

# Risultati a breve e lungo termine di un trattamento con moxifloxacina a confronto con una terapia antibiotica standard in corso di riacutizzazione di bronchite cronica\*

Robert Wilson, MD; Luigi Allegra, MD; Gérard Huchon, MD, FCCP;  
Jose-Luis Izquierdo, MD; Paul Jones, MD; Tom Schaberg, MD, FCCP;  
Pierre-Phillippe Sagnier, MD; MOSAIC Study Group†

**Obiettivo dello studio:** Comparare l'efficacia di moxifloxacina orale con la terapia antibiotica standard in corso di riacutizzazione di bronchite cronica (AECB).

**Disegno dello studio:** Multicentrico, multinazionale, randomizzato, in doppio-cieco a due bracci di trattamento paralleli.

**Pazienti:** Pazienti ambulatoriali di età  $\geq 45$  anni affetti da bronchite cronica in fase stabile, con storia di  $\geq 20$  pacchetti-anno, due o più episodi di AECB durante l'anno precedente, e FEV<sub>1</sub>  $<$  all'85% del valore predetto. I pazienti venivano arruolati durante una fase di stabilità clinica e quelli che presentavano una riacutizzazione entro 12 mesi dall'arruolamento venivano randomizzati.

**Interventi:** Randomizzazione (stratificata in base all'uso di steroidi) tra moxifloxacina (400 mg qd per 5 giorni) e la terapia standard (amoxicillina [500 mg bid per 7 giorni], claritromicina [500 mg bid per 7 giorni], o cefuroxima-axetile [250 mg bid per 7 giorni]).

**Misurazioni:** Al momento dell'arruolamento, della randomizzazione (riacutizzazione di tipo I secondo Anthonisen), 7-10 giorni dopo il trattamento ed ogni mese fino alla comparsa di una nuova AECB o a 9 mesi. La variabile principale d'efficacia era il successo clinico (miglioramento sufficiente, nessuna necessità di una terapia antibiotica alternativa) dopo 7-10 giorni di terapia. Obiettivi secondari predefiniti erano cura clinica (il ritorno allo stato precedente alla riacutizzazione), ulteriori antibiotici usati, tempo trascorso fino ad un'altra AECB e successo batteriologico.

**Risultati:** Trecentocinquantaquattro pazienti hanno ricevuto moxifloxacina e 376 pazienti la terapia standard. Al 7°-10° giorno di terapia, le percentuali di successo clinico erano simili nei pazienti "intention-to-treat" (ITT) (intervallo di confidenza [IC] al 95%, da -0,7 a 9,5) e in quelli "per-protocol" (PP) (IC al 95%, da -3,0 a 8,5). Moxifloxacina ha mostrato una percentuale superiore di cura clinica rispetto alla terapia standard in entrambi i gruppi di pazienti, sia ITT (IC al 95%, da 1,4 a 14,9) che PP (IC al 95%, da 0,3 a 15,6) e un più alto successo batteriologico nei pazienti microbiologicamente idonei (IC al 95%, da 0,4 a 22,1). Alcuni pazienti del gruppo ITT hanno richiesto antibiotici dopo il trattamento con moxifloxacina rispetto a quelli con la terapia standard ( $p < 0,01$ ). L'intervallo di tempo tra due esacerbazioni era più lungo con moxifloxacina; il tempo mediano e medio fino alla AECB successiva erano, rispettivamente, nei pazienti ITT che non avevano richiesto ulteriori antibiotici, di 131,0 giorni e 132,8 giorni con moxifloxacina, e di 103,5 giorni e 118,0 giorni con terapia standard ( $p = 0,03$ ). Per più di 5 mesi di controllo, la comparsa di fallimenti, nuove esacerbazioni o uso di ulteriori antibiotici, risultavano meno frequenti nei pazienti trattati con moxifloxacina ( $p = 0,03$ ).

**Conclusioni:** Moxifloxacina è stata equivalente alla terapia standard in termini di successo clinico e si è dimostrata superiore per quanto riguarda la cura clinica, l'eradicazione batteriologica, ed i risultati a lungo termine.

(CHEST Edizione Italiana 2004; 2:20-31)

**Parole chiave:** riacutizzazione di bronchite cronica; antibiotico; moxifloxacina

**Abbreviazioni:** AECB = riacutizzazione di bronchite cronica; CB = bronchite cronica; IC = intervallo di confidenza; ITT = intention-to-treat; MIC = concentrazione minima inibente; MIC<sub>90</sub> = concentrazione minima inibente il 90% degli isolati; PP = per protocol

**L**e riacutizzazioni di bronchite cronica (AECB) sono costose e deleterie per la qualità della vita.<sup>1-3</sup> Un'infezione batterica, confermata da test microbio-

logici, è implicata approssimativamente nel 50-60% di casi di AECB.<sup>4</sup> Recentemente è stata dimostrata una correlazione fra la comparsa di nuovi batteri che co-

lonizzano il tratto respiratorio e AECB, un ulteriore supporto al ruolo etiologico dei batteri nelle AECB. Il trattamento antibiotico empirico delle AECB in pazienti con una serie di condizioni diverse è divenuto largamente accettato come pratica standard, specialmente nei pazienti che presentano un incremento di dispnea e di volume dell'espettorato ed un espettorato purulento;<sup>5-13</sup> l'evidenza che i batteri causano le riacutizzazioni, contribuendo al declino della funzione respiratoria, ha enfatizzato l'importanza di un trattamento antibiotico appropriato delle riacutizzazioni.<sup>14</sup>

Studi sul trattamento antibiotico in corso di AECB hanno ottenuto percentuali di cura comparabili, dell'ordine del 75-87%.<sup>15,16</sup> Alla luce dell'accresciuta resistenza dei comuni patogeni del tratto respiratorio agli antibiotici raccomandati,<sup>17,18</sup> è aumentato l'uso di più nuovi composti a largo-spettro e perciò rimane la necessità di determinare se questi siano maggiormente efficaci rispetto alla terapia standard di primo impiego.<sup>19,20</sup>

Al momento gli studi clinici sulle terapie antimicrobiche delle AECB sono stati limitati da alcuni fattori. Questi includono informazioni inadeguate sulle condizioni dei pazienti prima dell'AECB e la mancanza di controlli a lungo termine, così come la mancanza di controllo prospettico per l'uso concomitante di corticosteroidi, che può positivamente influenzare l'evoluzione dell'AECB,<sup>21</sup> o per fattori prognostici come le malattie cardiopolmonari che possono avere un impatto negativo.<sup>15,22-24</sup> Specialmente quando disegnati per soddisfare requisiti normativi, studi randomizzati hanno usato come confronto un singolo antibiotico, attentamente scelto, e le popolazioni studiate includevano talora pazienti eterogenei e non rappresentativi.<sup>6</sup> Alcune rassegne<sup>19,23,25</sup> si sono concentrate sulla stratificazione dei pazienti secondo categorie di rischio e su una

migliore definizione della gravità per razionalizzare il trattamento antibiotico. Le attuali linee guida raccomandano l'uso di betalattamici e macrolidi per il trattamento delle AECB, ma non sono stati presi in considerazione gli antibiotici di più recente sviluppo, inclusi i nuovi chinolonici respiratori.<sup>13,26,27</sup>

Il fluorochinolone moxifloxacina è estremamente attivo contro i comuni patogeni del tratto respiratorio, inclusi gli pneumococchi penicillino-resistenti nelle polmoniti acquisite in comunità.<sup>28-30</sup> Moxifloxacina mostra una rapida penetrazione nel tessuto polmonare e percentuali di eradicazione batterica contro i comuni patogeni del tratto respiratorio.<sup>31,32</sup> Moxifloxacina ha dimostrato efficacia come terapia a breve termine nell'AECB in un programma clinico esteso, comprensivo di studi comparativi<sup>33,34</sup> con vari antimicrobici standard.

Noi abbiamo confrontato l'efficacia di moxifloxacina orale, 400 mg qd per 5 giorni, con regimi di trattamento antibiotico orale standard per 7 giorni, come terapia di prima scelta nell'AECB su base infettiva (tipo I secondo Anthonisen). Lo studio era originale in quanto incorporava alcune caratteristiche già utilizzate in studi precedenti, ma mai insieme, in un trial di trattamento antibiotico di AECB: (1) la scelta del farmaco di confronto veniva lasciata al clinico fra tre opzioni, mentre il disegno in doppio cieco permetteva di mantenere un alto grado di validità interna; (2) era misurato lo stato clinico pre-esacerbazione, allo scopo di ottenere la prova del ritorno alle condizioni di base dopo la riacutizzazione; (3) nella stratificazione veniva preso in considerazione l'uso di corticosteroidi; e (4) il follow-up era condotto per più di 9 mesi, includendo la somministrazione di terapie antibiotiche aggiuntive e l'intervallo di tempo tra le eventuali riacutizzazioni. In questo articolo riportiamo il disegno complessivo, le caratteristiche di coorte ed i principali risultati clinici e batteriologici del nostro studio, incluso il controllo a lungo termine.

