



Respiratorische Infektionen

⇒ Antibiotika bei akuter Exazerbation der COPD ?

⇒ Ambulant erworbene Pneumonie und Infarkte

⇒ Azithromycin bei zystischer Fibrose

⇒ Fluorochinolon-Resistenz bei Pneumokokken



Antibiotika bei akuter Exazerbation der COPD ?

Antibiotika bei akuter Exazerbation der COPD ?

Hintergrund

- Die COPD ist definiert durch Zeichen der chronischen Bronchitis (Husten, Auswurf) einhergehend mit einer messbaren chronischen Obstruktion der kleinen Atemwege.
- Die Einteilung des Schweregrades erfolgt nach der **GOLD**-Konsensuskonferenz (*Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*).
- Nach Schätzungen der WHO wird die COPD 2020 global die 4. häufigste Todesursache sein.
- Akute Exazerbationen der COPD werden meist durch respiratorische Infektionen ausgelöst und gehen mit einer akuten Verschlechterung der Symptome (Husten, Sputumproduktion und -purulenz, Dyspnoe) einher. Im Unterschied zur Pneumonie lässt sich jedoch radiologisch kein Infiltrat nachweisen.
- Jede akute Exazerbation verschlechtert die Langzeitprognose des COPD-Patienten. Die Einteilung der Exazerbationen in Typ I bis III erfolgt nach Anthonissen.

Problem

- Da die meisten Exazerbationen durch Viren ausgelöst werden, ist der Stellenwert von Antibiotika bei der akuten Exazerbation umstritten. Werden Bakterien nachgewiesen, sind es meist Pneumokokken, *Hämophilus ssp.* und – bei schwerer COPD – Enterobakterien und *Pseudomonas*.
- Kleine, placebokontrollierte und ambulant durchgeführte Studien zeigten bislang keinen Vorteil für Antibiotika.

INFO: GOLD-Stadien der COPD

Stadium	Kriterien
0: Gefährdet	Chronischer Husten und Sputumproduktion Spirometrie der Lungenfunktion normal
I: Leichte COPD	Leichte Behinderung der Ventilation ($FEV_1/FVC < 70\%$ aber $FEV_1 \geq 80\%$ vom Sollwert) mit oder ohne chronische Symptome Betroffene sind sich häufig nicht bewusst, dass ihre Lungenfunktion nicht normal ist
II. Moderate COPD	Verschlechterung der Ventilation ($FEV_1/FVC < 70\%$ und $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ vom Sollwert) Fortschreiten der Symptome, Kurzatmigkeit nach körperlicher Anstrengung
III: Schwere COPD	Fortschreitende Ventilationsstörung ($FEV_1/FVC < 70\%$ und $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ vom Sollwert) Gesteigerte Kurzatmigkeit und wiederholte Exazerbationen, die die Lebensqualität des Patienten stark beeinflussen
IV: Sehr schwere COPD	Schwerste Ventilationsstörung ($FEV_1/FVC < 70\%$ und $FEV_1 < 30\%$ vom Sollwert) oder schwere chronische respiratorische Ausfälle Lebensqualität wird noch weiter eingeschränkt und Exazerbationen können lebensbedrohlich sein.

INFO: Einteilung der Exazerbationen nach Anthonissen

Die Exazerbation ist definiert als

Zunahme von

- ▶ Dyspnoe
- ▶ Sputummenge
- ▶ Sputumpurulenz

die über die täglichen Schwankungen hinausgeht, akut beginnt und eine Änderung der Medikation erfordert.

Einteilung nach Anthonissen

- Typ I: 3 Kriterien erfüllt
- Typ II: 2 Kriterien erfüllt
- Typ III: 1 Kriterium erfüllt

Antibiotika verlängern das exazerbationsfreie Intervall und reduzieren die Mortalität bei COPD

Design

- Holländische retrospektive Studie mit einer langen Nachbeobachtungszeit (Median 44,5 Monate)
- Vergleich Standardtherapie (orale Steroide) vs. Steroide + Antibiotika (ca. 60% Doxycyclin, 40% Amoxicillin/Clavulansäure)
- 842 ambulant behandelte COPD-Patienten mit ≥ 1 Exazerbation
 - ▶ davon 48% nur Steroide und 52% Steroide + Antibiotika

Ergebnisse (Exazerbationen)

- Kein Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich des Intervalls zwischen der 1. und 2. Exazerbation
- Verlängerung des Intervalls zwischen der 2. und 3. Exazerbation von 189 auf 258 Tage unter Steroid + Antibiotika ($p < 0,01$)
- Cox-Analyse: Antibiotika verringern signifikant das Risiko einer neuen Exazerbation (*Hazard Ratio* = 0,72; 95%-Konfidenzintervall: 0,62-0,83)
 - ▶ Dies gilt insbesondere in den ersten 3 Monaten nach Therapie.

Antibiotika verlängern das exazerbationsfreie Intervall und reduzieren die Mortalität bei COPD

Ergebnisse (Mortalität)

- Nach der 1. Exazerbation verstarben 40% der Patienten in der Steroid-Gruppe gegenüber 20% in der Steroid + Antibiotika-Gruppe
- Cox-Analyse: Signifikante Reduktion der Mortalität in der Steroid + Antibiotika-Gruppe (*Hazard Ratio*: 0,62; 95%-Konfidenzintervall: 0,45-0,87).

Kommentar

- Der fehlende Einfluss der Antibiotika auf das exazerbationsfreie Intervall nach der 1. Exazerbation erklärt sich durch den Einschluss von Patienten, die nur selten (hier: einmal) eine Exazerbation erleiden.
- Patienten mit >1 Exazerbationen und entsprechend hoher Mortalität schienen in dieser retrospektiven Studie von Antibiotika zu profitieren.
- Die Wahl des Antibiotikums hatte keinen Einfluss auf die Ergebnisse.
- Da es sich bei dieser Studie um eine retrospektive Registerauswertung handelt, ist die Validität der Ergebnisse trotz der hohen Patientenzahlen kritisch zu werten.

