessen. Rückschlüsse auf die Wirksamkeit von Steroid-Behandlungen oder der Kombination von Antibiotika mit Steroiden lassen sich jedoch nicht ziehen, da der Steroid-Einsatz hier nicht randomisiert erfolgte.

Insgesamt, so die Autoren abschliessend, zeigte die Studie Äquivalenz für die klinische Erfolgsrate kurz nach Abschluss der Therapie, aber Überlegenheit für Parameter der kurz- und langfristigen Wirksamkeit wie Heilungs- und Eradikationsrate, Notwendigkeit zusätzlicher Antibiotika sowie Zeit bis zur nächsten Exazerbation. ●

*Robert Wilson (Royal Brompton Hospital, London/UK) et al.: Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. Chest 2004; 125: 953–964.*

**Halid Bas**

Interessenlage: Sponsor der Studie war die Bayer AG. Der Hauptautor hat von der Firma Vortragshonorare erhalten; ein Mitautor ist Mitarbeiter von Bayer Plc, UK.