---

\*Dal Royal Brompton Hospital (Dott. Wilson), London, UK; Clinica Delle Malattie Dell'Apparato Respiratorio (Dott. Allegra), Milan, Italy; Hotel Dieu (Dott. Huchon), Paris, France; Hospital General (Dott. Izquierdo), Guadalajara, Spain; St. George's Hospital Medical School (Dott. Jones), London, UK; Diakoniekrankehaus (Dott. Schaberg), Zentrum für Pneumologie, Rotenburg, Germany; and Bayer Plc (Dott. Sagnier), Stoke Poges, UK.

†Lista dei partecipanti in appendice.

Lo studio è stato sponsorizzato da Bayer AG.

Il Dott. Wilson ha ricevuto dallo sponsor un onorario per la presentazione.

Il Dott. Sagnier è membro dello staff dello sponsor.

Manoscritto ricevuto il 7 marzo 2003; revisione accettata il 23 settembre 2003.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Robert Wilson, MD, Consultant Physician, Royal Brompton Hospital, Sidney St, London SW3 6NP, United Kingdom; e-mail: r.wilson@rbh.nthames.nhs.uk

(CHEST 2004; 125:953-964)

## MATERIALI E METODI

Questo è stato uno studio multicentrico, multinazionale, randomizzato, in doppio cieco a due bracci di trattamento parallelo in pazienti con AECB. Erano eleggibili per essere arruolati pazienti ambulatoriali di età  $\geq$  45 anni affetti da bronchite cronica (CB) documentata, durante un periodo libero da AECB, che avessero una storia di fumo di sigaretta di almeno 20 pacchetti/anno, due o più AECB documentate nell'anno precedente e un FEV<sub>1</sub>  $\geq$  all'85% del valore predetto al momento della visita di arruolamento. Principali criteri di esclusione erano precedenti reazioni avverse ai farmaci dello studio, gravidanza o allattamento, sindrome del QTc prolungato, grave disfunzione renale o epatica o malattie polmonari diverse dalla CB che potevano alterare la risposta clinica ai farmaci dello studio. Il protocollo di studio era approvato dai comitati etici di tutti i centri prima della realizzazione ed i pazienti rilasciavano un consenso informato scritto.

Sono state programmate quattro visite: al momento dell'arruolamento, della randomizzazione, 7-10 giorni dopo la fine del trat-

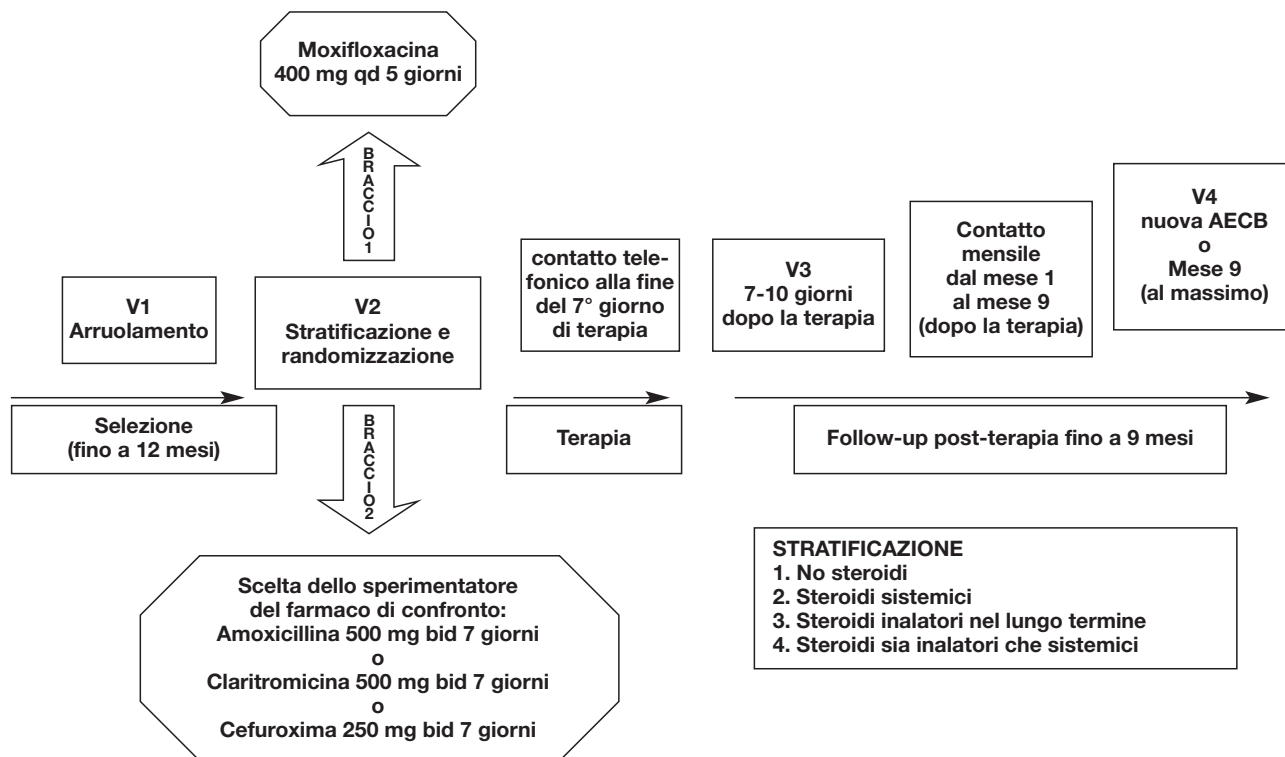


FIGURA 1. Schema dello studio. V1 = visita 1; V2 = visita 2; V3 = visita 3; V4 = visita 4.

tamento ed al follow-up, che coincideva con un episodio di riacutizzazione o dopo 9 mesi dalla fine della terapia (Figura 1). I pazienti erano stati istruiti a contattare i loro medici non appena comparivano segni clinici e sintomi di AECB infettiva e a raccogliere un campione fresco di espettorato in un contenitore sterile. I pazienti potevano essere randomizzati entro un periodo massimo di 12 mesi dalla data di arruolamento se presentavano un'AECB di tipo I secondo Anthonisen,<sup>6</sup> definita come aumento della dispnea, del volume e della purulenza dell'espettorato, che doveva essere confermata macroscopicamente dall'investigatore. A questa visita di randomizzazione l'espettorato era analizzato microscopicamente con la metodica GRAM.<sup>35</sup> I campioni validi (con < di 10 cellule epiteliali squamose e > di 25 leucociti polimorfonucleati per campo a basso potere di ingrandimento [x 100]) venivano messi in coltura per l'identificazione microbica, e veniva testata la sensibilità alla moxifloxacin e ai farmaci di confronto attraverso l'E-test (AB Biodisk; Solna, Svezia) in accordo con le attuali linee guida del National Committee for Clinical Laboratory Standards.<sup>36</sup>

Prima della randomizzazione, i pazienti venivano stratificati in base all'uso degli steroidi durante l'AECB in quattro gruppi definiti come segue: (1) nessuno: nessun uso di steroidi al momento della randomizzazione o nessun aumento nel dosaggio degli steroidi utilizzati a lungo termine; (2) inalatori a lungo termine: somministrati per più di 2 mesi prima della randomizzazione; (3) sistemici: cominciati alla randomizzazione o aumentati di dosaggio se somministrati già precedentemente; e (4) sistemici e inalatori a lungo termine: combinazione delle ultime due definizioni. I pazienti ricevevano, con schema in doppio-cieco, moxifloxacin (una compressa da 400 mg qd per 5 giorni) oppure il farmaco di confronto scelto dal medico tra tre possibili antibiotici: amoxicillina (una capsula da 500 mg bid per 7 giorni), claritromicina (due compresse da 250 mg bid per 7 giorni) o cefuroxima-axetile (una compressa da 250 mg bid per 7 giorni). Questa scelta è stata basata sulle abitudini terapeutiche, sulla conoscenza epidemiologica dei patogeni locali, sulla sensibilità *in vitro* e sulle caratteri-

stiche cliniche del paziente. La lista di randomizzazione usava un sistema a blocchi comprendenti lo stesso numero di individui, cosicché per ogni blocco veniva collocato in ogni braccio di trattamento un numero uguale di pazienti, ed ai pazienti venivano assegnati numeri sequenziali ascendenti casuali tra quelli di ciascun centro e strato. L'elenco della randomizzazione non era accessibile a nessuno di coloro che erano coinvolti nella conduzione dello studio ed i codici dei pazienti potevano essere rivelati solo in caso di emergenza. Per assicurare la cecità, tutti gli antibiotici erano incapsulati con aspetto identico e capsule di placebo erano incluse nel blister quando appropriato, cioè nei giorni 6 e 7 di trattamento nel braccio della moxifloxacin.

I pazienti venivano contattati per telefono alla fine del trattamento (dal 5° al 7° giorno dopo la randomizzazione) ed erano poi esaminati 7-10 giorni dopo avere completato il trattamento, ed era spedito l'espettorato, se presente, per essere esaminato. Il controllo a lungo termine era fatto mensilmente tramite contatti telefonici fino ad un massimo di 9 mesi dopo il trattamento in studio. L'ultima visita coincideva con la comparsa dell'AECB o a 9 mesi, qualunque delle due possibilità capitasse per prima, e comprendeva una visita clinica e l'esame dell'espettorato. La misura principale del risultato era il successo clinico stimato da 7 a 10 giorni dopo la fine del trattamento, definito come la percentuale di pazienti curati clinicamente o migliorati secondo la definizione seguente: cura clinica (ritorno allo stato pre-esacerbazione, nessuna terapia antimicrobica supplementare); miglioramento clinico (non completo ritorno allo stato pre-esacerbazione, ma miglioramento in termini di segni clinici e sintomi sufficiente a non richiedere alcuna terapia antibiotica alternativa); fallimento clinico (nessun cambiamento, peggioramento, miglioramento insufficiente o ricomparsa di segni e sintomi di infezione tali da richiedere una terapia antimicrobica alternativa); ed indeterminato (accertamento clinico non possibile).

Misure secondarie di efficacia clinica includevano la frequenza della terapia antimicrobica supplementare, il tempo trascorso fino alla comparsa di un'altra AECB ed il successo batte-

riologico. Questo era definito come eradicazione o presunta eradicazione da 7 a 10 giorni dopo il trattamento, secondo questa definizione: eradicazione (iniziale microorganismo causale assente su coltura dell'espettorato); presunta eradicazione (assenza di materiale da mettere in coltura adatto per una valutazione a causa del miglioramento clinico del paziente e quindi impossibilità a produrre espettorato); persistenza (microorganismi originari ancora presenti nella coltura dell'espettorato); presunta persistenza (assenza di materiale di coltura adatto per valutazione e pazienti considerati come fallimento clinico); superinfezione (isolamento di un nuovo microorganismo patogeno/causale giudicato essere la causa di un'infezione del tratto respiratorio associata con segni clinici); ed indeterminato (risposta batteriologica al farmaco dello studio non valutabile per qualsiasi ragione).

#### Analisi statistica

La popolazione intention-to-treat (ITT) includeva tutti i pazienti randomizzati che ricevevano almeno una dose di farmaco dello studio, mentre la popolazione per-protocol (PP) comprendeva i pazienti con confermata AECB infettiva di tipo I secondo Anthonisen che non ricevevano alcun altro antimicrobico se non il farmaco in studio, per almeno 3 giorni in caso di fallimento clinico o una percentuale  $\geq$  all'80% di questo farmaco in caso di cura, con documentazione adeguata dell'adesione al trattamento e assenza di violazioni maggiori del protocollo. La popolazione microbiologicamente idonea includeva i pazienti del gruppo PP con almeno un microorganismo causale pre-trattamento ed una valutazione batteriologica idonea post-terapia.

La potenza dello studio era stata definita in modo che si trattasse di uno studio di non inferiorità e la dimensione del campione era stata calcolata per dimostrare che l'efficacia della moxifloxacina non era inferiore a quella dei farmaci di confronto per più del 10%. La dimensione del campione era basata su una percentuale di fallimento prevista del 15% nel braccio di confronto, con un  $\Delta$  di equivalenza del 10% tra i bracci di studio,  $\alpha = 2,5\%$  (unilaterale) e  $\beta = 10\%$ . Su queste basi erano necessari 318 pazienti per ogni braccio di trattamento, incluso un 15%

in più per il disegno multicentrico.<sup>37</sup> Assumendo una percentuale di validità approssimativamente del 95% per il parametro primario di efficacia, era necessario randomizzare 670 pazienti.

La comparabilità del braccio di trattamento di base era testata con il *t* test di Student per variabili normalmente distribuite o il test esatto di Fisher per le variabili categoriche. Per le analisi di equivalenza, è stato calcolato l'intervallo di confidenza (IC) bilaterale al 95%, usando la stima di Mantel-Haenszel. Se il limite più basso dell'IC al 95% era di  $-10\%$ , la moxifloxacina risultava essere non meno efficace rispetto al confronto. Se il limite più basso era  $>$  di 0, era dimostrata la superiorità del trattamento con moxifloxacina. Le analisi esplorative della sopravvivenza (Kaplan-Meier) erano condotte sul tempo che trascorreva fino alla prima comparsa di un evento composto, definito come fallimento del trattamento dello studio, o comparsa di una nuova AECB, o somministrazione di qualsiasi trattamento antibiotico per AECB.

## RISULTATI

Un totale di 1935 pazienti sono stati arruolati in 103 centri, 733 dei quali sono stati randomizzati. Le popolazioni, randomizzata e non, erano comparabili per età, sesso e FEV<sub>1</sub>, ma la durata media di CB e il numero degli episodi di AECB nell'anno precedente erano significativamente superiori nella popolazione randomizzata (Tabella 1). Il profilo della popolazione dello studio è mostrato nella Figura 2. Nel braccio di confronto, la scelta del trattamento era dipendente dalla nazione, essendo il cefuroxima-axetile somministrato nello 0-65% di coloro che assumevano il farmaco di confronto (174 pazienti in tutto), la claritromicina dallo 0 al 32% (114 pazienti) e l'amoxicillina dallo 0 al 58% (88 pazienti). Le motivazioni più frequentemente riportate per la

**Tabella 1—Caratteristiche dei pazienti suddivisi secondo la randomizzazione\***

| Caratteristiche                | Arruolati<br>(n = 1935) | Randomizzati<br>(n = 733) | Non Randomizzati<br>(n = 1202) | Valore di p† |
|--------------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------|
| Maschi                         | 1320 (68,2)             | 498 (67,9)                | 822 (68,4)                     | 0,84¶        |
| Età, aa                        | 63,4 $\pm$ 9,7          | 63,2 $\pm$ 9,8            | 63,6 $\pm$ 9,7                 | 0,49#        |
| $\geq$ 65                      | 918 (47,4)              | 347 (47,3)                | 571 (47,5)                     | 0,94**       |
| < 65                           | 1017 (52,6)             | 386 (52,7)                | 631 (52,5)                     |              |
| Anni dalla diagnosi di CB‡     | 11,7 $\pm$ 9,6          | 12,5 $\pm$ 9,8            | 11,1 $\pm$ 9,5                 | 0,04#        |
| Nr. AECB nell'anno precedente§ | 2,9 $\pm$ 1,3           | 3,1 $\pm$ 1,4             | 2,8 $\pm$ 1,3                  | < 0,01#      |
| < 4                            | 1505 (77,8)             | 530 (72,3)                | 975 (81,1)                     | < 0,01††     |
| $\geq$ 4                       | 426 (22,0)              | 203 (27,7)                | 223 (18,6)                     |              |
| FEV <sub>1</sub> % predetto    |                         |                           |                                |              |
| < 50                           | 861 (44,5)              | 310 (42,3)                | 511 (42,5)                     | 0,41‡‡       |
| $\geq$ 50                      | 1067 (55,1)             | 423 (57,7)                | 644 (53,6)                     |              |

\*I dati sono presentati come media  $\pm$  DS o Nr. (%).

†Non randomizzati vs randomizzati.

‡Non riportato in sei pazienti non randomizzati.

§Non riportato in quattro pazienti non randomizzati.

||Non riportato in sette pazienti non randomizzati.

¶test  $\chi^2$ .

#test t.

\*\*test  $\chi^2 \geq$  di 65 aa vs < di 65 aa.

††test  $\chi^2 <$  4 riacutizzazioni vs  $\geq$  4 riacutizzazioni.

‡‡test  $\chi^2 <$  50% del predetto vs  $\geq$  50% del predetto.

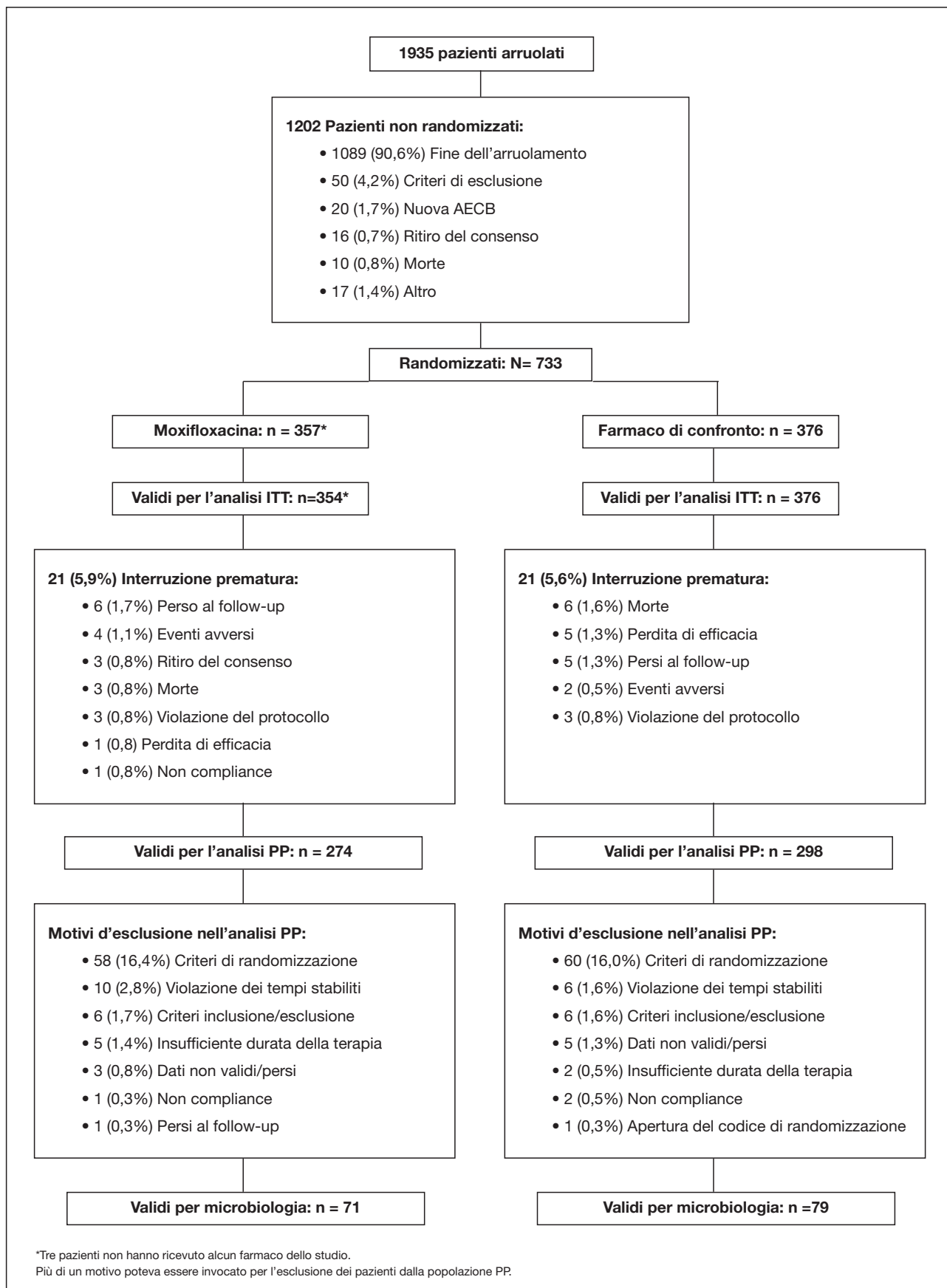


FIGURA 2. Suddivisione dei pazienti.

**Tabella 2—Caratteristiche dei pazienti suddivisi secondo il braccio di trattamento (Popolazione ITT)\***

| Caratteristiche   | Moxifloxacina<br>(n = 354) | Confronto<br>(n = 376) | Valore di p |
|---|----------------------------|------------------------|-------------|
| Visita arruolamento   |                            |                        |             |
| Maschi  | 243 (68,6)                 | 253 (67,3)             | 0,74¶       |
| Età, aa   | 63,8 ± 9,7                 | 62,6 ± 9,9             | 0,08#       |
| Anni dalla diagnosi di CB                                   | 12,2 ± 9,7                 | 12,8 ± 9,9             | 0,45#       |
| % FEV <sub>1</sub> predetto                                 |                            |                        | 0,81¶       |
| < 50  | 149 (42,1)                 | 159 (42,3)             |             |
| ≥ 50  | 205 (57,9)                 | 217 (57,7)             |             |
| AECB nell'anno precedente                                   |                            |                        | 0,79¶       |
| < 4   | 257 (72,6)                 | 270 (71,8)             |             |
| ≥ 4   | 97 (27,4)                  | 106 (28,2)             |             |
| Fumo, anni  | 37,5 ± 11,1                | 37,7 ± 11,2            | 0,80#       |
| Ex fumatori   | 208 (58,8)                 | 203 (54,0)             |             |
| Fumatori  | 146 (41,2)                 | 173 (46,0)             |             |
| Malattie Cardiopolmonari                                    |                            |                        | 0,59¶       |
| Assenti   | 301 (85,0)                 | 324 (86,2)             |             |
| Presenti  | 53 (15,0)                  | 52 (13,8)              |             |
| Visita di randomizzazione                                   |                            |                        |             |
| Giorni dalla comparsa di sintomi di AECB e randomizzazione† |                            |                        | 0,54¶       |
| < 4   | 249 (70,3)                 | 275 (73,1)             |             |
| 4-7   | 63 (17,8)                  | 67 (17,8)              |             |
| > 7   | 41 (11,6)                  | 34 (9,0)               |             |
| Temperatura, °C   | 37,6 ± 0,8                 | 37,6 ± 0,8             | 0,31#       |
| > 38,5°C  | 52 (14,7)                  | 58 (15,4)              |             |
| Frequenza respiratoria, respiri/min                         | 21,5 ± 5,2                 | 21,9 ± 5,8             | 0,35#       |
| Uso di steroidi   |                            |                        | 0,36¶       |
| Nessuno‡  | 151 (42,7)                 | 160 (42,6)             |             |
| Inalatori a lungo termine§                                  | 97 (27,4)                  | 119 (31,6)             |             |
| Sistemici e inalatori a lungo termine                       | 55 (15,5)                  | 57 (15,2)              |             |
| Sistemici   | 51 (14,4)                  | 40 (10,6)              |             |

\*I dati sono presentati come Nr. (%) o media ± DS.

†Non riportati per un paziente nel braccio moxifloxacina

‡O nessun aumento del dosaggio di steroidi.

§Somministrati per più di 2 mesi prima della randomizzazione.

¶Iniziati alla randomizzazione o aumentati di dosaggio alla randomizzazione se già somministrati prima.

¶test  $\chi^2$ .

#test t.

scelta del farmaco di confronto erano la presentazione clinica del paziente ed il modello di suscettibilità locale del patogeno sospettato. I bracci di trattamento erano comparabili per ogni variabile sia al momento della visita di arruolamento che a quella di randomizzazione (Tabella 2). Alla visita di randomizzazione in 232 pazienti (31,8%) è stato isolato un totale di 254 patogeni. Come mostrato nella Tabella 3, i patogeni più comuni erano l'*Haemophilus influenzae*, presente nel 41,8% di tutti gli isolati, e lo *Streptococcus pneumoniae*, scoperto nel 20,3% di tutti gli isolati. L'*H. influenzae* (45,6% contro il 38,8%), le Enterobacteriaceae (15,5% contro il 10,1%), e lo *Pseudomonas* spp (7,8% contro il 3,9%) erano isolati più frequentemente in pazienti con il grado più grave di ostruzione al flusso aereo (FEV<sub>1</sub> < al 50%). Relativamente ai patogeni, la concentrazione minima inibente il 90% degli isolati (MIC<sub>90</sub>) nella fase pre trattamento variava da 0,11 a 8 mg/L per moxifloxacina e da 0,25 a 256,00 mg/L per il far-

maco di confronto. Per quanto riguarda la compliance al trattamento, ricevevano il pieno ciclo di trattamento rispettivamente 342 pazienti (96,6%) nel gruppo della moxifloxacina e 370 pazienti (98,4%) in quello di confronto.

La moxifloxacina ed i regimi di confronto erano equivalenti in termini di percentuali di successo clinico (cura più miglioramento) 7-10 giorni dopo la terapia. Questo era confermato nei sottogruppi di pazienti con AECB batteriologicamente documentate. La moxifloxacina ha mostrato superiorità rispetto al confronto per quanto riguardava la cura clinica da 7 a 10 giorni dopo la terapia, sia nelle popolazioni ITT che PP, con una differenza costantemente compresa fra il 7 e l'8% tra bracci di trattamento (Tabella 4). Quando il fallimento clinico era analizzato in pazienti che avevano richiesto terapia antibiotica supplementare, le percentuali di fallimento erano significativamente più basse nel gruppo della moxifloxacina (27 su 354 pazienti,

**Tabella 3—Distribuzione e MIC90 degli antibiotici testati contro patogeni isolati da campioni ottenuti prima della terapia**

| Variabili                         | Moxifloxacina (n = 112) |                         |               | Amoxicillina (n = 31) |                         |               | Clarithromicina (n = 42) |                         |               | Cefuroxima (n = 47) |                         |               |
|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------|-----------------------|-------------------------|---------------|--------------------------|-------------------------|---------------|---------------------|-------------------------|---------------|
|                                   | Nr. (%)*                | MIC <sub>90</sub> mg/L† | % Resistenza‡ | Nr. (%)*              | MIC <sub>90</sub> mg/L† | % Resistenza‡ | Nr. (%)*                 | MIC <sub>90</sub> mg/L† | % Resistenza‡ | Nr. (%)*            | MIC <sub>90</sub> mg/L† | % Resistenza‡ |
| Gram positivi                     |                         |                         |               |                       |                         |               |                          |                         |               |                     |                         |               |
| Qualsiasi micro-organismo         | 29 (25,9)               |                         |               | 6 (19,4)              |                         |               | 12 (28,6)                |                         |               | 7 (14,9)            |                         |               |
| <i>S pneumoniae</i>               | 26 (23,2)               | 0,19 (46)               | 2,2           | 5 (16,1)              | 0,38 (46)               | 0,0           | 10 (23,8)                | 14,00 (46)              | 28,3          | 6 (12,8)            | 8,00 (46)               | 21,8          |
| <i>Staphylococcus aureus</i>      | 3 (2,7)                 | 0,13 (7)                | 0,0           | 1 (3,2)               | 24,00 (7)               | 14,3          | 2 (4,8)                  | 0,25 (7)                | 0,0           | 1 (2,1)             | 1,50 (7)                | 0,0           |
| Gram negativi                     |                         |                         |               |                       |                         |               |                          |                         |               |                     |                         |               |
| Qualsiasi micro-organismo         | 90 (80,4)               |                         |               | 27 (87,1)             |                         |               | 31 (73,8)                |                         |               | 42 (89,4)           |                         |               |
| Gram-negativo                     |                         |                         |               |                       |                         |               |                          |                         |               |                     |                         |               |
| <i>H influenzae</i>               | 45 (40,2)               | 0,19 (95)               | 0,0           | 18 (58,1)             | 36,00 (95)              | 14,8          | 19 (45,2)                | 12,00 (94)              | 54,2          | 15 (31,9)           | 16,00 (95)              | 10,5          |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>      | 13 (11,6)               | 0,11 (30)               | 0,0           | 2 (6,5)               | 25,00 (30)              | 20,0          | 7 (16,7)                 | 1,50 (30)               | 3,3           | 9 (19,1)            | 14,50 (30)              | 10,0          |
| Enterobacteriaceae                | 16 (14,3)               | 1,50 (28)               | 0,0           | 1 (3,2)               | 256,00 (26)             | 53,9          | 4 (9,5)                  | 256,00 (26)             | 100,0         | 8 (17,0)            | 256,00 (27)             | 48,2          |
| <i>Haemophilus parainfluenzae</i> | 11 (9,8)                | 0,25 (20)               | 0,0           | 5 (16,1)              | 1,50 (20)               | 5,0           | 1 (2,4)                  | 20,00 (20)              | 85,0          | 4 (8,5)             | 2,00 (20)               | 0,0           |
| Altri gram negativi               | 11 (9,8)                | 8,00 (20)               | 30,0          | 1 (3,2)               | 256,00 (18)             | 77,8          | 2 (4,8)                  | 256,00 (19)             | 94,7          | 8 (17,0)            | 256,00 (19)             | 68,5          |

\*Percentuali riferite a pazienti con almeno un microorganismo; i pazienti potevano avere più di un microorganismo isolato.

†I dati in parentesi sono i numeri di ceppi in cui è stata determinata la MIC con E-test.

‡Resistenza *in vitro* definita come MIC > 2 mg/L (moxifloxacina), > 16 mg/L (amoxicillina), > 4 mg/L (claritromicina), > 4 mg/L (cefuroxima-axetile).

7,6%) rispetto al gruppo di confronto (53 su 376 pazienti, 14,1%) nella popolazione ITT (IC al 95%, da 2,3 a 11,6), e nella popolazione PP (24 su 274 pazienti [8,8%] contro 44 su 298 pazienti [14,8%]; IC al 95%, da 0,6 a 11,1).

Nella popolazione microbiologicamente idonea, la percentuale batteriologica di successo con moxifloxacina era significativamente più alta che col confronto (Tabella 5). C'erano 3 microorganismi che persistevano nel regime con moxifloxacina (*Klebsiella pneumoniae* [concentrazione minima inibente (MIC) basale di 0,064 mg/L], *Haemophilus parainfluenzae* [MIC di 0,125 mg/L] e *S. pneumoniae* [MIC di 0,125 mg/L]) e 11 microorganismi persistenti nel regime di confronto (*Moraxella catarrhalis* [MIC basale di cefuroxima di 1,0 mg/L], *Pseudomonas aeruginosa* [tutti e tre trattati con cefuroxima, MIC di 4,0 mg/L e 256 mg/L], *H. influenzae* [amoxicillina, due ceppi: MIC di 0,38 mg/L e 0,5 mg/L; claritromicina, due ceppi: MIC di 1,5 mg/L e 16 mg/L; cefuroxima, due ceppi: MIC di 1,0 mg/L e 0,38 mg/L], *H. parainfluenzae* [amoxicillina, MIC di 128 mg/L]). Una superinfezione veniva osservata rispettivamente in tre e in due pazienti nel gruppo moxifloxacina e in quello di confronto. Nel gruppo della moxifloxacina, i microorganismi responsabili della superinfezione erano lo *S pneumoniae* (MIC di 0,064 mg/L), la *M catarrhalis* (MIC di 0,047 mg/L) e lo *P aeruginosa* (MIC di 1,5 mg/L). Nel gruppo di confronto, i superinfettanti erano lo *S pneumoniae* (MIC di 4,0 mg/L) e la *K pneumoniae* (MIC di 2,0 mg/L), ambedue in pazienti che ricevevano cefuroxima.

Nel braccio di studio con moxifloxacina c'era una frequenza significativamente più bassa della terapia antibiotica supplementare che nel regime di confronto nella popolazione di PP (26 su 274 pazienti [9,5%] contro 45 su 298 pazienti [15,1%],  $p = 0,045$ ), dato confermato anche nella popolazione ITT ( $p = 0,006$ ). La cura clinica ( $p = 0,03$ ) era ottenuta in una proporzione significativamente più alta di pazienti trattati con moxifloxacina rispetto al confronto nei pazienti che non ricevevano un trattamento concomitante con steroidi o che non avevano variato il trattamento con steroidi sistemici nella popolazione ITT (Tabella 6). Sia il successo clinico che le percentuali di cura erano più basse in entrambi i gruppi di trattamento nei pazienti con più grave ostruzione delle vie aeree; per la popolazione ITT, la moxifloxacina aveva percentuali di cura clinica significativamente ( $p < 0,03$ ) più alte in pazienti con un FEV<sub>1</sub> ≥ del 50% (Tabella 7).

Durante il periodo di follow-up, e dopo l'esclusione di pazienti ITT che avevano ricevuto un ulteriore antibiotico nel corso dello studio per la comparsa di un'AECB, era documentata una nuova AECB in 179 su 324 pazienti nel braccio moxifloxacina ed in 176 su 319 pazienti nel braccio di con-

**Tabella 4—Riepilogo dei risultati di efficacia clinica a 7 – 10 giorni di terapia**

| Variabili  | Popolazione ITT              |                         |            | Popolazione PP               |                         |            |
|--|------------------------------|-------------------------|------------|------------------------------|-------------------------|------------|
|  | Moxifloxacina, Nr/Totale (%) | Confronto Nr/Totale (%) | IC al 95%  | Moxifloxacina, Nr/Totale (%) | Confronto Nr/Totale (%) | IC al 95%  |
| Successo clinico*†   | 310/354 (87,6)               | 312/376 (83,0)          | – 0,7–9,5  | 239/274 (87,2)               | 251/298 (84,2)          | – 3,0–8,5  |
| Cura clinica   | 251/354 (70,9)               | 236/376 (62,8)          | 1,4–14,9   | 191/274 (69,7)               | 185/298 (62,1)          | 0,3–15,6   |
| Successo clinico in pazienti con AECEB confermata batteriologicamente AECEB* | 98/112 (87,5)                | 94/120 (78,3)           | – 1,4–17,9 | 62/71 (87,3)                 | 66/79 (83,5)            | – 7,2–15,4 |

\*Cura clinica insieme a miglioramento.

†Le percentuali di successo clinico nei gruppi di trattamento con amoxicillina, claritromicina e cefuroxima-axetile erano rispettivamente di 83,0%, 84,2% e 82,2% nella popolazione ITT; dati corrispondenti erano osservati nella popolazione PP con percentuali di 81,5%, 87,4% e 83,8%.

fronto. In quella popolazione il tempo mediano fino alla successiva AECEB era rispettivamente di 131,0 giorni (range da 18 a 289 giorni) e 103,5 giorni (range da 14 a 280 giorni) per la moxifloxacina e il confronto. Il tempo medio fino alla successiva AECEB era di 132,8 giorni (DS di 67,5) e di 118,0 giorni (DS di 67,9) rispettivamente per la moxifloxacina e per il confronto; la differenza era statisticamente significativa ( $p = 0,03$ ). In un'analisi del tempo intercorso fino al primo evento composto (fallimento del trattamento e/o nuova riacutizzazione e/o qualsiasi trattamento antibiotico aggiuntivo), il test logaritmico dei ranghi mostrava una significativa differenza in favore della moxifloxacina fino a 5 mesi di

follow-up ( $p = 0,03$ ), differenza che non era più statisticamente significativa se riferita a tutta la durata dello studio ( $p = 0,11$ ). Quando la stessa analisi era stratificata secondo la data dell'ultima riacutizzazione, la moxifloxacina era superiore al braccio di confronto nel sottogruppo di pazienti che avevano avuto una riacutizzazione meno di 6 mesi prima della randomizzazione (Figura 3).

Eventi avversi considerati come possibilmente o probabilmente correlati con i farmaci utilizzati nello studio erano riportati in un numero simile di pazienti in entrambi i gruppi (Tabella 8). Questi eventi erano di solito di entità da lieve a moderata. Il farmaco in studio è stato sospeso prima del tempo

**Tabella 5—Risposta batteriologica 7-10 giorni dopo la terapia**

| Variabili                       | Popolazione ITT        |                             | Popolazione microbiologicamente valida |                             |
|---------------------------------|------------------------|-----------------------------|--|-----------------------------|
|                                 | Moxifloxacina, Nr. (%) | Confronto Nr. (%) IC al 95% | Moxifloxacina, Nr. (%)                 | Confronto Nr. (%) IC al 95% |
| Totali                          | 112 (100,0)            | 120 (100,0)                 | 71 (100,0)                             | 79 (100,0)                  |
| Successo batteriologico         | 86 (76,8)              | 81 (67,5)                   | 65 (91,5)                              | 64 (81,0)                   |
| Eradicazione                    | 42 (37,5)              | 39 (32,5)                   | 36 (50,7)                              | 35 (44,3)                   |
| Presunta eradicazione           | 44 (39,3)              | 42 (35,0)                   | 29 (40,8)                              | 29 (36,7)                   |
| Fallimento batteriologico       | 26 (23,2)              | 39 (32,5)                   | 6 (8,4)                                | 15 (19,0)                   |
| Eradicazione con superinfezione | 3 (2,7)                | 4 (3,3)                     | 3 (4,2)                                | 4 (5,1)                     |
| Persistenza*                    | 7 (6,3)                | 15 (12,5)                   | 3 (4,2)                                | 11 (13,9)                   |
| <i>S pneumoniae</i>             | 1 (0,9)                | 0                           | 1 (1,4)                                | 0                           |
| <i>H influenzae</i>             | 1 (0,9)                | 9 (7,5)                     | 0                                      | 6 (7,6)                     |
| <i>H parainfluenzae</i>         | 1 (0,9)                | 1 (0,8)                     | 1 (1,4)                                | 1 (1,3)                     |
| <i>K pneumoniae</i>             | 1 (0,9)                | 0                           | 1 (1,4)                                | 0                           |
| <i>M catarrhalis</i>            | 0                      | 2 (1,7)                     | 0                                      | 1 (1,3)                     |
| <i>P aeruginosa</i>             | 2 (1,8)                | 3 (2,5)                     | 0                                      | 3 (3,8)                     |
| <i>Serratia marcescens</i>      | 1 (0,9)                | 0                           | 0                                      | 0                           |
| Presunta persistenza            | 1 (0,9)†               | 1 (0,8)‡                    | 0                                      | 0                           |
| Non determinati/mancanti        | 15 (13,4)              | 19 (15,8)                   | 0                                      | 0                           |
| IC al 95%§                      |                        | – 1,8–20,4                  |  | 0,4–22,1                    |

\*Incluse persistenza e superinfezione.

†*Enterobacter cloacae*.

‡*H influenzae*.

§IC calcolato per le differenze nelle percentuali di successo batteriologico.

**Tabella 6—Risultati clinici, in rapporto all'uso di steroidi 7 – 10 giorni dopo la terapia\***

| Variabili             | Popolazione ITT |                |             | Popolazione PP |                |             |
|-----------------------|-----------------|----------------|-------------|----------------|----------------|-------------|
|                       | Moxifloxacina   | Confronto      | Valore di p | Moxifloxacina  | Confronto      | Valore di p |
| Successo clinico      |                 |                |             |                |                |             |
| Nessuno†              | 138/151 (91,4)  | 136/160 (85,0) | 0,07        | 96/104 (92,3)  | 109/126 (86,5) | 0,16        |
| Sistemicì‡            | 43/51 (84,3)    | 36/40 (90,0)   | 0,43        | 33/40 (82,5)   | 28/31 (90,3)   | 0,35        |
| Inalatori§            | 83/97 (85,6)    | 94/119 (79,0)  | 0,21        | 74/86 (86,0)   | 73/92 (79,3)   | 0,24        |
| Sistemicì e inalatori | 46/55 (83,6)    | 46/57 (80,7)   | 0,69        | 36/44 (81,8)   | 41/49 (83,7)   | 0,81        |
| Cura clinica          |                 |                |             |                |                |             |
| Nessuno†              | 117/151 (77,5)  | 106/160 (66,3) | 0,03        | 77/104 (74,0)  | 83/126 (65,9)  | 0,18        |
| Sistemicì‡            | 35/51 (68,6)    | 30/40 (75,0)   | 0,50        | 27/40 (67,5)   | 22/31 (71,0)   | 0,75        |
| Inalatori§            | 63/97 (64,9)    | 68/119 (57,1)  | 0,24        | 59/86 (68,6)   | 52/92 (56,5)   | 0,10        |
| Sistemicì e inalatori | 36/55 (65,5)    | 32/57 (56,1)   | 0,31        | 28/44 (63,6)   | 28/49 (57,1)   | 0,52        |

\*I dati sono presentati come Nr./Totale (%).

†O nessun cambiamento nel dosaggio degli steroidi alla randomizzazione; pazienti inseriti nel gruppo "non steroidi" sebbene trattati precedentemente con steroidi: ITT, 24 (moxifloxacina) e 33 (confronto); PP, 18 (moxifloxacina) e 29 (confronto).

‡Iniziati o aumentati di dosaggio, se già somministrati, alla randomizzazione. Dosaggio medio equivalente a prednisone: 30,1 mg (DS 19,4) vs 29,8 mg (20,9) rispettivamente in moxifloxacina e confronto.

§Somministrati per più di 2 mesi prima della randomizzazione.

a causa di eventi avversi in quattro pazienti di ogni gruppo (1,1%). Di 43 eventi avversi gravi, 19 sono stati riportati nel braccio di trattamento con moxifloxacina e 24 nel braccio di confronto. Due eventi gravi (sepsi e dispnea) sono stati giudicati correlati con i farmaci dello studio nel gruppo di confronto, entrambi comunque si sono risolti. Venivano riportate 9 morti durante lo studio, tre nel braccio di trattamento con moxifloxacina e sei in quello di confronto. Due pazienti nel gruppo di confronto sono morti per insufficienza respiratoria. Nessun decesso è stato posto in relazione con il farmaco in studio.

#### DISCUSSIONE

In termini di successo clinico 7-10 giorni dopo la fine del trattamento, 5 giorni di moxifloxacina sono risultati efficaci almeno come 7 giorni di terapia convenzionale antibiotica in tutte le popolazioni dello studio definite prospetticamente. Questo risultato è costante rispetto a precedenti studi<sup>33,34</sup> che

confrontavano la moxifloxacina con diversi regimi di antibiotico. Tuttavia, il presente studio contiene una significatività più elevata per la pratica clinica, in quanto mima più strettamente le condizioni reali pur mantenendo un alto grado interno di validità.<sup>38,39</sup> Nel nostro studio, l'equivalenza veniva raggiunta seguendo uno schema rigido: la terapia di confronto era scelta per ogni paziente fra tre trattamenti ben stabiliti di prima linea che comprendevano due classi di farmaci diversi (beta-lattamici e macrolidi). La selezione degli antibiotici di confronto è stata basata sulle linee guida attuali,<sup>13,26,27</sup> ed anche su ciò che rispecchiava la pratica medica dei paesi partecipanti. Nel fare questa scelta probabilistica di prima linea, il medico poteva tenere in considerazione la presentazione clinica individuale del paziente, l'orientamento regionale o nazionale e l'epidemiologia locale dei patogeni correlati alle AECB e la loro sensibilità *in vitro*, cosicché i risultati dello studio potessero essere interpretati in termini di efficacia clinica globale piuttosto che solo di efficacia.

**Tabella 7—Risultati clinici in rapporto al grado di ostruzione delle vie aeree 7-10 giorni dopo la terapia\***

| Variabili              | Popolazione ITT |                |             | Popolazione PP |                |             |
|------------------------|-----------------|----------------|-------------|----------------|----------------|-------------|
|                        | Moxifloxacina   | Confronto      | Valore di p | Moxifloxacina  | Confronto      | Valore di p |
| Successo clinico       |                 |                |             |                |                |             |
| FEV <sub>1</sub> < 50% | 124/149 (83,2)  | 126/159 (79,3) | 0,37        | 98/119 (82,4)  | 105/130 (80,8) | 0,75        |
| FEV <sub>1</sub> ≥ 50% | 186/205 (90,7)  | 186/217 (85,7) | 0,11        | 141/155 (91,0) | 146/168 (86,9) | 0,25        |
| Cura clinica           |                 |                |             |                |                |             |
| FEV <sub>1</sub> < 50% | 89/149 (59,7)   | 85/159 (53,5)  | 0,27        | 70/119 (58,8)  | 69/130 (53,1)  | 0,36        |
| FEV <sub>1</sub> ≥ 50% | 162/205 (79,0)  | 151/217 (69,6) | 0,03        | 121/155 (78,1) | 116/168 (69,1) | 0,07        |

\*I dati sono presentati come Nr./Totale (%).

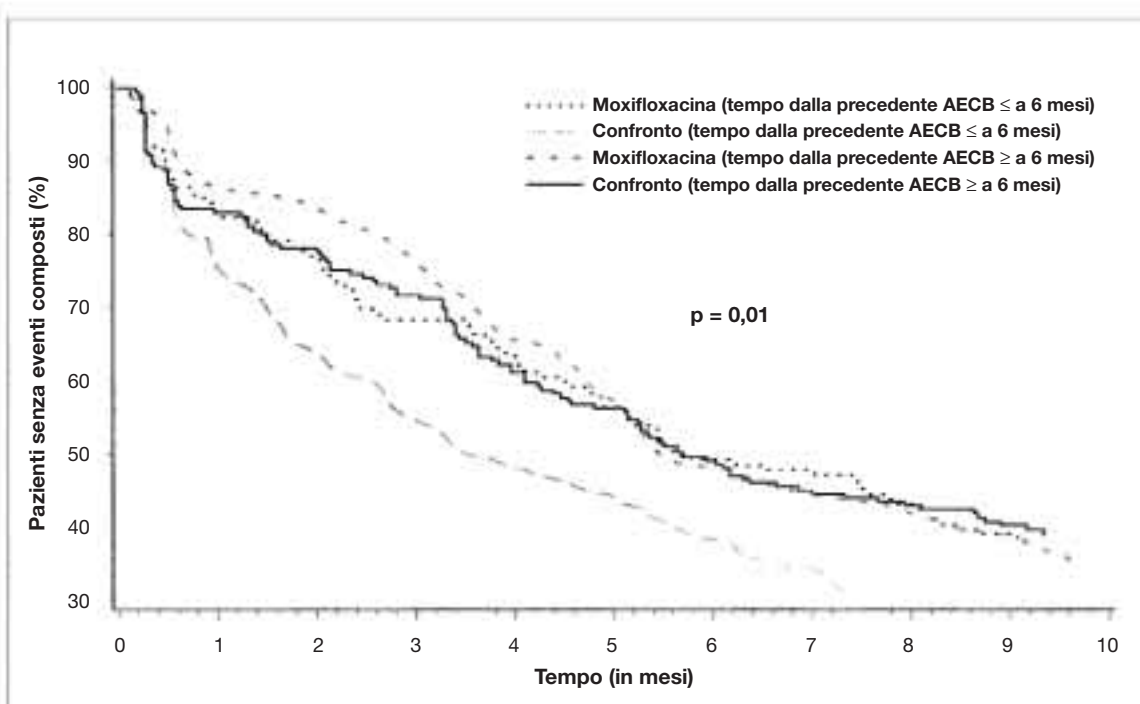


FIGURA 3. Analisi secondo le tabelle di sopravvivenza del tempo di comparsa di eventi composti (fallimento del trattamento e/o nuova riacutizzazione e/o qualsiasi ulteriore trattamento antibiotico) stratificati secondo il tempo dell'ultima riacutizzazione prima della randomizzazione.

Il presente studio è stato progettato per confrontare la moxifloxacina con un insieme di farmaci di confronto con una modalità a due bracci; di conseguenza, non è stato strutturato per comparare *ad hoc* moxifloxacina con i singoli agenti del gruppo di confronto. Il che sarebbe stato probabilmente condizionato negativamente dal fatto che la selezione del farmaco di confronto nel braccio di cura standard non era randomizzata ma derivava da una scelta del clinico. Perciò, eventuali deduzioni conclusive possono essere solamente tratte dal con-

fronto fra la moxifloxacina e l'insieme dei trattamenti standard, che a loro volta sono stati adattati alle necessità dei singoli pazienti.

Una proporzione significativamente maggiore di pazienti ricevuti moxifloxacina per 5 giorni mostravano la cura clinica 7-10 giorni dopo la fine del trattamento rispetto a quelli in terapia antibiotica convenzionale per 7 giorni. Si può discutere se la cura clinica, che richiede un ritorno completo alle condizioni di pre-esacerbazione, fosse importante in termini di soddisfazione per il paziente. Pazienti trattati con moxifloxacina per una riacutizzazione batterica hanno dimostrato una più veloce risoluzione dei sintomi ed un più rapido ritorno alle attività normali rispetto a quelli trattati con macrolidi.<sup>40</sup> La cura clinica potrebbe influenzare anche i risultati nel lungo termine, per il fatto che i pazienti che erano solamente migliorati potevano essere più suscettibili di ricaduta.

La proporzione significativamente maggiore di pazienti con successo batteriologico nel braccio moxifloxacina è in accordo con i risultati riportati precedentemente in uno studio<sup>33</sup> che ha confrontato moxifloxacina e claritromicina nelle AECB. Mentre non vi era alcun ceppo di *S. Pneumoniae* resistente, il trattamento di confronto mostrava una capacità di eradicazione dell'*H. influenzae* marcatamente inferiore rispetto a moxifloxacina dopo trattamento. Questo era probabilmente un fattore che contribuiva a determinare una quota significativamente

Tabella 8—Incidenza degli eventi avversi farmaco-correlati più frequenti\*

| Variabili                | Moxifloxacina<br>(n = 354) | Comparatore<br>(n = 376) |
|--------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Qualsiasi evento avverso | 25 (7,1)                   | 18 (4,8)                 |
| Dolore addominale        | 3 (0,8)                    | 2 (0,5)                  |
| Cefalea                  | 4 (1,1)                    | 3 (0,8)                  |
| Diarrea                  | 9 (2,5)                    | 3 (0,8)                  |
| Gastrite                 | 2 (0,6)                    | —                        |
| Nausea                   | 3 (0,8)                    | 2 (0,5)                  |
| Vertigini                | 3 (0,8)                    | —                        |
| Irritabilità             | 2 (0,6)                    | —                        |
| Alterazione del gusto    | —                          | 3 (0,8)                  |

\*Almeno due pazienti che riportavano un possibile o probabile evento avverso farmaco-correlato. I dati sono presentati come Nr./Totale (%).

minore di pazienti con necessità di un ulteriore agente antimicrobico dopo la moxifloxacin che non dopo il trattamento con il farmaco di confronto. La proporzione di pazienti con patogeni isolati (31,8%) era più bassa di quanto ci si aspettasse, soprattutto perché si trattava di forme del tipo I secondo Anthonisen e con espettorato macroscopicamente purulento,<sup>41</sup> ma questo rientra in quanto riportato in studi precedenti su AECB.<sup>42-46</sup> Ciò si potrebbe spiegare con il rigore dell'esame dell'escreato e con un ulteriore 30,3% di pazienti che avevano patogeni respiratori non sottoposti ad alcun rigoroso criterio.

La stratificazione eseguita *a priori* in base all'uso di steroidi era stata ideata per evitare uno squilibrio di allocamento degli steroidi nei gruppi di trattamento dello studio, con ciò assicurando che il confronto fra moxifloxacin e farmaci di confronto non fosse inficiato dal concomitante uso di steroidi. Tuttavia, da questo studio non può essere tratta alcuna deduzione circa l'efficacia clinica degli steroidi, poiché la collocazione all'uso di steroidi non è avvenuta in maniera randomizzata. Alla luce di ciò, è necessario usare cautela nell'interpretare i dati relativi al successo clinico con moxifloxacin rispetto ai farmaci di confronto nei pazienti che per la riacutizzazione in corso non ricevevano anche steroidi o non avevano modificato il trattamento steroideo praticato nel lungo termine. Sono necessarie ulteriori ricerche, possibilmente utilizzando disegni di studio fattoriali che analizzino la correlazione fra diverse variabili, per documentare se ci sia una potenziale interazione fra il trattamento con l'antibiotico e quello con steroidi. Gli steroidi potrebbero avere un effetto di *per sé*. In alternativa, il loro uso può semplicemente identificare un sottogruppo di pazienti bronchitici cronici più gravi e con una prognosi clinica differente. Queste considerazioni sono anche rilevanti in ordine alla mancanza di differenza tra i due gruppi di trattamento nei pazienti con ostruzione al flusso aereo più grave, che è più probabile ricevano corticosteroidi, e la superiorità di moxifloxacin rispetto al farmaco di confronto nei pazienti con ostruzione al flusso aereo meno grave (cura clinica nella popolazione ITT) che non ricevono corticosteroidi. Quando non siano applicabili disegni fattoriali, si dovrebbe prendere in considerazione l'esclusione dei corticosteroidi in studi clinici volti ad indagare le differenze fra antibiotici.

Un recente studio<sup>47</sup> ha incluso un periodo di osservazione a lungo termine, dopo il follow-up del trattamento, per verificare se la terapia con fluorochinolone fosse in grado di allungare il periodo di tempo fino alla successiva AECB, in confronto con una terapia standard. In questo studio,<sup>47</sup> una percentuale significativamente maggiore di pazienti che ricevevano un ciclo di 5 giorni di gemifloxacin rimanevano liberi da AECB per un periodo di 26 settimane, rispetto a quelli che ricevevano claritromicina. Nel nostro studio, il periodo di tempo fino

alla successiva riacutizzazione era significativamente più elevato nel braccio moxifloxacin, con vantaggio del 13% e 27% circa riguardo rispettivamente al tempo medio e mediano. La superiorità di moxifloxacin sulla terapia antibiotica standard in termini di percentuale di pazienti in cui il trattamento non aveva avuto successo durante la prima riacutizzazione o che ne avevano accusata un'altra con necessità di trattamento antibiotico, è stata osservata fino a 5 mesi dopo la randomizzazione. Moxifloxacin era superiore alla terapia di confronto anche quando si consideravano i pazienti la cui riacutizzazione precedente era avvenuta entro sei mesi dalla randomizzazione. È probabile che questi pazienti abbiano più frequentemente riacutizzazioni. Gli eventi avversi erano di solito di intensità da lieve a moderata e riportati con frequenza comparabile in entrambi i bracci di trattamento. In linea con il noto profilo di sicurezza della moxifloxacin, la maggior parte di questi eventi nel braccio con tale farmaco erano osservati a carico del sistema digerente o nervoso.<sup>48</sup>

Nel complesso, questo studio ha dimostrato che la moxifloxacin era equivalente al regime di confronto per gli obiettivi primari, cioè il successo clinico 7-10 giorni dopo la terapia. La superiorità della moxifloxacin era evidente per le variabili di efficacia sia a breve termine che a lungo termine, compresi la percentuale di cura, la necessità di trattamento dell'AECB con antimicrobici aggiuntivi, la percentuale di eradicazione batterica ed il periodo di tempo fino alla successiva riacutizzazione. Tutti i trattamenti studiati si sono dimostrati sicuri e bene tollerati. In conclusione, questi dati supportano l'uso di moxifloxacin per il trattamento delle AECB. I metodi utilizzati in questo studio dovrebbero essere presi in considerazione nel disegnare futuri studi clinici sulle AECB e si dovrebbe tener conto dei risultati della presente indagine in una possibile revisione delle attuali linee guida per il trattamento delle AECB.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 Doll H, Grey-Amante P, Duprat-Lomon I, et al. Quality of life in acute exacerbations of chronic bronchitis: results from a German population study. *Respir Med* 2002; 96:39-51
- 2 Miravittles M, Murio C, Guerrero T, et al, on behalf of the DAFNE study group. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest* 2002; 121:1449-1455
- 3 Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1418-1422
- 4 Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000; 117(Suppl):380-385
- 5 Adams SG, Anzueto A. Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Semin Respir Infect* 2000; 15: 234-247
- 6 Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106:196-204
- 7 Ball P, Make B. Acute exacerbations of chronic bronchitis: an international comparison. *Chest* 1998; 113:1995-2045

- 8 Destache CJ. Optimizing economic outcomes in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Pharmacotherapy* 2002; 22(Suppl):12S-17S
- 9 Pauwels R. Global initiative for chronic obstructive lung diseases (GOLD): time to act. *Eur Respir J* 2001; 18:901-902
- 10 Reynolds HY. Chronic bronchitis and acute infectious exacerbations. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. New York, NY: Churchill Livingstone, 2000:706-710
- 11 Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995; 8:1398-1420
- 12 Saint S, Bent S, Vittinghoff E, et al. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a meta-analysis. *J Am Med Assoc* 1995; 273:957-960
- 13 Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C. Evidence base for management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2001; 134:595-599
- 14 Sethi S. The role of antibiotics in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Infect Dis Rep* 2003; 5:9-15
- 15 Dewan NA, Rafique S, Kanwar B, et al. Acute exacerbation of COPD: factors associated with poor treatment outcome. *Chest* 2000; 117:662-671
- 16 Grossman R. The value of antibiotics and the outcomes of antibiotic therapy in exacerbation of COPD. *Chest* 1998; 113(Suppl):249-255
- 17 Hoban DJ, Doern GV, Fluit AC, et al. Worldwide prevalence of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the SENTRY Antibiotic Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001; 32(Suppl):S1-93
- 18 Liñares J, de la Campa AG, Pallares R. Fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1999; 341:1546-1548
- 19 Sethi S, Evans N, Grant BJB, et al. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002; 347:465-471
- 20 Anthonisen NR. Bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002; 347:526-527
- 21 Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999; 340:1941-1953
- 22 Ball P, Harris JM, Lowson D, et al. Acute infective exacerbations of chronic bronchitis. *QJM* 1995; 88:61-68
- 23 Grossman R, Mukherjee J, Vaughan D, et al. A 1-year community-based health economic study of ciprofloxacin vs usual antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 1998; 113:131-141
- 24 Miravittles M, Murio C, Guerrero T, on behalf of the DAFNE Study Group. Factors associated with relapse after ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis: a prospective multicenter study in the community. *Eur Respir J* 2001; 17:928-933
- 25 Wilson R, Tillotson G, Ball P. Clinical studies in chronic bronchitis: a need for better definition and classification of severity. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37:205-208
- 26 Grossman RF. Guidelines for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 1997; 112(Suppl):310-313
- 27 European Study on Community-Acquired Pneumonia (ESCAP) Committee. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory infections. *Eur Respir J* 1998; 11:986-991
- 28 Blondeau J, Zhao X, Hansen G, et al. Mutant prevention concentrations (MPC) for fluoroquinolones with clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:433-438
- 29 Jones ME, Karlowky JA, Blosser-Middleton R, et al. Apparent plateau in  $\beta$ -lactamase production among clinical isolates of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in the United States: results from the LIBRA Surveillance initiative. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19:119-123
- 30 Li X, Zhao X, Drlica K. Selection of *Streptococcus pneumoniae* having reduced susceptibility to levofloxacin and moxifloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:522-524
- 31 Soman A, Honeybourne D, Andrews J, et al. Concentrations of moxifloxacin in serum and pulmonary compartments following a single 400 mg oral dose in patients undergoing fibre-optic bronchoscopy. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44:835-838
- 32 Lister PD, Sanders CC. Pharmacodynamics of moxifloxacin, levofloxacin and sparfloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:811-818
- 33 Wilson R, Kubin R, Ballin I, et al. Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44:501-513
- 34 Lode H, Garau J. Improving care for patients with respiratory tract infections. *J Chemother* 2002; 14(suppl 2):22-28
- 35 Reimer LG, Carroll KC. Role of the microbiology laboratory in the diagnosis of lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 1998; 26:742-748
- 36 Approved standard M100-S8 performance standards for antimicrobial susceptibility testing: eighth informational supplement. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1998
- 37 Rodary C, Com-Nougue C, Tournade MF. How to establish equivalence between treatments: a one-sided clinical trial in paediatric oncology. *Stat Med* 1989; 8:593-598
- 38 Torres A, Muir J-F, Corris P, et al. Effectiveness of oral moxifloxacin in standard first-line therapy in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2003; 21:135-143
- 39 Lamping DL, Schroter S, Marquis P, et al. The community-acquired pneumonia symptom questionnaire: a new, patient-based outcome measure to evaluate symptoms in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 2002; 122:920-929
- 40 Kreis SR, and the Therapeutic Circles Bronchitis Study Group. A comparison of moxifloxacin and azithromycin in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Clin Outcomes Manage* 2000; 7:33-37
- 41 Hill AT, Campbell EJ, Hill SL, et al. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis. *Am J Med* 2000; 109:288-295
- 42 Chodosh S, Lakshminarayan S, Swarz H, et al. Efficacy and safety of a 10-day course of 400 or 600 milligrams of grepafloxacin once daily for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: comparison with a 10-day course of 500 milligrams of ciprofloxacin twice daily. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:114-120
- 43 Periti P, Novelli A, Schildwachter G, et al. Efficacy and tolerance of cefpodoxime proxetil compared with co-amoxiclav in the treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26:63-69
- 44 Rademaker CMA, Sips AP, Beumer HM, et al. A double-blind comparison of low-dose ofloxacin and amoxicillin-clavulanic acid in acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26:75-81
- 45 Ziering W, McElvaine P. Randomized comparison of once-daily ceftibuten and twice-daily clarithromycin in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Infection* 1998; 26:68-75
- 46 Sufarlan AW, Zainudin BMZ, Pit S, et al. Causative organisms in acute exacerbation of chronic airways disease and response to ofloxacin therapy. *Drugs* 1995; 49:442-445
- 47 Wilson R, Schentag J, Ball P, et al. A comparison of gemifloxacin and clarithromycin in acute exacerbations of chronic bronchitis and long-term clinical outcomes. *Clin Ther* 2002; 24:639-652
- 48 Lode H, Kubin R, Reiter C. Safety update of oral moxifloxacin: a review of worldwide post-marketing surveillance [abstract]. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8:323