Faropenem bei akuter Exazerbation der chronischen Bronchitis

Hintergrund

- Faropenem Medoxomil ist ein neues orales Carbapenem mit entsprechendem Spektrum und einer Bioverfügbarkeit von 80%

Studiendesign

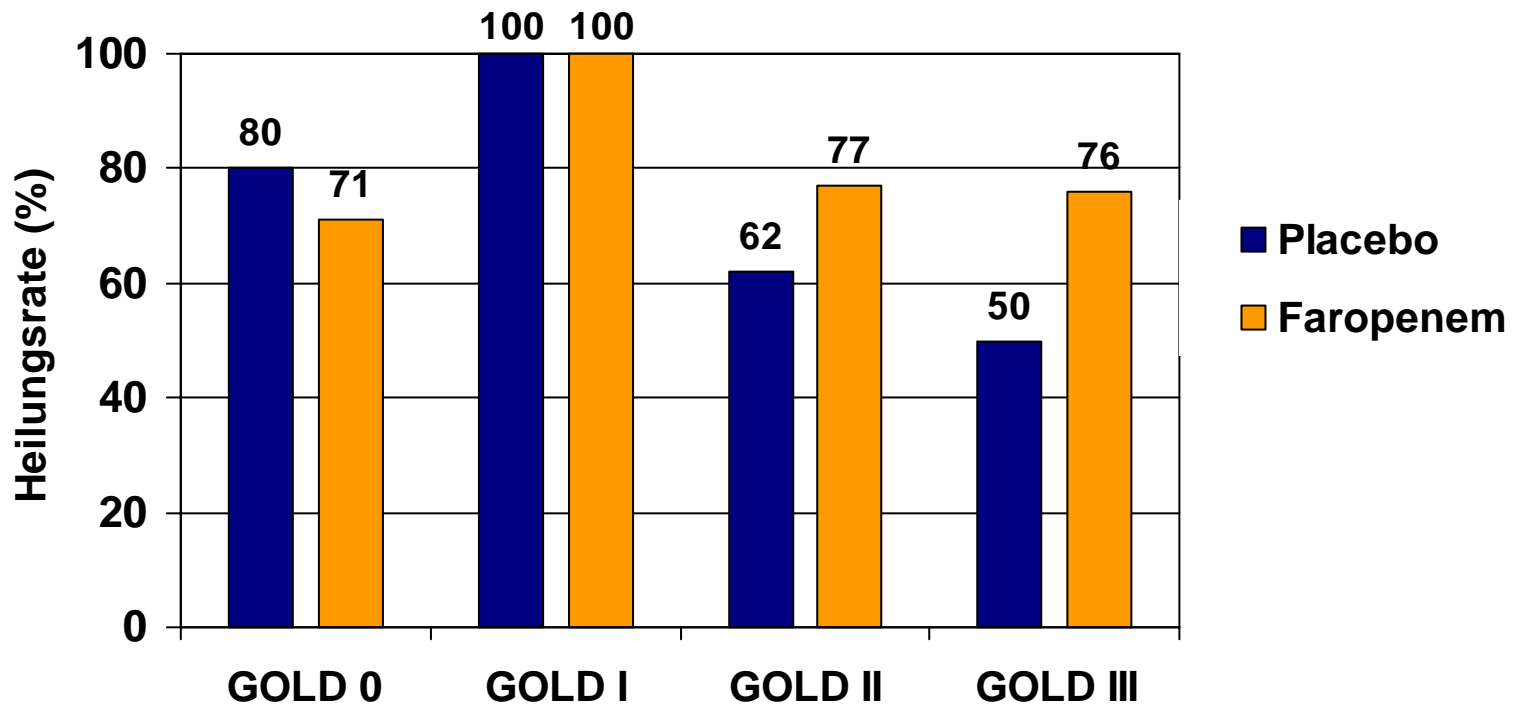
- Internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Zulassungsstudie
- Therapie: 300 mg Faropenem für 5 Tage
- Ein 3. Arm mit Telithromycin wurde abgebrochen, nachdem die FDA die Anwendung von Telithromycin wegen Hepatotoxizität beschränkt hatte

Patienten

- Ambulant behandelte COPD-Patienten im Stadium **GOLD I-III** ($FEV_1 \geq 35\%$).
- Zielpopulationen:
 - ▶ Modifizierte *Intention-to-treat*-Analyse (mITT) (positive Sputumkultur)
 - ▶ ITT (alle Patienten unabhängig vom Kulturergebnis)

Faropenem bei akuter Exazerbation der chronischen Bronchitis

Heilungsrate	mITT		ITT	
	Placebo	Faropenem	Placebo	Faropenem
n	53	116	133	263
Erfolg	34 (64%)	88 (80%)	95 (71%)	211 (80%)
p =	0,029		0,048	



