

## Antibiotika und COPD-Exazerbation

# Das Schattendasein scheint nicht gerechtfertigt

**STOCKHOLM – Die Richtlinien zur COPD-Behandlung, beispielsweise die der British Thoracic Society, verwenden nur einen einzigen Absatz auf das Thema „Antibiotika zur Prävention oder Therapie akuter Exazerbationen der chronischen obstruktiven Lungenkrankheit (COPD)“. Das steht im auffallenden Gegensatz zu Kortikoiden und anderen Behandlungsoptionen – obwohl Antibiotika die Mortalität klar senken und eine geringe Number to treat haben.**

Zu Antibiotika bei akuten Exazerbationen der COPD sowie zur Prävention von Exazerbationen wurden am 17. Jahreskongress der European Respiratory Society neue Daten bekannt. Die bisherigen Studien liefern kein scharfes Bild zu den Unterschieden zwischen den Antibiotika, weil die Endpunkte in entsprechenden Studien zu ungenau oder zu wenig patientenrelevant definiert waren, argumentierte **Professor Dr. Sanjay Sethi**, State University of New York, an einem Satellitensymposium, zu dem Bayer Schering eingeladen hatte.

Eine Cochrane-Analyse zur Effizienz von Antibiotika und Steroiden bei akut exazerbierter COPD zeigt für Antibiotika geringere „numbers needed to treat“ (NNT) als für Steroide<sup>1,2</sup>: Die Mortalität wird durch Antibiotika um 77% gesenkt (NNT=8), durch Steroide um 15%. Das Risiko für Nebenwirkungen ist

gegenüber Placebo unter Antibiotika zwar knapp verdreifacht (Faktor 2,91, NNH=7), aber auch Steroide steigern das Nebenwirkungspotenzial um das 2,28-Fache (NNH=6), betonte Prof. Sethi.

### Wahl des Antibiotikums relevant

Um einen Erfolg zu erzielen, kommt es auf die Art des Antibiotikums an. Fluorchinolone schnitten bezüglich der bakteriologischen Eradikation in sechs von zehn Studien jeweils besser ab als die Vergleichssubstanz(en). Die klinischen Erfolgsraten dagegen unterschieden sich weniger deutlich. Deshalb wird die Frage nach dem am besten geeigneten Antibiotikum kontrovers diskutiert.

Professor Sethi monierte jedoch das bisher übliche Studiendesign: Eine auf Nicht-Unterlegenheit angelegte Studie kann Unterschiede nicht klar

herausarbeiten. Ein Endpunkt, der die Wirksamkeit erst nach drei Wochen bestimmt, verwässert manches Ergebnis: Wählt man einen so späten Nachuntersuchungszeitpunkt, wird ein rascher wirkendes Antibiotikum eher keinen Vorteil zeigen.

### Behandlungsziele

Aber eines der wichtigen Behandlungsziele (siehe Kasten) sollte gerade darin bestehen, die Beschwerden abzukürzen, betonte Prof. Sethi.

Neuere Studien haben ergebnisrelevanter Endpunkte definiert. Eine Studie verglich beispielsweise nach

#### Therapieziele bei akuter Exazerbation der COPD

- Rasches Beheben der Exazerbations-Beschwerden
- Wiedererlangen des Allgemeinzustandes vor Exazerbation
- Prävention eines Rückfalls und möglicher Komplikationen
- Verlängerung des exazerbationsfreien Intervalls
- Einfluss auf die entzündlichen Gewebeprozesse durch rasche Verminderung der Keimzahl bis hin zur Eradikation.

#### MOSAIC: Antibiotikum gezielt einsetzen

Bei Patienten mit einer COPD nach Schweregrad Anthonisen I (Dyspnoe, vermehrtes und purulentes Sputum) wurde fünf Tage mit Moxifloxacin oder sieben Tage mit einem Vergleichsantibiotikum behandelt und neun Monate nachbeobachtet.<sup>7</sup> Eine signifikant häufigere klinische Heilung wurde mit Moxifloxacin bei den Patienten erreicht, die eine zusätzliche kardiale Diagnose hatten, deren letzte Exazerbation weniger als sechs Monate zurück lag, die gleichzeitig Steroide anwendeten und deren FEV<sub>1</sub> unter 50% lag.

Ein klinisches Nichtansprechen bzw. ein rascher Rückfall war häufiger mit Randomisierung in die Vergleichsgruppe korreliert.

fünf Tagen den klinischen Erfolg unter Moxifloxacin, Clarithromycin und Amoxicillin-Clavulansäure.<sup>3</sup> Nach fünf Tagen war bei 70% der Patienten unter Moxifloxacin eine Verbesserung eingetreten, gegenüber 50% und weniger unter Clarithromycin oder Amoxicillin-Clavulansäure.

