

## **$\beta$ -Lactam Monotherapy vs $\beta$ -Lactam–Macrolide Combination Treatment in Moderately Severe Community-Acquired Pneumonia**

Nicolas Garin et al., JAMA Intern Med, 2014 Oct 6

---

### **Ausgangslage**

- Widersprüchliche Daten und kein Konsens über initiale Behandlung einer hospitalisationsbedürftigen community-acquired Pneumonie

### **Fragestellung der Studie**

Ist zur Behandlung einer hospitalisationsbedürftigen nicht-schweren community acquired Pneumonie eine  $\beta$ -Lactam Monotherapie einer dualen Therapie mit einem zusätzlichen Makrolid nach 7 Tagen nicht unterlegen?

### **Methoden**

- Open-label, multizentrische, non-inferiority, randomisierte Studie
  - 6 Zentren in CH: Genf, La-Chaux-de-Fonds, Lausanne, Fribourg, Sion, Triemli ZH
  - 580 Erwachsene Patienten während 4 Jahren (2009-2013)
  - Einschlusskriterien: über 18 Jahre, mind. 2 klinische Zeichen einer Pneumonie und neues Infiltrat im Thorax-Röntgen
  - Ausschlusskriterien: Schwere Immunsuppression, kürzliche Hospitalisation (< 14 Tage), Pflegeheim-Bewohner, vorgängige antibiotische Therapie, schwere Pneumonie (PSI-score: V, ATS: 1 major- oder 3 minor-Kriterien)
  - Patientencharakteristika: s. Table 1
  - Interventionsarme: s. Fig. 1
    - $\beta$ -Lactam Monotherapie: Amoxicillin-Clavulansäure (4 x 1.2 g iv/d) oder Cefuroxim iv. (3 x tgl. 1.5 g iv/d)
    - Kombinationstherapie: zusätzlich Clarythromycin 500 mg 2 x tgl. iv/po
  - Endpunkte:
    - Primary: „clinical stability“ an Tag 7 nach Beginn der Behandlung:
      - Herzfrequenz < 100/min, BD sys > 90 mmHg, Temp. < 38 °C, Atemfrequenz < 24/min, SaO<sub>2</sub> >90 % bei Raumluft
    - Secondary: 30- und 90-Tage Mortalität, ICU-Pflichtigkeit, Hospitalisations-dauer, Wiedereintritt, Pneumonie-Rezidiv, Einsatz weiterer Antibiotika, komplizierter, drainagebedürftiger Pleura-Erguss
  - Erfassung: tägliche klinische Untersuchung für 30 Tage oder bis Spitalaustritt, dann telefonische Rückfrage Tag 30 und 90 und Nachfrage beim Hausarzt
  - Labordiagnostik: 2x2 BK, Legionellen-Ag im Urin immer, Pneumokokken-Ag gemäss behandeltem Arzt, Sputum und Pleuraflüssigkeit gemäss Richtlinien, Rachenabstrich auf PCR *C. pneumoniae* und *M. pneumoniae* (ohne Weiterleitung an behandelten Arzt)
- Statistik:
    - Non-inferiority analysis mit vordefinierter Limite von 8 %
    - 280 Patienten pro Gruppe vorgesehen für eine power von 90 %
    - Kombi-Gruppe: Erwarteter Anteil von 16 % ohne „clinical stability“ am Tag 7
    - Intention-to-treat analysis ? (nicht explizit erwähnt)
    - Instabile Patienten bei Austritt wurden ab Tag 30 „zensuriert“

## Resultate

- Bei 180 Pat. (31 %) Nachweis eines Pathogens, 48 Bakteriämien (8.3 %)
- *S. pneumoniae* in 14.8 % in der Mono- vs. 15.6 % in der Kombitherapiegruppe
- Ca. 3 x mehr Legionellen in Mono- (4.1 %) als in Kombitherapiegruppe (1.4 %)
- Initiale antibiotische Therapie wurde in 39 Pat. (13.4 %) bei Monotherapie- und in 46 Pat. (15.9 %) in Kombitherapiegruppe geändert
- Primäre und sekundäre Endpunkte: s. Tabelle 2
  - Mit 13 % in der Monotherapiegruppe über der 90% oberen Confidence-Intervall-Limite wurde die vordefinierte non-inferiority-Limite von 8 % am Tag 7 überschritten: i.e. noninferiority nicht erreicht
  - Mit 33.6 % nicht stabilen Patienten in der Kombinationsgruppe deutlich mehr als die veranschlagte 16 %.
  - In der Monotherapiegruppe mehr Re-Hospitalisationen und deutlich mehr hospitalisationsbedürftige Pneumonie-Rezidive: 7 vs. 0
- Anteil nicht-stabiler Patienten über die Beobachtungszeit: s. Figure 2
- Subgruppen-Analyse: s. Tabelle 3
  - Trend in Richtung mehr schwerwiegende outcomes in Monotherapie-Gruppe: 2 Patienten mit *M.pneumoniae* verstorben
- Keine relevanten Unterschiede bzgl. Nebenwirkungen

## Diskussion gemäss Autoren

- Möglicherweise zu wenig statistische Power, um Signifikanz zu erreichen
- Trotz Zusatz eines Makrolids im Monotherapie-Arm bei positivem Legionellen-Ag im Urin blieb die Kombinationstherapie bei atypischen Erregern überlegen
  - ➔ durchschnittlich 47 Stunden bis Beginn des zusätzlichen Makrolids
  - ➔ 80 % Sensitivität des Legionellen-Ag-Tests, nur Serotyp 1
- Überlegenheit der Kombinationstherapie nicht allein auf atypische Erreger zurückzuführen -> Immunmodulatorischer Effekt des Makrolids?
- Stärken:
  - Repräsentative Bevölkerung, sehr gute Adhärenz und follow-up
  - Objektive outcome-Kriterien, Verblindung des finalen Assessments
- Schwächen:
  - Keine Verblindung und somit möglicherweise bias
  - Deutlich weniger klinische Stabilität als in vergleichbaren Studien: nach Ausschluss der persistent pflegebedürftigen Patienten jedoch vergleichbare Zahlen
  - Deutlich mehr Legionellen in Monotherapiegruppe

## Konklusion gemäss Autoren

- Bei Patienten mit schwererer Pneumonie (CURB-65  $\geq$  2 und PSI Cat IV) ist eine Kombinationstherapie vorzuziehen
- Suche nach Legionellen-Ag schützt bei einer Monotherapie nicht vor schlechterem outcome bei atypischen Erregern

## Weitere Diskussionspunkte

- Tag 7 als artifizieller Zeitpunkt zur Messung der non-inferiority: Wieso nicht über gesamten Zeitraum oder bei Abschluss der Behandlung gemessen?
- Gemäss CURB-65 auch Pat. bis zu 5 Punkten eingeschlossen, was einer schweren Pneumonie entspräche.
- Keine Information über Zeitpunkt und Kriterien für Wechsel auf perorale Therapie