Faropenem bei akuter Exazerbation der chronischen Bronchitis

Kommentar

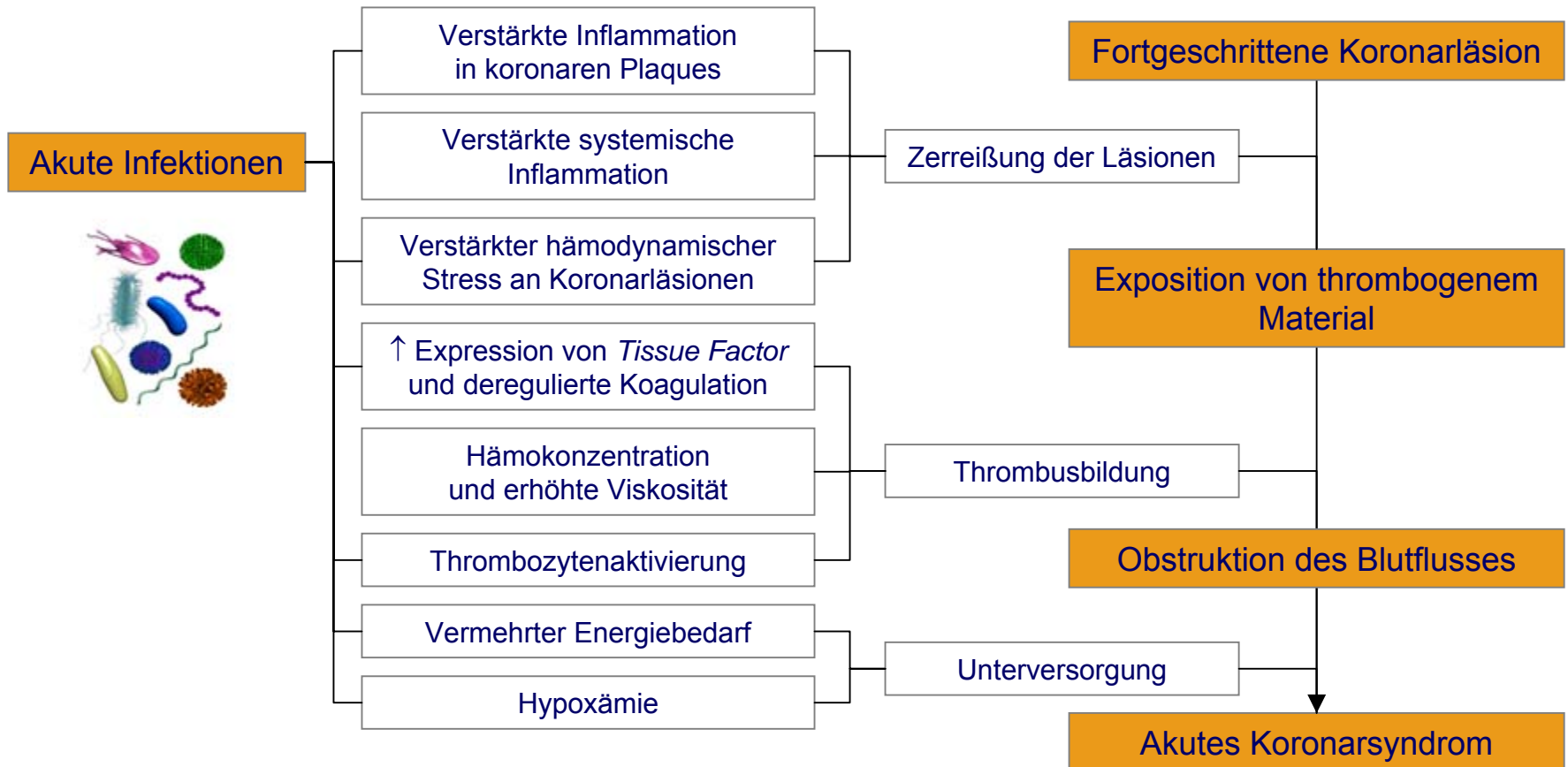
- Interessanterweise profitieren Patienten umso mehr, je höhergradig die COPD ist. Schwerstkranke Patienten (COPD IV) waren leider ausgeschlossen.
- Der zukünftige Einsatz eines oralen Carbapenems ist vor dem Hintergrund der Resistenz-entwicklung allerdings nicht wünschenswert.
- Nach S3-Leitlinie für Pneumonie sollte eine Carbapenem-Therapie nur bei Patienten mit Risikofaktoren für *Pseudomonas aeruginosa*-Infektionen oder bei intensivpflichtigen bzw. beatmeten COPD-Patienten erfolgen.
- Mittel der Wahl bei leichter COPD (*GOLD* I-II) ist Amoxicillin, bei mittelschwerer COPD (*GOLD* III) ein Aminopenicillin mit Betalaktamase-Inhibitor.



Ambulant erworbene Pneumonie erhöht akut das Infarktrisiko

Myokardinfarkt bei Pneumonie

- Verschiedene Fallserien legen eine Assoziation zwischen akuten, insbesondere respiratorischen Infektionen und akutem Koronarsyndrom nahe.
- Pathophysiologische Basis ist u.a. wahrscheinlich die pulmonale Expression und Ausschwemmung proinflammatorischer Zytokine, die im nachgeschalteten Organ Herz hohe Konzentrationen aufweisen.



Myokardinfarkt bei Pneumonie

Studiendesign

- Monozentrische Fallkontrollstudie
 - ▶ Patienten: Pneumonie durch Pneumokokken (n = 144) oder *H. influenzae* (n = 62)
 - ▶ Kontrollen: Patienten mit anderen Diagnosen (n = 395)
- Monozentrische, longitudinale Kohortenstudie
 - ▶ Nachbeobachtung der oben genannten Patienten für 2 Jahre

Ergebnisse Fallkontrollstudie

- 22 Fälle mit Myokardinfarkt in der Pneumoniegruppe (10,7%)
- 6 in der Kontrollgruppe (1,5%)

Multivariate Analyse	Odds Ratio (95% CI)	p-Wert
Alter	1,1 (1,01 – 1,10)	0,02
Pneumonie	8,5 (3,35 – 22,23)	< 0,001
Hämodialyse	1,6 (0,34 – 7,52)	0,55
Herzinsuffizienz	3,3 (1,40 – 7,65)	0,005
≥ 2 kardiovaskuläre Risikofaktoren	3,3 (0,87 – 12,93)	0,08

Myokardinfarkt bei Pneumonie

Ergebnisse longitudinale Kohortenstudie

- 36 Patienten hatten einen Infarkt
 - ▶ davon 58% im Risikozeitraum (15 Tage nach Pneumoniebeginn)

Tage nach Diagnose „Pneumonie“	Inzidenzrate für Myokardinfarkt (95%-Konfidenzintervall)
1 - 15	47,6 (24,5-92,50)
1 - 3	132,0 (69,2-255,6)
4 - 15	3,1 (0,7-13,01)

Kommentar

- Diese Arbeit ist qualitativ hochwertiger als frühere Fallserien.
- Es wurden nur Patienten mit bakterieller Pneumonie und definiertem Erreger eingeschlossen, die Diagnose eines Myokardinfarktes oblag einem Kardiologen und war definiert als Symptomatik + EKG-Veränderungen und/oder Enzymanstieg.
- Die longitudinale Kohortenstudie zeigt, dass das individuelle Risiko für einen Infarkt in den ersten 15 Tagen nach Pneumonie bis zu 50-fach erhöht ist.