Auch die MOSAIC\*-Studie prüfte klinischen Erfolg und klinische Heilungsrate bereits eher früh, nach zehn Tagen.<sup>4</sup> Klinische Heilung war signifikant häufiger unter Moxifloxacin als unter der Vergleichsantibiose (klinischer Erfolg in 88% vs. 71%, klinische Heilung in 71% vs. 63%). Hier erzielte Moxifloxacin auch ein anderes Therapieziel deutlicher: das Eintreten des kombinierten Endpunktes „Therapieversagen, nächste Exazerbation oder Notwendigkeit für eine weitere antimikrobielle Behandlung“. Das exazerbationsfreie Intervall unter dem Fluorchinolon betrug 132,8 Tage gegenüber 118 Tage unter Standardtherapie.

### Frühe Keimreduktion klinisch relevant

Sehr hohe Ansprechraten bereits am 4. Behandlungstag von 92% (Fluorchinolon) und 89% (Makro-

lid) wurden in einer Studie gezeigt, die unterstreicht, wie wichtig die gezielte Stratifizierung der Antibiotika ist.<sup>5</sup> Die Ansprechraten sind hoch bei älteren Patienten mit häufigen Exazerbationen, Komorbiditäten und schwerer COPD.

Auch bakteriologische Endpunkte sind relevant: Prof. Sethi präsentierte am Kongress eine Arbeit hierzu.<sup>6</sup> Die frühe bakteriologische Eradikation in der Sputumkultur am Tag drei bis fünf der Antibiotikatherapie war hier sehr stark prädiktiv für ein günstiges klinisches Ergebnis. Die Daten entnahmen er acht kontrollierten Studien mit knapp 2500 Patienten.

Um den klinischen Nutzen bei Exazerbationen angemessen darzustellen, sollten Antibiotika-Studien also mehr als bisher die Dauer bis zur Symptombekämpfung und bis zur nächsten Exazerbation prüfen, aber auch die bakteriologische Eradikation exakt definieren und biologische Messparameter erfassen. Für Moxifloxacin liegen Studien mit Endpunkten vor, welche beispielsweise für die rasche Beschwerdelinderung einen Vorteil gegenüber Vergleichssubstanzen zeigen.

MOSAIC: Moxifloxacin Oral tablets compared to Standard oral antibiotic therapy in Acute Infectious exacerbations of Chronic bronchitis

## Welches Antibiotikum bei akuter Exazerbation?

# Ein spezieller Patient braucht ein spezielles Antibiotikum

**STOCKHOLM – Die meisten Guidelines für die COPD-Therapie raten bei einer bestimmten Befundkonstellation zu Antibiotika, bleiben hierbei aber allgemein. Professor Dr. Robert Wilson, Royal Brompton Hospital in London, findet es jedoch gerechtfertigt, dass man fallabhängig gezielt unter den Antibiotika wählt, wie es beispielsweise die kanadischen Richtlinien vorschlagen.**

Anthonisen<sup>1</sup> beschrieb die Kriterien, nach denen es sich richten sollte, ob ein Patient mit COPD-Exazerbation ein Antibiotikum erhält. Treten gesteigertes Sputumvolumen, purulentes Sputum und vermehrte Dyspnoe auf oder wenigstens zwei dieser drei Anzeichen, sollte man antibiotisch behandeln. Die meisten Richtlinien sind sich in

diesem Punkt einig, so Prof. Wilson, aber sie legen sich hinsichtlich der spezifischen Substanzgruppe nicht fest. Die kanadischen Richtlinien dagegen gehen davon aus, dass die Wahl durchaus relevant ist, dass man also für einen speziellen Patienten

ein spezielles Antibiotikum wählt (siehe Tabelle).

Auch weitergehende Analyse<sup>3</sup> der MOSAIC-Studie, die Prof. Wilson 2006 in *Lancet* publizierte, hatte gezeigt, dass die Wahl des Antibiotikums – hier Moxifloxacin gegenü-

ber Vergleichsantibiotika – mit einer höheren Rate an klinischer Heilung, klinischer Verbesserung und auch späterem Eintreffen eines Rückfalls bzw. geringerem Therapieversagen einherging, selbst bei der relativ homogenen untersuchten Studienpopulation. Zukünftig sollte man also nicht mehr einfach fragen, ob ein Antibiotikum zu geben sei, sondern auch welches die beste Wahl im Einzelfall ist. Hierzu wünschte sich der Referent die zukünftige Richtung für Studien.