Myokardinfarkt bei Pneumonie

Design

- Monozentrische Beobachtungsstudie bei hospitalisierten Pneumoniepatienten

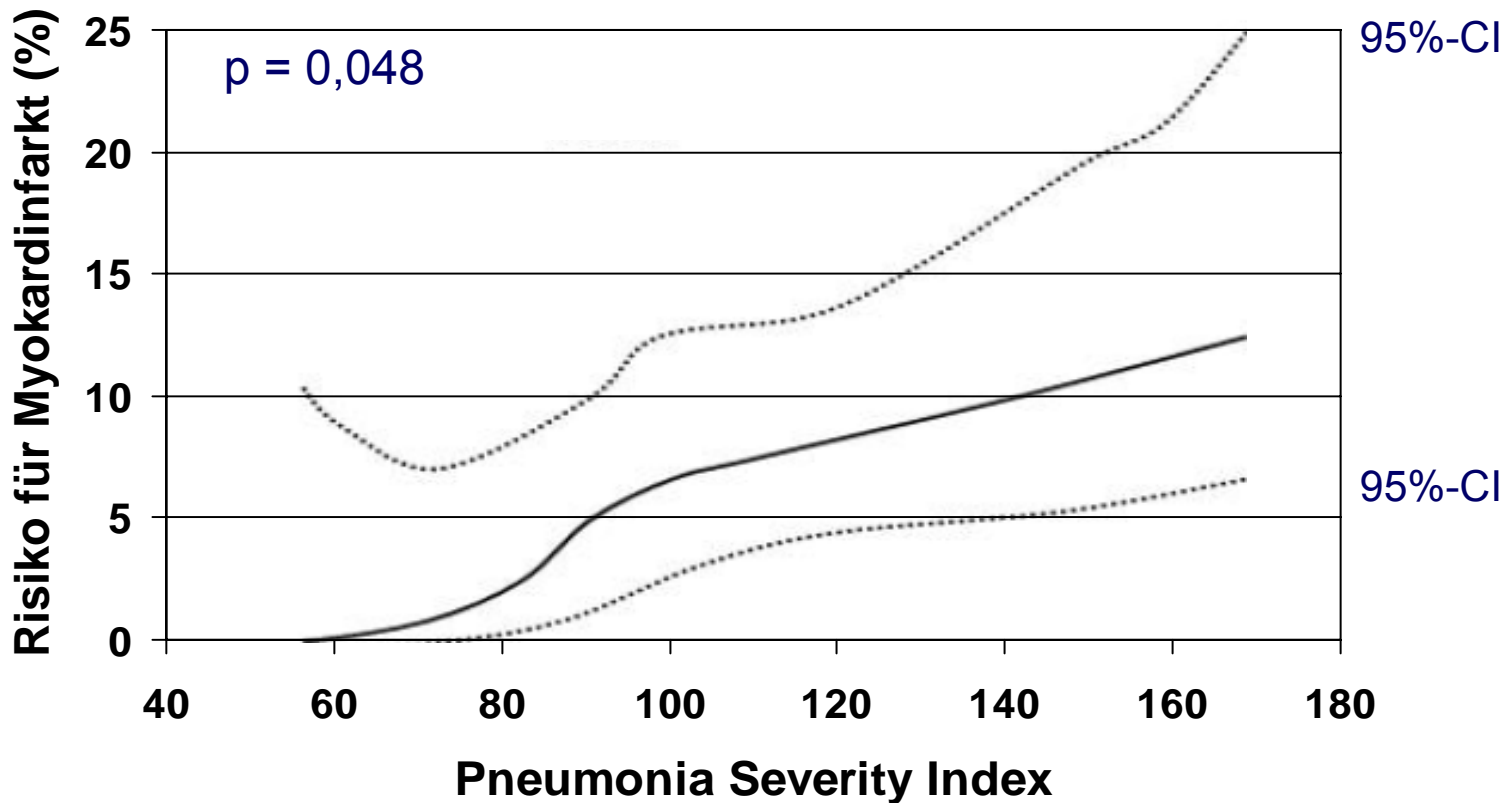
Ergebnisse

	n (%)
Hospitalisiert mit CAP (gesamt)	500
Aufnahme auf Intensivstation	86
mit Myokardinfarkt	13 (15%)
Keine Aufnahme auf Intensivstation	414
mit Myokardinfarkt	1 (0,2%)
Hospitalisiert mit CAP ohne initialen Myokardinfarkt	486
Klinisches Therapieversagen	65
Myokardinfarkt	13 (20%)
Klinischer Therapieerfolg	421
Myokardinfarkt	2 (0,5%)

Myokardinfarkt bei Pneumonie

Ergebnisse

- Nach Korrektur für 28 Störgrößen zeigte sich eine signifikante lineare Korrelation zwischen Schweregrad der Pneumonie (*Pneumonia Severity Index*, PSI) und Infarktrisiko.



Myokardinfarkt bei Pneumonie

Kommentar

- Die Ergebnisse dieser Studie stimmen mit denen der vorher gezeigten überein.
- Zusätzlich wurde hier eine „Dosis-Wirkungs-Beziehung“ zwischen Schweregrad der Pneumonie bzw. Versagen der Antibiotikatherapie (definiert als Intubations- und/oder Katecholaminpflichtigkeit im Verlauf) und Infarktrisiko gezeigt.
- Die Korrelation mit einem Inflammationsmarker (z.B. CRP) hätte hinsichtlich der pathophysiologischen Hypothese noch überzeugender gewirkt. Die Kontrolle für 28 Störgrößen bei nur 29 Ereignissen (Myokardinfarkt) lässt an der Robustheit der statistischen Methodik zweifeln.

Fazit zu beiden Studien

- Da Myokardinfarkte und Pneumonien sehr häufig sind, hat diese Assoziation praktische Relevanz.
- Die Autoren schlagen beispielsweise vor, dass Pneumoniepatienten eher ASS anstelle anderer Antipyretika erhalten und hinsichtlich koronar-ischämischer Ereignisse engmaschig überwacht werden sollten.
- Prospektive Studien und Tiermodelle fehlen noch, um den Zusammenhang zweifelsfrei zu belegen.



Wirksamkeit der Azithromycin-Langzeittherapie bei Zystischer Fibrose

Azithromycin bei Zystischer Fibrose (CF)

Hintergrund

- Bei CF-Patienten wird oftmals eine Azithromycin-Dauertherapie mit verschiedenen Dosisschemata durchgeführt (4x/Tag bis 2x/Woche).
- Die den Respirationstrakt besiedelnden Erreger bei CF (insbesondere *Pseudomonas aeruginosa*) sind häufig multiresistent und damit auch makrolidresistent.
- Die Wirksamkeit von Azithromycin bei CF Patienten wird daher nicht über einen direkten bakteriostatischen Effekt erklärt, sondern mit „immunmodulatorischen“ Effekten, die über eine Inflammationshemmung die bronchiale Obstruktion reduzieren und damit die Dyspnoe bessern sollen.
- Das Vorgehen ist weit verbreitet, es gibt wenige randomisierte, prospektive Studien.

Azithromycin bei Zystischer Fibrose (CF)

Design

- Metanalyse von 4 prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten Studien (n = 368)
- Zielparameter:
 - ▶ FEV₁, Vitalkapazität, Anzahl intravenöser Antibiotikatherapien, Anzahl der Krankenhaustage
- Subgruppenanalyse der mit *P. aeruginosa* kolonisierten Patienten

Ergebnisse (1)

Azithromycin vs. Placebo	Alle Patienten	Patienten mit <i>P. aeruginosa</i> -Kolonisation
Differenz des FEV ₁ (95%-CI)	+3,53% (0,0-7,1; p = 0,05)	+4,66% (1,2-8,2; p < 0,01)
Differenz der FVC (95%-CI)	+4,24% (0,0-6,5; p < 0,01)	+4,64% (2,1-7,2; p > 0,01)

Azithromycin bei Zystischer Fibrose (CF)

Ergebnisse (2)

- Signifikante Reduktion der Dauer der intravenösen Antibiotikatherapie (Daten nur in 2 von 4 Studien verfügbar)
- 72% unerwünschte Ereignisse in der Azithromycin-Gruppe, meist Übelkeit oder Diarrhoe

Kommentar

- Die Metanalyse bestätigt die klinische Erfahrung, dass eine Azithromycin-Dauertherapie bei CF die Dyspnoe bessert und Exazerbationen reduziert.
- Ein Fazit für die Praxis wäre, Azithromycin insbesondere bei Patienten mit *Pseudomonas aeruginosa*-Besiedelung einzusetzen.
- Welches Dosisschema und welche Behandlungsdauer optimal ist, bleibt unklar.



Moxifloxacin und Resistenzentwicklung bei Pneumokokken

Moxifloxacin und Fluorchinolon-Resistenz bei Pneumokokken

Hintergrund

- Pneumokokken-Wirksamkeit von Fluorchinolonen: Moxifloxacin > Levofloxacin > Ciprofloxacin
- Moxifloxacin hemmt die DNA-Gyrase (gyrA), Levofloxacin und Ciprofloxacin hemmen die Topoisomerase IV (parC).
- Moxifloxacin selektioniert für Mutationen in gyrA, Levofloxacin und Ciprofloxacin für Mutationen in parC.
- Für eine Fluorchinolon-Resistenz sind Mutationen in gyrA und parC erforderlich, Mutanten mit nur jeweils einer Mutation gelten als Resistenzvorläufer („Spitze des Eisberges“).
- In Kanada wird zunehmend Moxifloxacin statt Ciprofloxacin verordnet.

Fragestellung

- Wie verhält sich die Resistenzentwicklung unter Moxifloxacin (Anteil an gyrA-Mutationen als Surrogatmarker)?

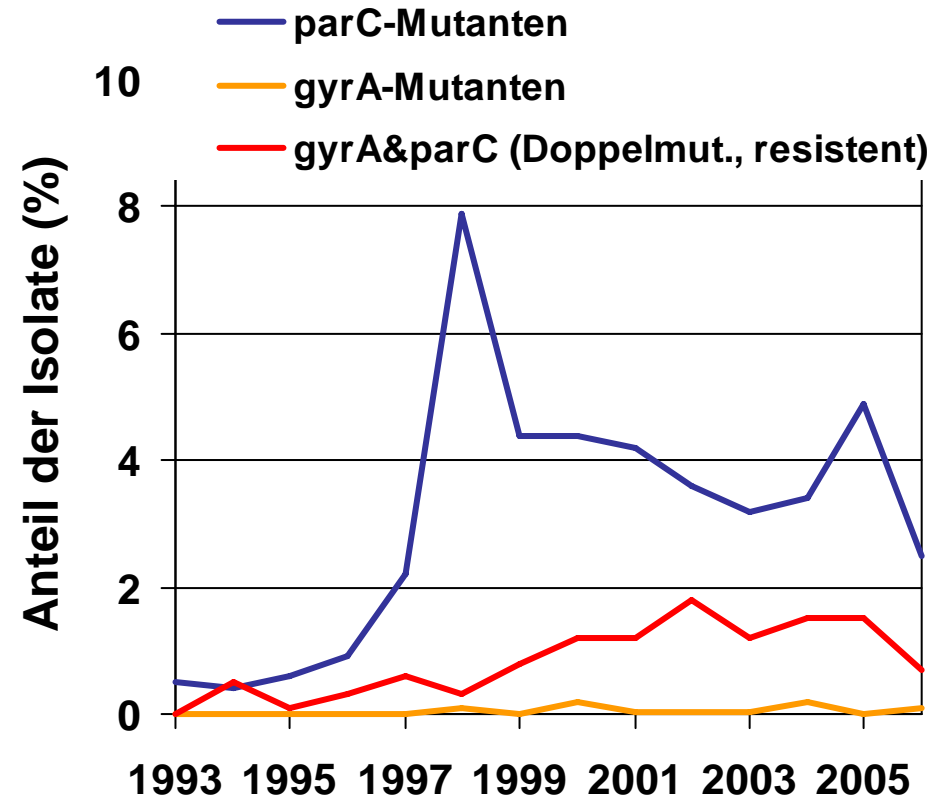
Design

- *Surveillance-Studie (Canadian Bacterial Surveillance Network)* von 1995-2007 mit 29761 Isolaten
- Sequenzierung der Gene gyrA und parC aller phänotypisch Fluorchinolon-resistenten Isolate

Moxifloxacin und Fluorchinolon-Resistenz bei Pneumokokken

Ergebnisse

- Der Fluorchinolonverbrauch nahm 1993-2006 von 53 auf 97 Verordnungen/100000 Einwohner pro Jahr zu
- Die Fluorchinolonresistenzrate sinkt seit 2002.
- Seit (ab 2000) mehr Moxifloxacin und weniger Ciprofloxacin verordnet wird, sinkt der Anteil an parC-Mutanten, der Anteil an gyrA-Mutanten steigt hingegen kaum.



Moxifloxacin und Fluorchinolon-Resistenz bei Pneumokokken

Kommentar

- Moxifloxacin wirkt nicht nur besser gegen Pneumokokken, sondern selektioniert auch weniger für Resistenzen als Ciprofloxacin und Levofloxacin.
- Moxifloxacin selektioniert jedoch für *Clostridium difficile*.
- Gerade in Kanada wurde ein Zunahme an *Clostridium difficile* beobachtet.
- Ein Nachteil der Studie ist, dass nicht für den Effekt der Pneumokokken-Konjugatvakzine korrigiert wurde, da diese ebenfalls zu einem Rückgang der Fluorchinolon-Resistenz führt.



Abstracts

C2-1843

Lack of Emergence of *gyrA* Mutations in *S. pneumoniae* (SP) Despite Increased Fluoroquinolone (FQ) Usage

S. N. PATEL, A. MCGEER, K. GREEN, D. E. LOW, Canadian Bacterial Surveillance Network (cbsn); Mount Sinai Hosp., Toronto, Canada.

Background: Respiratory FQs (levofloxacin (Levo) & moxifloxacin (Moxi)) are first line therapy for serious respiratory infections. As a result, emergence of FQ resistance (FQR) in SP is a concern. Levo targets *parC*, and Moxi targets *gyrA*, which may permit differentiation of degree of selective pressure. We examined FQ usage, and the prevalence of FQR and QRDR mutations in Canadian isolates of SP.

Methods: CBSN is a pan-Canadian collaborative network of microbiology laboratories that has performed surveillance for antibiotic resistance in SP since 1988. Susceptibility testing is performed in a central lab to CLSI standards. We sequenced QRDR regions of all FQR isolates and a stratified sample of FQ susceptible isolates. Population FQ use was obtained from IMS Canada.

Results: From 1995-2007, FQ use increased from 53-97 Rx/1000pop/yr; Levo use from 0-10 Rx/1000pop/yr, and Moxi use from 0-17 Rx/1000pop/yr. 29761 isolates were available for testing. Levo R rates increased from 0 in 1993 to 1.8% in 2002 then decreased to 1.0% in 2007.

Moxi R rates increased from 0.3% in 2002 to 0.9% in 2006, then decreased to 0.6% in 2007. In recent years, *parC* mutation rates have been decreasing, whereas *parC/gyrA* mutation rates had been increasing until 2005 (see table). The first *gyrA* only mutant was detected in 1998; the prevalence of *gyrA* only mutants since then has remained less than 0.1% with (3/2224 in 2006).

Conclusion: Despite increasing use of respiratory FQs, FQR in pneumococci is stable or decreasing in Canada. The prevalence of isolates with *parC* mutations is decreasing. Isolates with mutations in *gyrA* alone remain extremely rare, suggesting that Moxi exerts minimal selective pressure for resistance.

Year	Rates of mutations in QRDR regions			
	N	<i>parC</i> only	<i>parC&gyrA</i>	<i>gyrA</i> only
1993	211	0.5	0	0
1994	2197	0.4	0.5	0
1995	1741	0.6	0.1	0
1996	1097	0.9	0.3	0
1997	1409	2.2	0.6	0
1998	1426	7.9	0.3	0.1
1999	2086	4.4	0.4	0
2000	2191	4.4	0.8	0.2
2001	2240	4.2	1.2	0.04
2002	2504	3.6	1.8	0.04
2003	2419	3.2	1.2	0.04
2004	2548	3.4	1.5	0.2
2005	2662	4.9	1.5	0
2006	2224	2.5	0.7	0.1

L-661

Re-establishment of Susceptibility to Respiratory Fluoroquinolones (FQ) in *Streptococcus pneumoniae* in At-risk Populations in Toronto, Canada

A. MCGEER¹, K. GREEN¹, G. TYRRELL², A. PLEVNESHI¹, S. PONG-PORTER¹, C. MA¹, D. LOW¹, Toronto Invasive Bacterial Disease Network;

¹Mount Sinai Hosp., Toronto, Canada, ²Natl. Ctr. for Streptococcus, Edmonton, Canada.

Background: FQ resistance (FQR) emerged in *S. pneumoniae* (SPN) shortly after the introduction of ciprofloxacin. FQR increased from 1995 to 2002, and by 2002 was clinically significant in the elderly, and those with recent exposure to FQ and healthcare institutions. We examine trends in FQR in SPN in at-risk populations in Toronto since 2002.

Methods: Since 1995, TIBDN has collected all SPN isolated from sterile sites in residents of Toronto/Peel (pop 4M); from 2002, respiratory tract isolates were collected and the population area expanded. Broth microdilution susceptibility testing to CLSI standards is performed on all isolates. Popn FQ use is obtained from IMS Health. Demographic and medical data were collected from patients.

Results: From 1995-2006, FQ use increased from 67-94 scripts/1000pop/yr; Levo use from 0 to 12.6 scripts/1000pop/yr, and Moxi use from 0 to 15.3 scripts/1000pop/year. 7202/8204 (90%) of SPN isolates were available for testing. After 2002, FQR decreased significantly for isolates in all subgroups (see Table **nächste Folie**), with the exception of isolates from respiratory specimens in patients currently receiving FQ. From 2006 to 2007, there was a further decrease in resistance in respiratory isolates: Lev R from 3.6% to 1.5% (P=.07), and Mox R from 2.1% to 0.75% (P=.14). Serotype shifts associated with vaccine use do not explain these changes.

Conclusion: Since 2002, FQR has decreased in all subgroups of at risk patients, except those currently receiving FQ therapy. In 2006/7 all sterile site isolates of SPN were susceptible to moxifloxacin.

L-661 (Forts.)

	2000-2002 (N=857)		2003-2005 (N=943)		2006-2007 (N=752)	
	Lev R	Mox R	Lev R	Mox R	Lev R	Mox R
Invasive disease						
All adults	1.8%	0.50%	1.3%	0.33%	0.35%	0
Adults >65y	3.2%	1.0%	1.2%	0.41%	0	0
Hospital-acquired	7.4%	0	3.9%	0	0	0
Nursing home acquired	8.6%	2.5%	2.5%	0	2.1%	0
Failing FQ therapy	21.4%	7.1%	27.3%	9.1%	0	0
FQ prior 3 months	4.8%	1.6%	1.9%	0.93%	1.5%	0
Respiratory isolates						
	2002 (N=352)		2003-2005 (N=1317)		2006-2007 (N=912)	
All adults	5.7%	1.2%	3.4%	1.6%	2.6%	1.4%
Adults >65y	8.6%	1.7%	4.0%	1.8%	4.0%	2.6%
Hospital-acquired	8.7%	4.4%	0.8%	0.4%	2.7%	2.1%
Nursing home acquired	9.1%	0	10.7%	7.1%	4.0%	0
Current FQ therapy	60.0%	20%	25.0%	9.4%	42.9%	28.6%
FQ prior 3 months	15.4%	0	7.4%	3.7%	3.8%	1.9%

L-671

Acute Bacterial Pneumonia is Associated with the Occurrence of Acute Coronary Syndromes

V. F. CORRALES-MEDINA¹, M. GORE², J. A. SERPA¹, H. K. DAKIK¹, O. FATEMI¹, D. M. MUSER^{1,2};
¹Baylor Coll. of Med., Houston, TX, ²Michael E. DeBakey VA Med. Ctr., Houston, TX.

Background: An association between acute infections and the development of acute coronary syndromes (ACS) has been proposed. This retrospective cohort study examines the association of community-acquired bacterial pneumonia with the occurrence of ACS.

Methods: We studied the medical records of all patients with a clinical, radiological and bacteriological diagnosis of pneumonia caused by *S. pneumoniae* or *H. influenzae* admitted to the Houston VA Medical Center during a 7-year period (Jan 2000-Dec 2006). We identified a control group with an admission diagnosis different from pneumonia or ACS matched by date and time of admission. The occurrence of ACS within the 15 days after admission was compared between groups using univariate and multivariate analysis.

Results: A total of 206 cases of pneumonia (144 due to *S. pneumoniae* and 62 due to *H. influenzae*) and 395 controls were identified. Both groups had similar baseline characteristics including age, history of cardiovascular disease, diabetes, kidney and liver disease, history of alcohol abuse, and use of aspirin and beta-blockers; however, patients with pneumonia were more likely to have a history of smoking and COPD whereas controls were more likely to have dyslipidemia and use statins. There were 22 (10.7%) cases of ACS in the pneumonia group and 6 (1.52%) in the control group (OR = 7.75; CI: 3.09 - 19.44, P < 0.001). For those with pneumonia caused by *S. pneumoniae*, the OR was 6.98 (CI: 2.63 - 18.54, P < 0.001) whereas for those with *H. influenzae* the OR was 9.60 (CI: 3.21 - 28.74, P < 0.001). After multivariate logistic regression analysis, pneumonia remained as an independent factor associated with the occurrence of ACS (OR = 7.20, CI: 2.44 - 21.25, P < 0.001).

Conclusions: Bacterial pneumonia is highly likely to be followed within 15 days by an ACS, and significantly more so than hospitalization due to all other causes. Studies to characterize the pathophysiologic basis for this phenomenon are needed.

L-662a

Superiority of an Antibiotic (faropenem medoxomil) versus Placebo in the Treatment of AECEB

R. M. ECHOLS¹, R. TOSIELLO¹, M. GARFIELD¹, K. WAY¹, A. RUTKOWSKI², S. KOWALSKY¹;
¹Replidyne, Inc., Louisville, CO, ²INC Res., Raleigh, NC.

Background: New FDA draft guidelines (August 2008) recommend only superiority trials for ABCEB-COPD studies. Replidyne has conducted a multinational placebo-controlled superiority trial in this patient population with faropenem medoxomil (FM).

Methods: Subjects had underlying COPD, defined by GOLD criteria class I - III; age ≥ 35 ; ≥ 10 pack years smoking; and acute worsening of cough, dyspnea, sputum production and purulence. Double blinded, randomized 2:1 to FM 600 mg or placebo BID X 5 days. Subjects evaluated for clinical response 3-7 days (test of cure) and 14-28 days post Rx. Alternative "rescue" antibiotics were permitted, but constituted failure in analysis. No boost in corticosteroids permitted. Primary analysis population (mITT) included subjects with AECEB, received study drug and had bacterial pathogen from sputum culture. Sample size estimate was 528 to achieve mITT of 264. Trial was terminated early for fiscal reasons. Safety monitoring included daily subject contact and an independent safety board.

Results: 491 subjects enrolled, 488 randomized, from 12 countries. COPD class: I=12%, II=52%, III=34%, IV=2%. mITT = 110 FM; 53 placebo. Clinical cure 80% vs. 64%, respectively; $p=0.0289$. ITT = 263 FM, 133 placebo. Cure 80% vs. 71%; $p=0.0484$. Frequent pathogens included *H. influenzae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, *H. parainfluenzae*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*. **Safety:** Adverse events (AEs) similar overall; more gastrointestinal AEs in FM group; more respiratory AEs in placebo group. Trend for more serious AEs and premature treatment discontinuation **due to AEs among placebo group. No deaths reported.**

Conclusions: First multinational placebo controlled trial in AECEB to demonstrate superiority of antibiotics. Frequency of adverse events numerically similar; greater worsening of respiratory symptoms in placebo group. Benefit-risk favors antibiotic treatment in selected patients with AECEB.

L-669

Reduced Risk of Subsequent Exacerbation and Mortality Associated with Use of Antibiotics in COPD Exacerbation

B. M. ROEDE¹, P. BRESSER¹, J. M. PRINS¹, F. SCHELLEVIS^{2,3}, T. J. VERHEIJ⁴, P. BINDELS¹;

¹Academic Med. Ctr.-Univ. of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands, ²Netherlands Inst. for Hlth.Services Res., Utrecht, Netherlands, ³Dept. of Gen. Practice/ EMGO Inst. VU Univ. Med. Ctr., Amsterdam, Netherlands, ⁴Julius Ctr. for Hlth.Sci. and Primary Care, Univ. Med. Ctr., Utrecht, Utrecht, Netherlands.

Background: Patients with an acute exacerbation of COPD are often treated with a combination of antibiotics and corticosteroids. However, in fact, only patients with severe symptoms, and/ or patients with a low baseline expiratory flow rate appear to benefit from antibiotic treatment. Most studies evaluated short-term recovery from exacerbation.

Methods: We compared the long-term risk of a subsequent exacerbation of COPD after treatment with oral corticosteroids without (OS) or with antibiotics (OSA) in a historical general practice-based cohort. Eligible were patients ³ 50 years with a registered diagnosis of COPD on maintenance respiratory drugs, who experienced at least one exacerbation defined as a prescription OS or OSA. We assessed times to second and third exacerbations using Kaplan-Meier survival analysis, the risk of a subsequent exacerbation in a Cox proportional hazards analysis, and all cause mortality.

Results: 842 patients had one or more exacerbations. The median time from first to second exacerbation was comparable for the OS group and the OSA group, but the time from second to third exacerbation differed: 189 versus 258 days ($p < 0.01$). The protective effect of OSA was most pronounced during the first three months following treatment (HR 0.72; 95%CI 0.62-0.83). Exposure to antibiotics unrelated to a course of oral corticosteroids almost halved the risk of a new exacerbation. Mortality during follow-up was considerably lower in the OSA group (HR 0.62; 95%CI 0.45-0.87).

Conclusions: Adding antibiotics to oral corticosteroids was associated with a reduced risk of a subsequent exacerbation, especially in patients with recurrent exacerbations, and a reduced risk of all cause mortality.

L-914

Acute Myocardial Infarction in Hospitalized Patients with Community-Acquired Pneumonia: Results from the CAPO International Study

P. PEYRANI¹, S. ALIBERTI ¹, M. MIRSAEIDI ¹, G. FILARDO ², F. BLASI ³, J. BORDON ¹, J. RAMIREZ ¹, Capo Investigators;

¹Infectious Diseases, Univ. of Louisville, Louisville, KY, ²Inst. for Hlth.Care Res. and Improvement, Baylor Hlth.Care System, Dallas, TX, ³Inst. of Respiratory Med., Univ. of Milan, Milan, Italy.

Background: An epidemiological link between respiratory infections and acute myocardial infarction (AMI) has been suggested and recent data indicates an association of AMI in hospitalized patients with pneumococcal community-acquired pneumonia (CAP). The objective of this study was to investigate the association of AMI with severity of pneumonia at hospitalization and clinical failure during hospitalization in patients with CAP.

Methods: Observational, retrospective study of consecutive patients hospitalized with CAP performed at the Veterans Hospital of Louisville, KY. Patients admitted to the ICU were defined as having severe CAP. Clinical failure was defined as development of respiratory failure or shock. AMI was diagnosed based on abnormal troponin levels and ECG. Propensity-adjusted models, controlling for clinical/non-clinical factors were used to investigate the associations of AMI-pneumonia severity index (PSI) and AMI-clinical failure.

Results: A total of 500 patients were studied. At admission, AMI was present in 15% of patients with severe CAP (13/86). During hospitalization, AMI was present in 20% of patients that developed clinical failure (13/65). Significant associations of AMI with PSI score (modeled with a restricted cubic spline) ($p=0.048$), and with clinical failure ($p=0.036$) were found following risk adjustment.

Conclusions: A combined diagnosis of CAP and AMI is common in hospitalized patients with severe CAP. When the clinical course of a hospitalized patient with CAP is complicated by clinical failure, AMI should be considered a possible etiology.

L-2122

Effects of Prolonged Use of Azythromycin in Patients with Cystic Fibrosis: A Meta-Analysis

D. F. FLORESCU, P. J. MURPHY, A. C. KALIL;
Univ. of Nebraska Med. Ctr., Omaha, NE.

Background: Inflammation plays a major role in lung function deterioration in cystic fibrosis (CF) patients. Azythromycin (AZI) has been used as an immunomodulating agent, with just few studies being done.

Methods: Prospective, randomized, parallel trials testing AZI against placebo were included. Heterogeneity was analyzed by I^2 and Q statistics. Outcomes analyzed by difference in means included: forced expiratory volume in 1 second (FEV_1); forced vital capacity (FVC); number of IV antibiotics courses for acute exacerbations; number of hospital days. Side effects were analyzed by relative risks (RR; Mantel-Haenszel method).

Results: After one study was excluded (crossover design), 3 double-blinded, placebo controlled studies (N=336) were included. AZI showed a non-significant 3.4% increase in FEV_1 (95% CI -0.73,7.56, $p=0.10$; $I^2=59\%$); when only trials with high proportion of baseline *Pseudomonas* colonization were included, heterogeneity decreased ($I^2=0\%$), and FEV_1 increased significantly with AZI (5.6%; 95% CI 2.54,7.78, $p=0.0001$). The FVC increase was also significant (4.4%; 95% CI 2.25,6.56, $p=0.0001$; $I^2=0\%$), and slightly higher with *Pseudomonas* colonization (4.7%; 95% CI 2.37,7.05, $p=0.0001$; $I^2=0\%$). AZI effects on antibiotic use for acute exacerbations could not be combined; 2 trials showed a significant decrease in the number of antibiotic courses and hospital days. The risk of GI side effects was 72% higher with AZI (RR 1.72, 95% CI 1.33,2.21, $p=0.00003$), mainly nausea (RR 2.04, 95% CI 1.19,3.45, $p=0.009$), and diarrhea (RR 2.12, 95% CI 1.10,4.08, $p=0.02$).

Conclusions: Our findings suggest that AZI improves both FEV_1 and FVC in CF, mainly in *Pseudomonas* colonized patients. Its anti-inflammatory property is one explanation, but its anti-*Pseudomonas* activity may also contribute to additional benefit seen in colonized patients. The significant increase in GI side effects is concerning; the overall risk-benefits of AZI in CF needs to be evaluated in larger trials.