#### Referenzen:

- <sup>1</sup> Anthonisen NR et al., Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196–204
- <sup>2</sup> Balter MS et al. Canadian guidelines for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis: Executive summary. *Can Resp J* 2003; 10 (05): 248–258
- <sup>3</sup> Wilson R, Jones P, Schaberg T et al., Antibiotic treatment and factors influencing short and long term outcomes of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax (England)*, Apr 2006, 61(4) p337–342

Kanadische Richtlinien bei COPD-Exazerbation		
Einfache akute Exazerbation (AE)	Komplizierte AE	Komplizierte AE mit Pseudomonas-Risiko
Jedes Alter	> 64 Jahre	chronische bronchiale Sepsis
< 4 Exazerbationen/Jahr	> 4 Exazerbationen/Jahr	chronische Steroidtherapie und > 4 Antibiotika-Zyklen/Jahr
Keine Komorbidität	ernste Komorbidität	
↓ FEV <sub>1</sub> >50 % Makrolide (Azithromycin, Clarithromycin) oder neues Cephalosporin, Doxycyclin	↓ FEV <sub>1</sub> <50 % Fluorchinolone (z.B. Moxifloxacin) oder Amoxicillin/Clavulansäure	↓ FEV <sub>1</sub> <35 % Fluorchinolone mit Antipseudomonas-Wirkung (Ciprofloxacin) nach Balter 2003 <sup>2</sup>

**Avalox® Moxifloxacin**  
**Packungen:** Tabl.: 400mg (5\*, 7\*, 10\*). **Indikationen:** Akute Sinusitis, akute Exazerbationen der chronischen Bronchitis, ambulant erworbene Pneumonie. **Dosierung:** Einmal täglich eine Tablette. Akute Exazerbation der chronischen Bronchitis 5 Tage, ambulant erworbene Pneumonie 10 Tage, akute Sinusitis 7 Tage. **Anwendungshinweis:** Die Tablette unzerkaut einnehmen. Die Einnahme kann unabhängig von der Nahrung erfolgen. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegen Moxifloxacin oder andere Chinolone, Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren, Sehnerkrankungen im Zusammenhang mit einer Chinolontherapie, Patienten mit angeborener oder erworbener QTc-Verlängerung, gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die das QTc-Intervall verlängern. **Vorsichtsmassnahmen:** Bei eingeschränkter Leberfunktion, bei eingeschränkter Nierenfunktion, bei Epileptikern und Patienten mit Vorschädigung des ZNS, bei Patienten mit Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel. **Unerwünschte Wirkungen:** Gastrointestinal: Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall. ZNS: Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit. Haut: Rash. **Interaktionen:** Eisen; Antacida, die Magnesium und Aluminium enthalten, Medikamente, die das QTc-Intervall verlängern. **Swissmedic-Liste A**, April 2003. Ausführliche Angaben siehe Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. Literatur auf Anfrage erhältlich. \*kassenzulässig

#### Referenzen:

- <sup>1</sup> Ram FS et al., Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, (2) pCD004403
- <sup>2</sup> Wood-Baker R et al., Systemic corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: an overview of Cochrane systematic reviews. *Respir Med* 2007; 101: 371–7
- <sup>3</sup> Miravittles M et al., Variables associated with recovery from acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005; 99: 955–65
- <sup>4</sup> Wilson R et al., Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2004; 125: 953–64
- <sup>5</sup> Amsden G et al., Efficacy and safety of Azithromycin vs Levofloxacin in the outpatient treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2003; 123: 772–777
- <sup>6</sup> Sethi S et al., Correlation between eradication of infecting organism on days 3 to 5 of antibiotic therapy and clinical cure in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB). 17. ERS Meeting, Stockholm Sept 2007, Poster E1367
- <sup>7</sup> Wilson R et al., The MOSAIC Study: Prognostic Subgroup Analyses of the Efficacy of Moxifloxacin (MXF) Compared to Standard Antibiotic Treatment (STD) in Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis (AECB). *Abstr Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Sep 14–17; 43: abstract no. L-1593.

#### IMPRESSUM

**Idee und Konzeption:** INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23, Postfach, 4002 Basel  
**Information:** Bayer (Schweiz) AG  
**Objektleitung:** Dr. med. Christine Mücke  
**Redaktion:** Dr. Ulrike Novotny, Winfried Powollik  
**Layout:** Patrik Brunner  
**Produktion:** Patrik Brunner  
 © Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages