



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Α' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ



Διευθυντής: Καθηγήτρια Ε.Ι. Γκόγκα

ΠΛΕΙΟΤΡΟΠΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΚΛΑΡΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗΣ

Μ. Σαμάρκος

Αν Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμώξεων

3 Οκτωβρίου 2020

Οι μακρολίδες ως αντιμικροβιακά

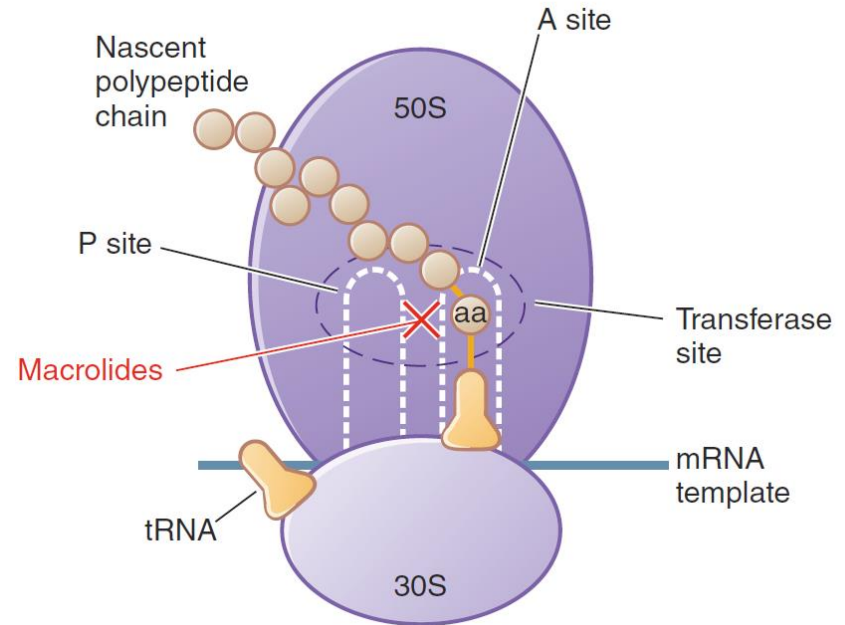


■ Δομή:

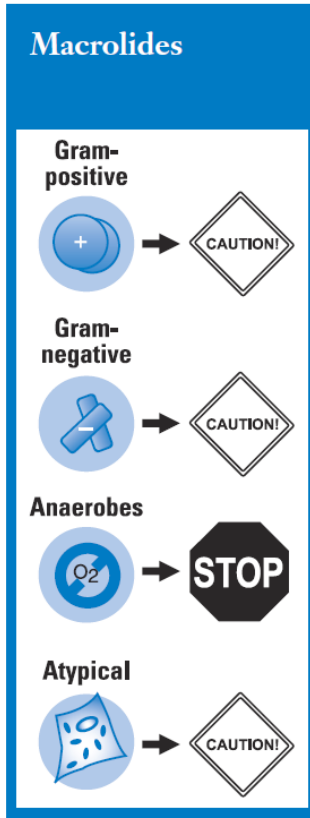
- Δακτύλιος β-λακτόνης με 14 (ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη) ή 15 μέλη (αζιθρομυκίνη)

■ Μηχανισμός δράσης

- Αναστρέψιμη σύνδεση με την 50S υπομονάδα των ριβοσωμάτων των μικροοργανισμών
- Παρεμπόδιση της μετακίνησης της πολυπεπτιδικής αλυσίδας από τη θέση A στη θέση P
- Διακοπή της πρωτεϊνοσύνθεσης



Μακρολίδες: αντιμικροβιακό φάσμα



Gram-positive bacteria	Some <i>Streptococcus pyogenes</i> Some viridans streptococci Some <i>Streptococcus pneumoniae</i> Some <i>Staphylococcus aureus</i>
Gram-negative bacteria	<i>Neisseria</i> spp. Some <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Bordetella pertussis</i>
Atypical bacteria	<i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella pneumophila</i> Some <i>Rickettsia</i> spp.
Mycobacteria	<i>Mycobacterium avium</i> complex <i>Mycobacterium leprae</i>
Spirochetes	<i>Treponema pallidum</i> <i>Borrelia burgdorferi</i>

ΠΛΕΙΟΤΡΟΠΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΜΑΚΡΟΛΙΔΩΝ



ΜΗ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ

- Δράση στο επιθήλιο των αεροφόρων οδών
- Δράση στην αλληλεπίδραση παθογόνου – ξενιστή
- Δράση στη λοιμογονικότητα του παθογόνου

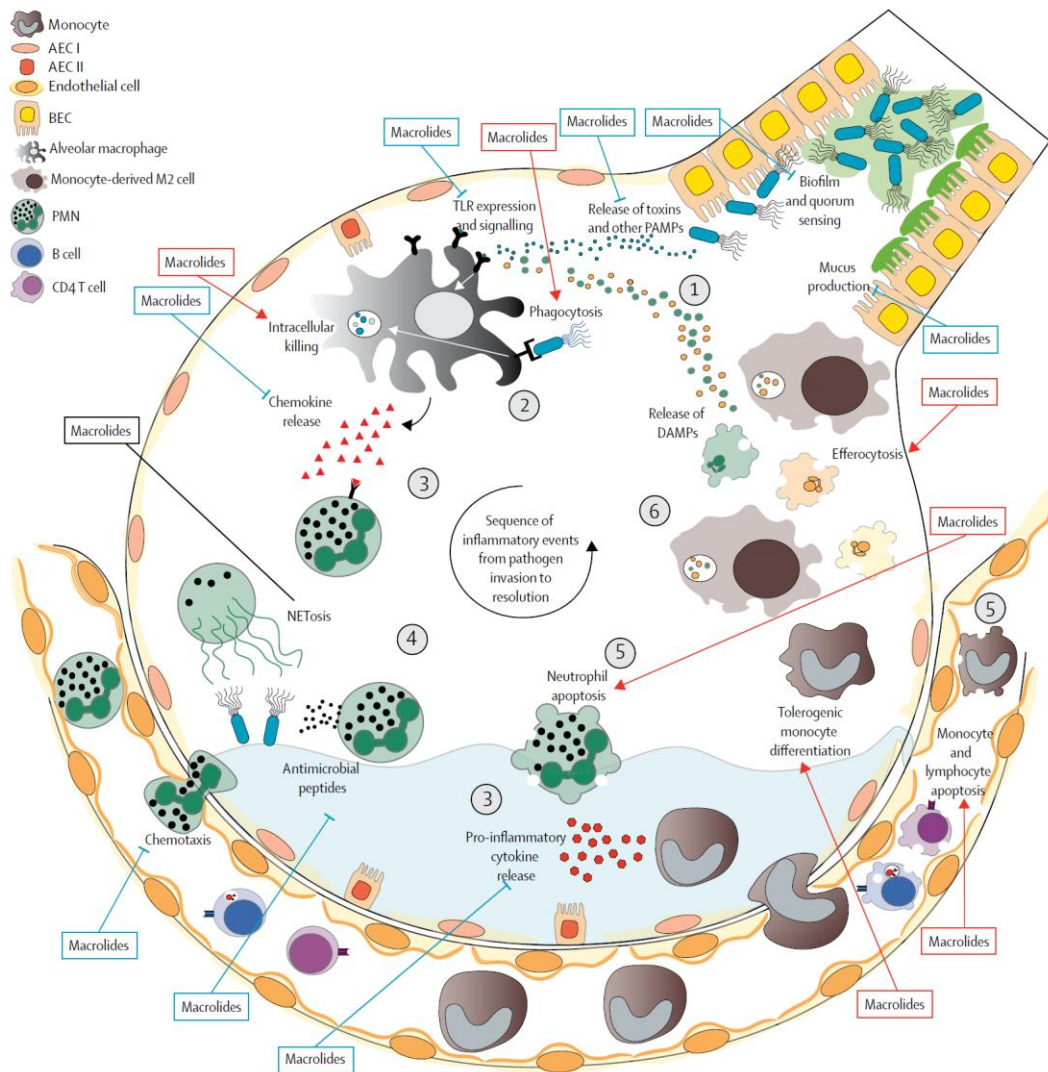
ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ

- Δράση στην εκκίνηση της ανοσολογικής απόκρισης (φυσική/εγγενής ανοσία)
- Δράση στην παραγωγή χημειοκινών/κυτταροκινών/αυξητικών παραγόντων
- Δράση σε κυτταρικές λειτουργίες ανοσοκυττάρων
- Δράση στο σχηματισμό NET



ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΒΑΣΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Οι μακρολίδες σαν ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες



1. Αναστολή quorum sensing και σχηματισμού biofilm
2. Μείωση PAMPs, αναστολή έκφρασης TLRs
3. Αναστολή παραγωγής προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8 IFN- γ)
4. Μείωση αντιμικροβιακών πεπτιδίων στον πνεύμονα, επίδραση στο σχηματισμό NET
5. Διέγερση της απόπτωσης των ουδετεροφίλων, και σε μικρότερο βαθμό των μονοκυττάρων και των λεμφοκυττάρων
6. Εκτροπή της διαφοροποίησης των μονοκυττάρων προς ανοχογόνο φαινότυπο

Οι μακρολίδες φαίνεται ότι επιταχύνουν την ανοσολογική ομοιοστασία, διατηρώντας ή και ενισχύοντας την αντιμικροβιακή άμυνα

Δράση στο επιθήλιο των αεροφόρων οδών



■ Βλέννα:

- Η ερυθρομυκίνη και η κλαριθρομυκίνη μειώνουν τη χρόνια υπερέκκρισή των αεραγωγών, πιθανά μέσω αναστολής έκκρισης Cl και H₂O από το βλεννογόνο.
- Αναστέλλουν την παραγωγή του συστατικού της βλέννας MUC5AC (mucin) η οποία επάγεται από *C. pneumoniae*
- Η κλαριθρομυκίνη βελτιώνει τη διακίνηση (transportability) των αναπνευστικών εκκρίσεων
- Μειώνουν την ποσότητα των πτυέλων σε ασθενείς με βρογχεκτασία και τροποποιούν τη σύνθεση της βλέννας διευκολύνοντας την απομάκρυνσή της

■ Αναπνευστικό επιθήλιο:

- Προστασία από τη βλαπτική δράση των φλεγμονωδών μεσολαβητών
- Βελτίωση της δυσλειτουργίας των κροσσών που προκαλείται από τους φλεγμονώδεις μεσολαβητές

Δράση στην αλληλεπίδραση παθογόνου- ξενιστή



- Quorum sensing: διακυτταρική επικοινωνία αναφορικά με την πυκνότητα του κυτταρικού πληθυσμού και προσαρμογή γονιδιακής έκφρασης.
 - Το quorum sensing χρησιμοποιείται από τα βακτήρια για τη ρύθμιση ορισμένων φαινοτυπικών χαρακτηριστικών όπως η κινητικότητα, ο σχηματισμός biofilm και η έκφραση παραγόντων λοιμογονικότητας.
 - Κλινικά και in vitro δεδομένα δείχνουν αναστολή του quorum sensing από τις μακρολίδες μάλλον μέσω αναστολής της μεταγραφής των ειδικών γονιδίων του quorum sensing.
- Biofilm
 - Δεδομένα από ζωικά μοντέλα / κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι οι μακρολίδες έχουν ευεργετική δράση στο σχηματισμό του biofilm
 - Περισσότερα δεδομένα για *Ps. aeruginosa* αλλά υπάρχουν δεδομένα και για άλλους μικροοργανισμούς όπως *H. Influenzae*, *S. Epidermidis* & *S. aureus*
 - Η κλαριθρομυκίνη έχει λυτική δράση στο biofilm, σε πειραματικό ζωικό μοντέλο οστεομυελίτιδας
 - Η κλαριθρομυκίνη έχει ευεργετική δράση στο σχηματισμό biofilm σε πειραματικό ζωικό μοντέλο χρόνιας λοίμωξης αναπνευστικού από *Ps aeruginosa*

Δράση στη λοιμογονικότητα

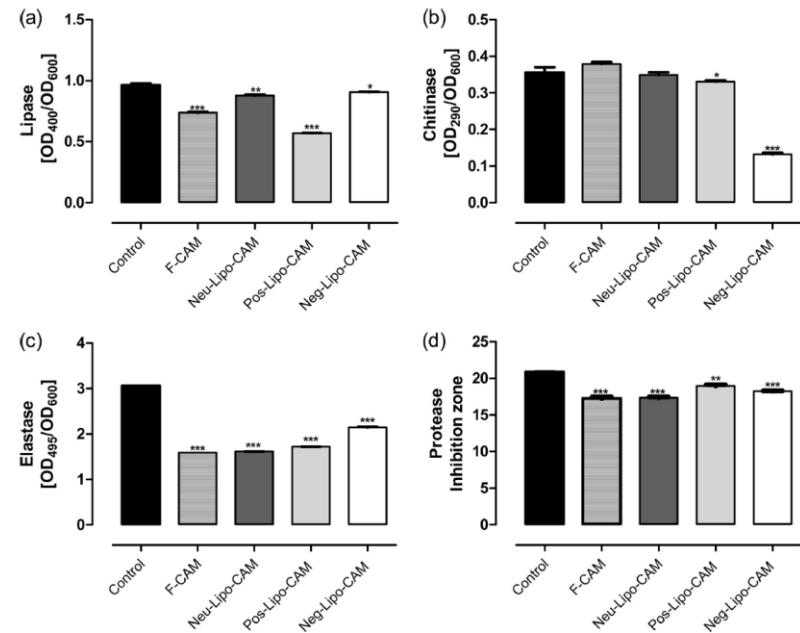


- Προσκολλητικότητα:
 - Δεδομένα *in vivo* & *in vitro* δείχνουν μειωμένη προσκολλητικότητα *Pseudomonas aeruginosa* στα κύτταρα του αναπνευστικού επιθηλίου παρουσία μακρολίδης
 - Μειωμένη έκφραση ICAM-1, sICAM-1, e-selectin, β -2-integrins (CD11b/CD18), VCAM-1, LFA3, Mac-1, beta-2-integrins (CD11b/CD18).
- Κινητικότητα: Έκθεση της *Ps aeruginosa* σε χαμηλές δόσεις μακρολίδης οδηγεί με μειωμένη κινητικότητα του μικροοργανισμού, με αποτέλεσμα ευκολότερη φαγοκυττάρωσή του από τα κυψελιδικά μακροφάγα.
 - Αναστολή της παραγωγής flagellin – το κύριο συστατικό του μαστιγίου
 - Διαταραχή της σύνθεσης των τριχιδίων τύπου IV
- Παραγωγή τοξινών:
 - *Ps aeruginosa*: αναστολή παραγωγής όπως εξωτοξίνη A, ελαστάση, φωσφολιπάση C, Dnaση, λεκιθινάση, γελατινάση, λιπάση και πυοκυανίνη
 - *Strep pneumoniae*: αναστολή παραγωγής πνευμολυσίνης (βασικός παράγοντας λοιμογονικότητας)
 - *Staph aureus*: αναστολή παραγωγής λευκοκτονίνης Panton-Valentine και αιμολυσίνης
 - Εντεροαιμορραγικό *E coli*: αναστολή παραγωγής shiga-like τοξίνης

Efficacy and Safety of Liposomal Clarithromycin and Its Effect on *Pseudomonas aeruginosa* Virulence Factors



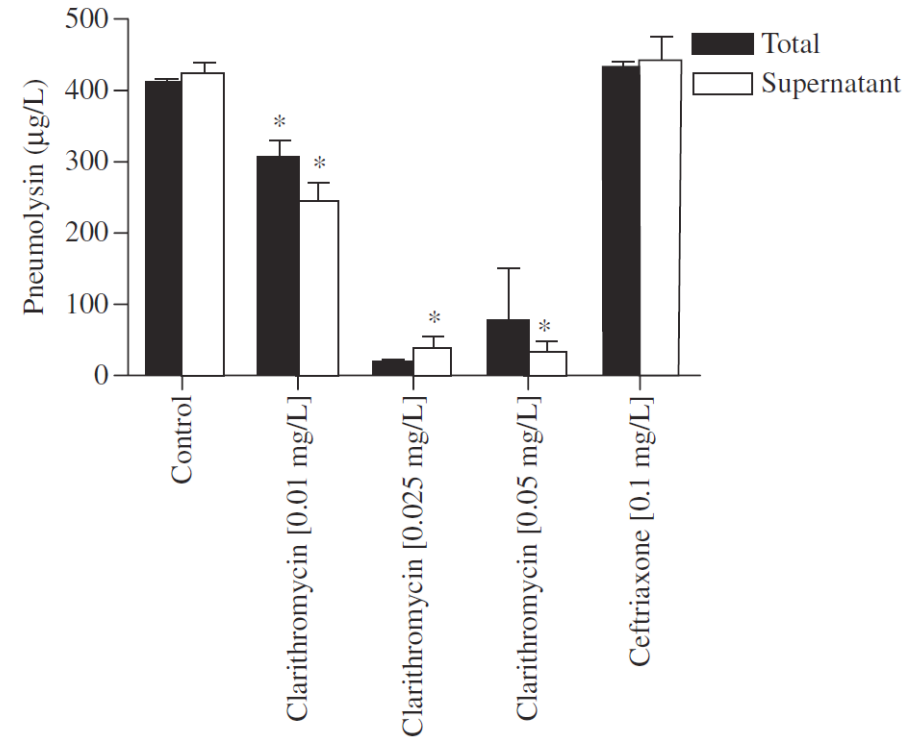
- Liposomal clarithromycin reduced the bacterial growth within the biofilm by 3 to 4 log units ($P < 0.001$),
- All liposomal formulations significantly reduced elastase and protease production. Chitinase production was significantly reduced by Neg-Lipo-CAM.
- Liposomal clarithromycin reduced bacterial twitching, swarming, and swimming motilities.



Clarithromycin alone and in combination with ceftriaxone inhibits the production of pneumolysin



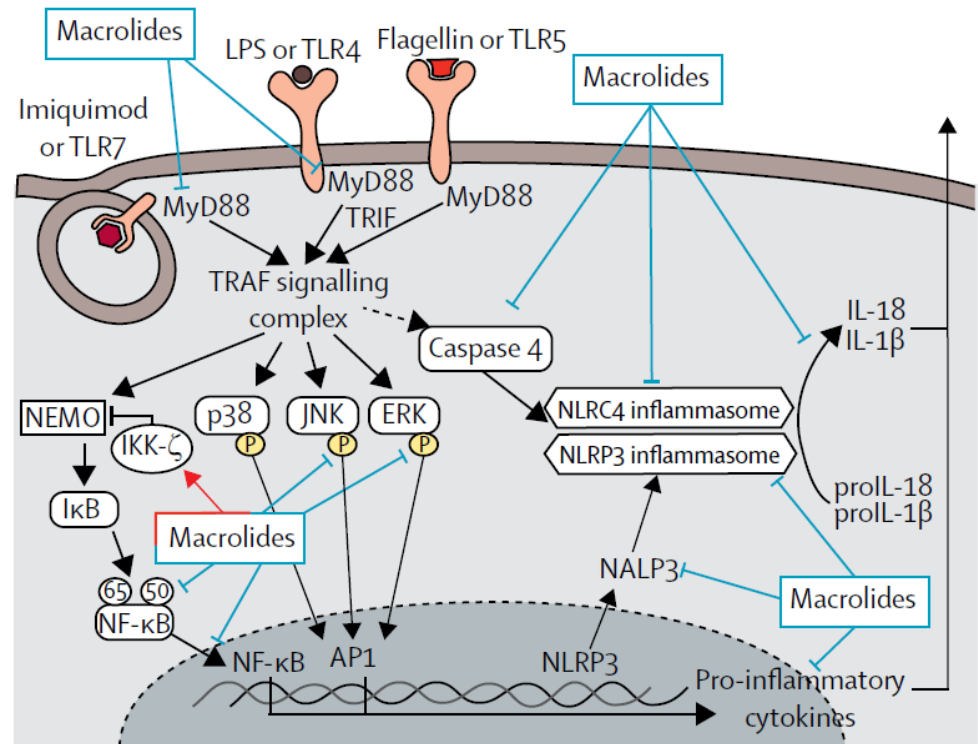
- Exposure of not only macrolide-susceptible strains, but also the macrolide-resistant strains, of *S. pneumoniae* to sub-MICs of clarithromycin resulted in dose-related inhibition of the pneumolysin production, whereas production of the toxin was unaffected by ceftriaxone.
- These observations demonstrate that even in the setting of macrolide resistance the production of pneumolysin, a key virulence factor of the pneumococcus, is attenuated by exposure of this microbial pathogen to clarithromycin.



Δράση στην εκκίνηση της φλεγμονώδους απόκρισης



- Οι μακρολίδες μπορεί να μειώνουν την απελευθέρωση PAMPs από τα παθογόνα
- Οι μακρολίδες μειώνουν την επιφανειακή έκφραση TLRs στα δενδριτικά και τα μακροφάγα κύτταρα, αλλά όχι στα ουδετερόφιλα και τα λεμφοκύτταρα
- Οι μακρολίδες αναστέλλουν την μεταγωγή σήματος από τους TLRs
 - Μέσω της κασπάσης-4
 - Μέσω των φλεγμονοσωμάτων (NLRP3 & NLRC4 inflammasomes)
 - Μέσω των κινασών JNK & ERK
 - Μέσω του NF-κB



Δράση στην παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών



- Οι μακρολίδες μειώνουν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και περιορίζουν τη μετακίνηση των κυττάρων του ανοσοποιητικού
 - Μείωση έκφρασης πολλαπλών μορίων προσκόλλησης
- Οι μακρολίδες μειώνουν την παραγωγή IL-6 και TNF-α από τα κύτταρα του επιθηλίου των αναπνευστικών οδών, τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα, τα δενδριτικά κύτταρα και τα T λεμφοκύτταρα
- Οι μακρολίδες μειώνουν την παραγωγή IL-1β από τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα, μέσω αναστολής της ενεργοποίησης των φλεγμονοσωμάτων NLRP3 & NLRC4
- Σε ζωικά μοντέλα gram(+) και gram(-) λοιμώξεων οι μακρολίδες μειώνουν τις IL-1β, IL-6 και τον TNF-α στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα.
- Οι μακρολίδες αναστέλλουν την παραγωγή IL-12 από τα δενδριτικά κύτταρα
 - Πιθανώς μέσω του μηχανισμού αυτού οι μακρολίδες περιορίζουν την επαγωγή των TH-1 λεμφοκυττάρων και μειώνουν την IFN-γ

Effect of Clarithromycin in Inflammatory Markers of Patients with VAP and Sepsis Caused by Gram(-) Bacteria



- The ratio of serum IL-10 to TNF- α was decreased in the clarithromycin group compared with the placebo group.
- Apoptosis of monocytes was significantly increased on day 4 in the clarithromycin group compared with the rate of apoptosis in the placebo group.
- The release of TNF- α , IL-6, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) by circulating monocytes after stimulation was greater in the clarithromycin group than in the placebo group.
- The expression of TREM-1 on monocytes was also increased in the former group.
- The administration of clarithromycin restored the balance between proinflammatory versus anti-inflammatory mediators in patients with sepsis; this was accompanied by more efficient antigen presentation and increased apoptosis

Δράση στην παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών



- Τα δεδομένα για την επίδραση των μακρολιδών στην παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών είναι σχετικά ασαφή και αντικρουόμενα
- Οι μακρολίδες αυξάνουν την παραγωγή IL-10 από τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα αλλά καταστέλλουν την παραγωγή IL-10 από τα T κύτταρα και τα δενδριτικά κύτταρα.
- Σε ζωικά μοντέλα λοίμωξης έχει βρεθεί σε κάποιες μελέτες ότι οι μακρολίδες αυξάνουν τα επίπεδα IL-10 στον ορό και το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ενώ σε άλλες φαίνεται να μην έχουν αντίστοιχη επίδραση.

Clarithromycin expands CD11b⁺Gr-1⁺ cells to ameliorate lethal endotoxic shock and post-influenza bacterial pneumonia



- CAM pretreatment enhanced survival in a mouse model of lipopolysaccharide (LPS)-induced shock.
 - CAM administration decreased interferon (IFN)- γ and increased IL-10 levels
 - Intraperitoneal administration of CAM markedly expanded splenic and lung CD11b⁺Gr-1⁺ cell populations in naïve mice.
- Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) are a heterogeneous population of anti-inflammatory myeloid progenitors that expand in response to acute and chronic inflammation as well as in various diseases, such as autoimmune diseases and cancer.
- Clarithromycin treatment induces a marked expansion of CD11b⁺Gr-1⁺ MDSC-like cells in the spleen and lungs, sufficient to protect mice from LPS-induced lethality and clarithromycin-resistant bacterial pneumonia via increased IL-10 and decreased IFN- γ levels.

Differing effects of clarithromycin and azithromycin on cytokine production by murine dendritic cells



- AZM & CAM, significantly enhanced the intensity of a co-stimulatory molecule, CD80, on DCs but not CD86 and CD40.
- AZM significantly increased the production of IL-10 and CAM significantly inhibited the production of IL-6 by DCs.
- AZM increased IL-10 and CAM decreased IL-2 productions significantly, when naive T cells derived from spleen were co-cultured with DCs treated in advance with LPS and these macrolides

Δράση στην παραγωγή χημειοκινών και αυξητικών παραγόντων



- Οι μακρολίδες μειώνουν την παραγωγή G-CSF & GM-CSF και καταστέλλουν τις χημειοκίνες που εμπλέκονται στην επιστράτευση των ουδετεροφίλων, μονοκυττάρων και άλλων λευκοκυττάρων:
 - IL-8 (CXCL8), macrophage inflammatory protein 2 (MIP-2/CXCL2), and monocyte chemoattractant protein 1 (MAP-1/(CCL2)—in vivo and in vitro.
- Σε ζωϊκά μοντέλα οξείας λοίμωξης και πνευμονικής βλάβης από αερισμό με υψηλές πιέσεις η χορήγηση κλαριθρομυκίνης συσχετιζόταν με μειωμένη επιστράτευση λευκοκυττάρων (και κυρίως ουδετεροφίλων) στους πνεύμονες και σε προστασία των πνευμόνων από βλάβη

Δράσεις σε κυτταρικές λειτουργίες



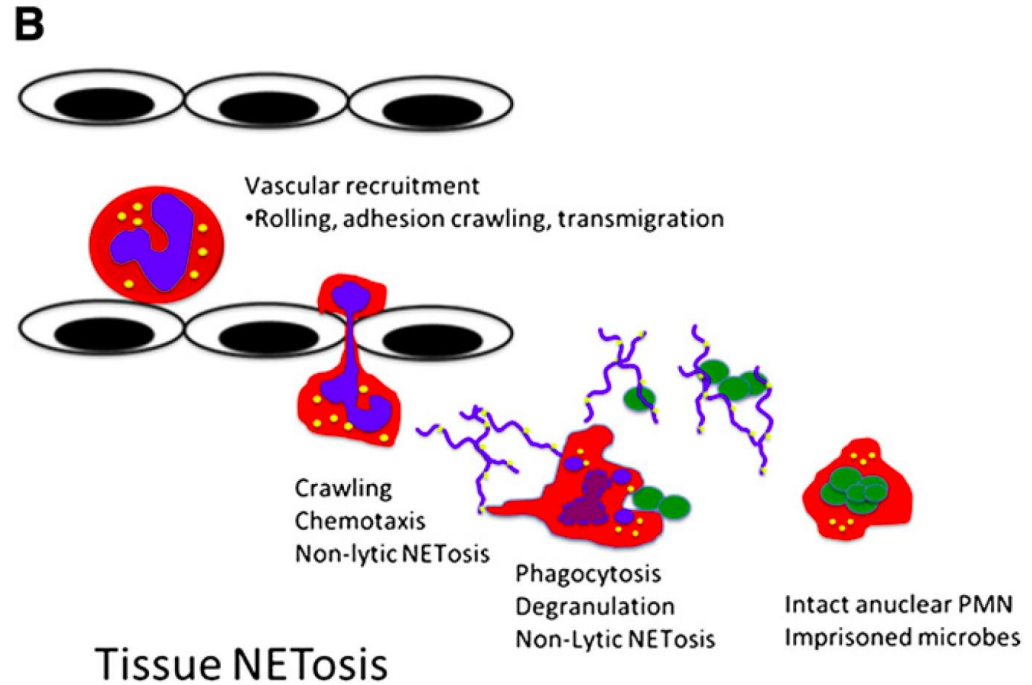
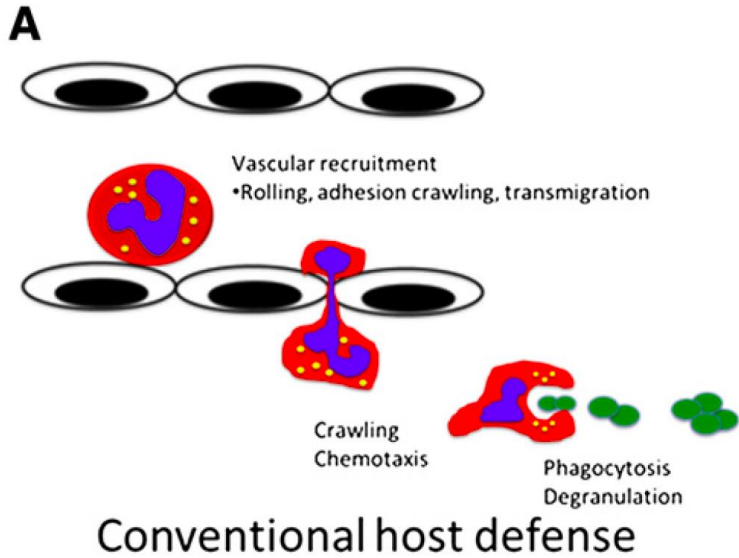
- Φαγοκυττάρωση: Οι μακρολίδες αυξάνουν τη φαγοκυτταρική ικανότητα των δενδριτικών κυττάρων και των κυψελιδικών μακροφάγων
 - Μπορεί να αποκαταστήσουν τη μειωμένη φαγοκυτταρική ικανότητα των κυψελιδικών μακροφάγων ασθενών με ΧΑΠ.
- Οι μακρολίδες αυξάνουν την ικανότητα των μακροφάγων και των δενδριτικών κυττάρων να φαγοκυτταρώνουν νεκρά και κατεστραμμένα κύτταρα (efferocytosis)
- Οι μακρολίδες αυξάνουν τη σταθερότητα του φαγοσώματος και ενισχύουν την απομάκρυνση των παθογόνων
- Η επίδραση των μακρολιδών στην αναπνευστική έκκριση ποικίλει ανάλογα με το ερέθισμα.
- Οι μακρολίδες ενισχύουν τη θανάτωση των παθογόνων (*Staphylococcus Aureus*, *S pyogenes*, & *Candida albicans*) στο φαγόσωμα
- Οι μακρολίδες διεγείρουν την απόπτωση των ουδετεροφίλων, όχι όμως παρουσία παθογόνου (πχ *S. pneumoniae*)

Neutrophil extracellular traps (NETs)



- Δομές που αποτελούνται από DNA, ιστόνες και πρωτεάσες σερίνης
- Αποβάλλονται από τα ουδετεροφιλα ή όταν αυτά πεθαίνουν (suicidal NETosis) ή ενώ είναι ακόμα βιώσιμα (vital NETosis)
- Οι NET παγιδεύουν τα παθογόνα και συνεισφέρουν στην εξάλειψή τους
- Οι NET διεκολύνουν το σχηματισμό θρόμβου καθώς λειτουργούν σαν υπόστρωμα για την παγίδευση και τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και ερυθροκυττάρων, μέσω σύνδεσής τους με το ινωδογόνο, τη φιβρονεκτίνη και τον παράγοντα von Willebrand.
 - Η ιδιότητά τους αυτή μπορεί να οδηγήσει σε θρόμβωση και ιστική βλάβη.
- Ασθενείς με σήψη: αυξημένα επίπεδα NET στο αίμα – συσχέτιση με δυσλειτουργία οργάνων.
 - Αποδόμηση των NETs μειώνει την ανοσοθρόμβωση σε ζωικά μοντέλα

NETs: πως λειτουργούν



Επίδραση στο σχηματισμό NET



- Η επίδραση των μακρολιδών στην απελευθέρωση των NET ποικίλλει.
- Οι μακρολίδες μπορεί να μην έχουν επίδραση ή να διεγείρουν την αυτόματη απελευθέρωση NET αλλά να αναστέλλουν την απελευθέρωση NET μετά από ερεθίσματα
- Οι NET που απελευθερώνονται από ουδετερόφιλα που έχουν εκτεθεί σε μακρολίδες έχουν αυξημένο περιεχόμενο σε αντιμικροβιακά πεπτίδια, επομένως μπορεί να έχουν αυξημένες βακτηριοκτότες ιδιότητες.



Antimicrobial Agents
and Chemotherapy

Immunomodulatory Role of Clarithromycin in *Acinetobacter baumannii* Infection via Formation of Neutrophil Extracellular Traps

Theocharis Konstantinidis,^a Konstantinos Kambas,^a Alexandros Mitsios,^a Maria Panopoulou,^b Victoria Tsiironidou,^a Erminia Dellaporta,^c Georgios Kouklakis,^c Athanasios Arampatzioglou,^a Iliana Angelidou,^a Ioannis Mitroulis,^d Panagiotis Skendros,^{a,e} Konstantinos Ritis^{a,e}

- Clarithromycin is able to induce NET generation both *in vitro* and *in vivo*.
- Clarithromycin utilizes autophagy in order to form NETs, and these NETs are decorated with antimicrobial peptide LL-37.
- Clarithromycin-induced NETs are able to inhibit *Acinetobacter baumannii* growth and biofilm formation

Επαγωγή ανοχογόνου φαινοτύπου σε ανοσοκύτταρα



- Τα κύτταρα που διεγείρονται από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα που έχουν εκτεθεί σε μακρολίδες απελευθερώνουν μεγαλύτερες ποσότητες IL-10 και διαφοροποιούνται προς TH-2 κύτταρα.
- Οι μακρολίδες επίσης στρέφουν τα μακροφάγα και τα μονοκύτταρα σε ένα φαινότυπο τύπου M2
 - Φαινότυπος M2: μακροφάγα τα οποία συμμετέχουν στη λύση της φλεγμονής και την ιστική αποκατάσταση και εμφανίζουν ανοχή σε αυτοαντιγόνα και σε νεοαντιγόνα.

Immunomodulatory effects of macrolides on neutrophils, monocytic cells, and lymphocytes

Οι μακρολίδες φαίνεται ότι επιταχύνουν την ανοσολογική ομοιοστασία, διατηρώντας ή και ενισχύοντας την αντιμικροβιακή άμυνα

Μπλέ: Αναστολή
Κόκκινο: Διέγερση
Μαύρο: Χωρίς επίδραση
Πράσινο: Ακαθόριστο

Neutrophils	Monocytic cells	Lymphocytes
Cytokine release	Cytokine release	Cytokine release
TNF- α IL-1 β	CCL-18 CCL-22 IL-1 β IL-6 IL-12 IFN- γ or IFN- α TNF- α (G)M-CSF CXCL1 CXCL2 IL-10	IL-2 IL-4 IL-13 IL-17 IFN- γ TNF- α IL-10
Cell functionality	Surface-expressed molecules	Cell functionality
Elastase activity Myeloperoxidase activity Superoxide production NETosis NO production Post-phagocytic killing	CD1a Co-stimulatory molecules TLR2 TLR4 TLR6 TLR9 TREM-1 CCR7 MHC class II RIG-I-like receptors CD11b Fc γ receptors Mannose receptor	Cytotoxic cell killing Antibody production (IgA)
Surface-expressed molecules	Cell homoeostasis	Surface-expressed molecules
CD14 IL-8 receptor MAC-1 TLR2 TLR4 CD11b	Cell migration Apoptosis Tolerogenic differentiation (MDSC and M2 like)	Perforin CD69 Granzyme B CTLA4 PD-1
Cell homoeostasis	Cell functionality	Cell homoeostasis
Apoptosis Tolerogenic differentiation (MDSC)	(Auto)phagosomal degradation Induction of T-cell proliferation Phagosomal acidification Receptor recycling NO production Arginase activity Autophagosome number Efforocytosis Phagocytosis Superoxide production	Proliferation T cell skewing: Th1 Th2 Tolerant or Treg Apoptosis

The Impact of Macrolide

- We identified 16 papers that controlled immunological markers in 1,800 patients.
- The results showed a decrease in the concentration of interleukin-6 and neutrophil chemotaxis.
- Inhibition of more than one marker was observed in 9 studies.
- A decrease in interleukin-4, interleukin-8, and gamma interferon was observed in 12 studies.

TABLE 3 | Macrolide-induced changes in immunological markers based on 43 studies in humans.

Author	Macrolide	Specimen	Total cell count	Leukocyte count	Neutrophil count	Neutrophil oxidative burst	Neutrophil chemotaxis	Neutrophil lactoferrin	Neutrophil elastase	Macrophage count	Eosinophil count	Eosinophilic cationic protein	Thrombocyte count	IL-1beta	IL-2	IL-4	IL-5	IL-6	IL-8	IL-12	TNF-alpha	IFN-gamma	
Zhang et al. (16)	AZM	Conjunctiva												A							A		
Gong et al. (18)	RXM	Gingival fluid												R									
Peric et al. (19)	CAM	Nasal secretions									C								C				
Peric et al. (20)	CAM	Nasal secretions												C					C	C		C	
Yamada et al. (21)	CAM	Nasal secretions																	C	C			
MacLeod et al. (22)	CAM	Nasal mucosa							C	C								C	C		C		
Cervin et al. (23)	CAM	Nasal secretions				C					C								C				
Wallwork et al. (24)	CAM	Nasal mucosa																					
Suzuki et al. (25)	RXM	Nasal secretions			R																R		
Wallwork et al. (26)	RXM	Nasal secretions																			R		
Cameron et al. (27)	AZM	Sputum			A						A												
He et al. (28)	AZM	Sputum														A	A						A

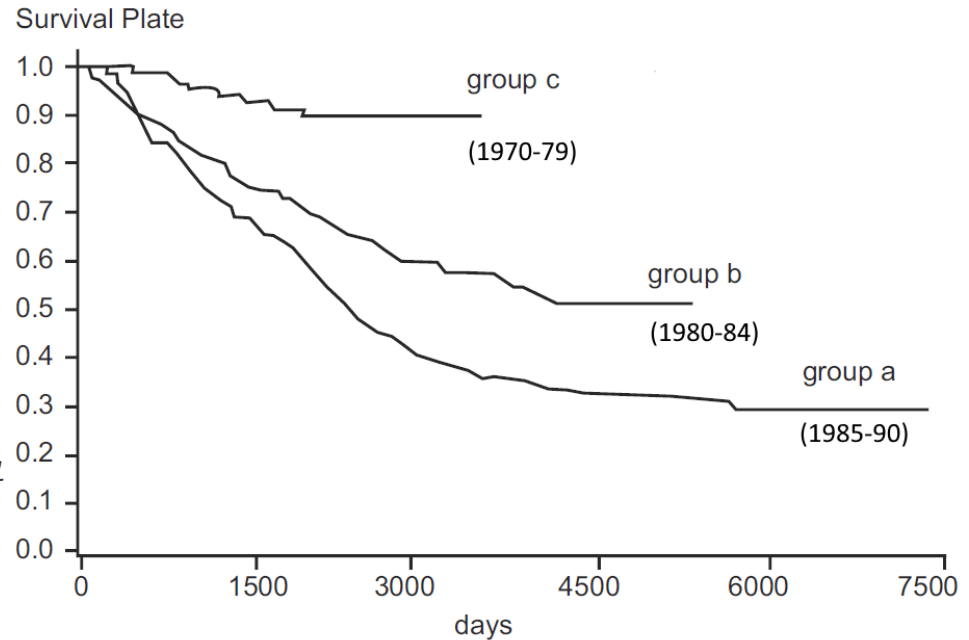


ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Μακρολίδες και γενικευμένη πανβρογχιολίτιδα



- Μη λοιμώδες κλινικο-παθολογοανατομικό σύνδρομο με προσβολή ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού
 - Χρόνια παραρρινοκολπίτιδα, βρογχιολίτιδα, απώλεια βάρους
- Άγνωστη αιτιολογία, πιθανά ανοσολογικής αρχής
- Θεαματική αύξηση της επιβίωσης με τη χορήγηση χαμηλής δόσης ερυθρομυκίνης (groups b + c)
- Με βάση την επιτυχία τους στη γενικευμένη πανβρογχιολίτιδα οι μακρολίδες χρησιμοποιήθηκαν και σε άλλα νοσήματα του αναπνευστικού όπως η κυστική ίνωση, οι βρογχεκτασίες, η αποφρακτική βρογχιολίτιδα μετά από μεταμόσχευση πνεύμονα, η ΧΑΠ και το άσθμα.





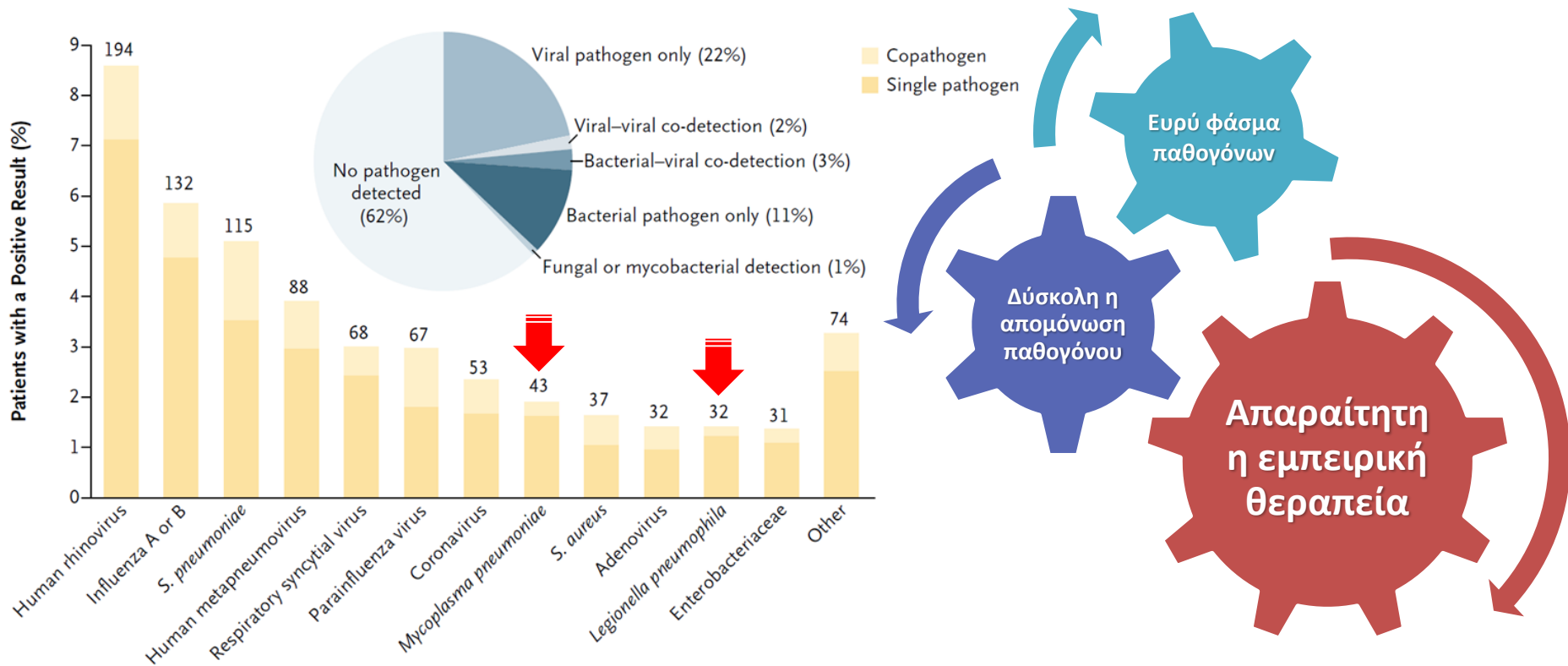
	Disease (participants)	Study design	Intervention	Main effect attributed to macrolide*
Ceccato et al, ¹⁷ 2019	Community-acquired pneumonia (n=1715)	Prospective, observational (1996–2016)	β-lactam and macrolide (n=932); β-lactam and fluoroquinolone, or fluoroquinolone alone (n=783)	Reduced mortality in patients with <i>Streptococcus pneumoniae</i> infection and a high inflammatory response (C-reactive protein >150 mg/L; OR 0.28, 95% CI 0.09–0.93)
Lorenzo et al, ¹⁸ 2015	Non-responding community-acquired pneumonia (n=52)	Prospective, observational	β-lactam and macrolide (n=23) or other regimens	Significantly lower IL-6 and TNF-α, and non-significantly lower IL-8 and IL-10, in bronchoalveolar lavage fluid; lower plasma IL-6, IL-8, and IL-10; and lower median time to clinical stability (8 days vs 14 days) in patients with nonresponsive community-acquired pneumonia receiving a macrolide-containing antibiotic regimen
Cilloniz et al, ¹⁹ 2015	Pneumococcal community-acquired pneumonia (n=643)	Retrospective analysis of prospective cohort (2000–13)	Macrolide, quinolone, β-lactam, or dual therapy with combinations of the above	Lower percentage of patients admitted to ICU (15 [21%] vs 14 [42%]) but no difference in 30-day mortality in patients with macrolide-resistant <i>S pneumoniae</i> receiving dual therapy that included a macrolide (n=71) versus other combinations (n=33)
van Delden et al, ²⁰ 2012	Mechanically ventilated patients colonised with <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=95)	Randomised controlled trial (2002–05)	Azithromycin (n=43) or placebo (n=42)	Pseudomonal ventilator-associated pneumonia in two patients in the azithromycin group versus six in the placebo group (p=0.16); in participants with <i>P aeruginosa</i> producing high levels of rhamnolipids: pseudomonal ventilator-associated pneumonia in one of five patients in the azithromycin group versus five of five in the placebo group (p=0.048)
Laserna et al, ²¹ 2014	Pseudomonal community-acquired pneumonia (n=402)	Retrospective, observational (2001–07)	Macrolide-containing regimen (n=171) or other regimen (n=231)	All patients: no benefit of macrolide versus no macrolide on 30-day mortality (31 [18.7%] vs 38 [16.5%]); ICU patients: no benefit of macrolide (n=61) versus no macrolide (n=75) on 30-day mortality (20 [32.8%] vs 21 [28.0%])
Restrepo et al, ²² 2009	Community-acquired pneumonia with sepsis (n=237)	Retrospective, observational (1999–2002)	Macrolide-containing regimen (n=104) or other regimen (n=133)	Lower 30-day mortality (HR 0.3, 95% CI 0.2–0.7) and lower 90-day mortality (0.3, 0.2–0.6) in patients on macrolide-containing regimen; benefit remained in patients with macrolide-resistant bacteria (HR 0.10, 95% CI 0.02–0.49)
Afshar et al, ²³ 2016	Mechanically ventilated patients with sepsis (n=105)	Retrospective observational (2010–12)	Azithromycin-containing regimen (n=29) or other regimen	5.47 more 28-day ICU-free days in unadjusted analysis in azithromycin-treated patients; association significant in multivariable analysis and only in patients without pneumonia (n=74); trend towards reduced in-hospital mortality (one of 29 patients receiving azithromycin vs 13 of 76 patients in control group; p=0.07)
Giamarellos-Bourboulis et al, ²⁴ 2008	Ventilator-associated pneumonia with sepsis (n=200)	Randomised controlled trial (2004–05)	Clarithromycin (n=100) or placebo (n=100)	No difference in 28-day mortality (31 [31%] for clarithromycin vs 28 [28%] for placebo); lower median time until resolution of ventilator-associated pneumonia (10.0 vs 15.5 days); lower median time until weaning from mechanical ventilation (16.0 vs 22.5 days); lower OR for mortality due to septic shock and multiple organ failure (clarithromycin: OR 3.78, 95% CI 1.36–10.45; placebo: 19.00, 5.64–64.03; p=0.043)



	Disease (participants)	Study design	Intervention	Main effect attributed to macrolide*
Giamarellos-Bourboulis et al, ²⁵ 2014	Gram-negative sepsis (n=600)	Randomised controlled trial (2007–11)	Clarithromycin (n=302) or placebo (n=298)	No difference in 28-day mortality (56 [18.5%] for clarithromycin vs 51 [17.1%] for placebo); lower 28-day mortality in patients with septic shock and multiple organ failure with clarithromycin (15 of 28, 53.6%) versus placebo (19 of 26, 73.1%; p=0.020); lower 28-day mortality in patients with ARDS on clarithromycin (ten of 35, 28.5%) versus placebo (19 of 34, 55.9%; p=0.020); no difference in time until resolution of infection overall (median of 5 days in both groups); shorter time until resolution of infection in group with severe sepsis or septic shock on clarithromycin versus placebo (6 days vs 10 days; p=0.037)
Spyridaki et al, ²⁶ 2012	Ventilator-associated pneumonia with sepsis (n=200)	Randomised controlled trial (analysis of serum and immune cells at multiple timepoints)	Clarithromycin (n=100) or placebo (n=100)	Patients with septic shock and multiple organ failure (n=69) treated with clarithromycin on day 4 after randomisation: lower ratio of serum IL-10 to TNF- α , increased apoptosis of monocytes, increased expression of co-stimulatory molecule CD86 on monocytes, increased production of IL-6, but reduced production of TNF- α in monocytes in response to lipopolysaccharides
Tsaganos et al, ²⁷ 2016	Ventilator-associated pneumonia with sepsis (n=200)	Blinded retrospective analysis after a randomised controlled trial	Clarithromycin (n=100) or placebo (n=100)	Lower 90-day mortality in clarithromycin-treated patients (43 [43%] vs 60 [60%]); lower cumulative hospitalisation costs by day 45 of €19 382.32 versus €27 089.71 per patient
Walkey et al, ²⁸ 2012	ARDS (n=235)	Retrospective analysis of prospective cohort	Macrolide (n=47) or no macrolide (n=188)	Unadjusted trend towards lower 180-day mortality in macrolide-treated patients (11 [23%] vs 67 [36%]); pronounced mortality benefit in multivariable and propensity adjusted models (macrolide group: HR 0.46, 95% CI 0.23–0.92; control group: 0.37, 0.16–0.88); shorter time until successful discontinuation of mechanical ventilation (adjusted HR 1.93, 95% CI 1.18–3.17)
Kawamura et al, ²⁹ 2018	ARDS (n=191)	Retrospective analysis of prospective cohort (2004–17)	Azithromycin (n=62) or no macrolide (n=129)	Unadjusted 90-day mortality of 18 (29.0%) in azithromycin-treated patients versus 57 (44.2%) in controls (HR 0.59, 95% CI 0.35–1.01); lower 90-day mortality after propensity score matching (HR 0.49, 95% CI 0.27–0.87) and inverse probability of treatment weighting (0.35, 0.15–0.40); shorter time until discontinuation of mechanical ventilation after propensity score matching (HR 1.71, 95% CI 1.06–2.78) and inverse probability of treatment weighting (1.89, 1.22–2.93)
Simonis et al, ³⁰ 2018	ARDS (n=873)	Retrospective analysis of prospective cohort (2011–14)	Macrolides for non-antibiotic purposes (97% erythromycin, n=158) or no macrolides (n=715)	Unadjusted 30-day mortality of 36 of 158 (22.8%) in macrolide-treated patients versus 226 of 715 (31.6%) in controls (p=0.03); lower 30-day mortality remained after propensity matching (OR 0.62, 95% CI 0.39–0.96); subgroup analyses of propensity-matched cohort: lower 30-day mortality remained only in ARDS of non-pulmonary origin (OR 0.50, 95% CI 0.26–0.95) and non-hyperinflammatory phenotype 1 (0.20, 0.06–0.65)
Pons et al, ³¹ 2019	Acute respiratory failure (n=7182)	Retrospective analysis of prospective cohort (1997–2015)	Macrolide (n=1295) or no macrolide (n=5887)	Probability of better outcome with macrolides (using desirability of outcome ranking) after inverse probability of treatment weighting: 51.0% (95% CI 48.9%–53.2%)† for death and secondary infection, and 49.4% (95% CI 46.8%–51.6%)† for death and mechanical ventilation

Πνευμονία της κοινότητας

Οι συνιστώσες του προβλήματος



The incidence of atypical pathogens and the proportion of patients treated with antimicrobial therapy for atypical pathogens



	Globally	Region I United States, Canada	Region II Europe	Region III Latin America	Region IV Asia/Africa
University of Louisville Infectious Diseases Atypical Pathogens Reference Laboratory Database					
Total patients with CAP	4,337	3,302	501	331	203
No. patients with atypical pathogens	975	724	140	71	40
Incidence of atypical pathogens	22%	22%	28%	21%	20%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	12%	11%	15%	13%	12%
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	7%	8%	7%	6%	5%
<i>Legionella pneumophila</i>	5%	4%	9%	3%	6%
The CAPO Database					
Total patients with CAP	2,878	1,408	782	655	33
No. patients with therapy for atypical pathogens	2,220	1,292	582	343	3
Proportion of patients treated for atypical pathogens	77%	91%	74%	53%	10%

Definition of abbreviation: CAP = community-acquired pneumonia; CAPO = Community-Acquired Pneumonia Organization.

Η λογική της χρήσης (ή μη χρήσης) μακρολιδών στην πνευμονία της κοινότητας



ΥΠΕΡ

- Διεύρυνση αντιμικροβιακού φάσματος στην πνευμονία της κοινότητας
- Ανοσοτροποποιητική δράση

ΚΑΤΑ

- Πιθανή ανάπτυξη αντοχής
- Αυξημένες παρενέργειες
- Χαμηλή πιθανότητα «ατύπου» παθογόνου
- Με εξαίρεση τη πνευμονία από Legionella οι υπόλοιπες «άτυπες» πνευμονίες είναι χαμηλής βαρύτητας

ERS & ESCMID 2011 Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections



- **Outpatients:** Amoxicillin or tetracycline should be used as antibiotic of first choice based on least chance of harm and wide experience in clinical practice.
 - In case of hypersensitivity a tetracycline or macrolide such as azithromycin, clarithromycin, erythromycin or roxithromycin is a good alternative in countries with low pneumococcal macrolide resistance. National/local resistance rates should be considered when choosing a particular antibiotic.
- **Inpatients - No need for ICU:** Several retrospective studies suggest the superiority of a β -lactam-macrolide combination therapy in hospitalized patients, particularly those with more severe disease [363–365]. However, definite conclusions cannot be made from the present data [366]. Therefore, it appears that combination treatment should be restricted to patients with higher risk classes. As a rule of thumb, the more severely the patient presents, the stronger is the recommendation for such combination treatment.
- **Inpatients - ICU:** Combination treatment offers an advantage over monotherapy by expanding the antimicrobial coverage [392–394] and probably by immunomodulation (macrolides, quinolones). Therefore, it should be the treatment of choice.

Pneumonia (community-acquired): antimicrobial prescribing NICE guideline 2019 [NG138]



- **Low severity** (based on clinical judgement and guided by CRB65 score 0, or CURB65 score 0 or 1)
 - First-choice oral antibiotic: Amoxicillin
 - Alternatives (penicillin allergy, atypical pathogen suspected): Doxycycline, Clarithromycine, Erythromycine (in pregnancy)
- **Moderate severity** (based on clinical judgement and guided by CRB65 score 1 or 2, or CURB65 score 2); guided by microbiological results when available
 - First-choice oral antibiotics: Amoxicillin PLUS Clarithromycin
 - Alternatives: Doxycyclin OR Clarithromycin
- **High severity** (based on clinical judgement and guided by CRB65 score 3 or 4, or CURB65 score 3-5); guided by microbiological results when available
 - First-choice oral antibiotics: Amoxicillin/Clavulanate PLUS Clarithromycin
 - Alternatives: Levofloxacin

ATS/IDSA 2019 Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia



■ Healthy outpatients

- Amoxicillin 1 g x 3 (strong recommendation, moderate quality of evidence)
OR
- Doxycycline 100 mg x 2 (conditional recommendation, low quality of evidence)
OR
- A macrolide (azithromycin or clarithromycin) only in areas with pneumococcal resistance to macrolides >25% (conditional recommendation, moderate quality of evidence).

■ Outpatients with comorbidities

- Combination therapy:
 - amoxicillin/clavulanate or a cephalosporin (cefepodoxime or cefuroxime) AND
 - macrolide (azithromycin or clarithromycin [(strong recommendation, moderate quality of evidence for combination therapy), OR doxycycline (conditional recommendation, low quality of evidence for combination therapy)
- Monotherapy: respiratory fluoroquinolone



ATS/IDSA 2019 Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia

- Inpatients with non-severe CAP, without risk factors for Ps aeruginosa or MRSA
 - Combination therapy with a β -lactam AND a macrolide (strong recommendation, high quality of evidence)
 - OR
 - Monotherapy with a respiratory fluoroquinolone
- Inpatients with severe CAP, without risk factors for MRSA or P. aeruginosa
 - a b-lactam plus a macrolide (strong recommendation, moderate quality of evidence)
 - OR
 - a b-lactam plus a respiratory fluoroquinolone (strong recommendation, low quality of evidence).

Μακρολίδες σε CAP - Παλαιότερες μελέτες



- Gleason et al, 1999: Retrospective, 12,945 Medicare patients hospitalized with CAP
 - Thirty-day mortality was lower when a macrolide was combined with a second-generation cephalosporin (HR, 0.71; 95% CI, 0.52–0.96) or third-generation cephalosporin (HR, 0.74; 95% CI, 0.60–0.92) compared to conventional beta-lactam monotherapy.
- Houck et al., 2001: Retrospective, 10,069 Medicare beneficiaries aged > or = 65 years hospitalized with CAP (1993, 1995 & 1997).
 - Therapy with a macrolide in combination with a beta-lactam was associated with a significant reduction in mortality (aOR, 0.42; 95% CI, 0.25–0.69) in 1993 but this effect was not observed during the other years of study.
- Brown et al, 2003: Retrospective cohort of 44,814 patients (Hospital claims database)
 - Macrolide combination therapy was associated with decreased mortality, length of hospital stay, and healthcare-associated costs overall.



β-Lactam/macrolide dual therapy versus β-lactam monotherapy for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis

Wei Nie†, Bing Li† and Qingyu Xiu*

Department of Respiratory Medicine, Shanghai Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

*Corresponding author. Tel: +86-021-81885321; Fax: +86-021-63224221; E-mail: xiu_qingyu@126.com
†Wei Nie and Bing Li contributed equally to this work.

Received 17 December 2013; returned 4 January 2014; revised 16 January 2014; accepted 27 January 2014

Objectives: Several studies have compared the clinical effect of β-lactam/macrolide (BLM) dual therapy versus β-lactam (BL) monotherapy in community-acquired pneumonia (CAP) patients. However, the results remain controversial. Thus, we did this meta-analysis to determine which treatment was more effective.

Methods: Databases comprising PubMed, Embase and the Cochrane Register of Controlled Trials were searched to find relevant studies. The primary outcome was mortality. The Newcastle–Ottawa scale was used to evaluate the methodological quality of included studies. Multivariable-adjusted ORs with 95% CIs were pooled in the random effects model.

Results: Four prospective cohort studies and 12 retrospective cohort studies were included ($n=42\,942$). Compared with BL monotherapy, BLM dual therapy was significantly associated with reduced mortality (adjusted OR 0.67, 95% CI 0.61–0.73, $P<0.001$, $I^2=3\%$). Subsequent subgroup analyses confirmed that BLM dual therapy was statistically superior to BL monotherapy in reduction of mortality. Sensitivity analyses strengthened the validity of the results.

Conclusions: In comparison with BL monotherapy, BLM dual therapy might reduce mortality risk in patients with CAP. Because this finding is based on observational studies, randomized controlled trials are required to demonstrate the usefulness of BLM dual therapy in the treatment of CAP.

Keywords: mortality, antibiotics, lung infections

Introduction

Community-acquired pneumonia (CAP) is a common disease and is still characterized by significant morbidity and mortality.¹ Antibiotics are the most important drugs in the treatment of CAP. However, the optimal empirical antibiotic therapy is an often-debated issue. Chinese guidelines recommended dual therapy consisting of a β-lactam plus a macrolide (BLM) or β-lactam (BL) monotherapy for patients hospitalized with CAP in a ward.² British Thoracic Society (BTS) and Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society (IDSA/ATS) guidelines recommend BLM dual therapy but not BL monotherapy in treating these patients.^{3,4} All these recommendations are based on observational studies. These observational studies, however, showed results ranging from beneficial to no effect.^{5–20} To our knowledge, no meta-analysis has been designed to determine the effects of two therapies on mortality in patients with CAP. Thus, the clinical effect of BLM dual therapy versus BL monotherapy in CAP patients has remained

unclear. Asadi *et al.*²¹ conducted a meta-analysis to compare macrolide-based regimens with other treatment regimens for the treatment of CAP. They found a reduction in mortality risk with macrolide use. However, a comparison between BLM dual therapy and BL monotherapy was not performed in that meta-analysis.

The aim of this meta-analysis was to summarize all the available evidence and compare the efficacy of BLM dual therapy with that of BL monotherapy for CAP patients.

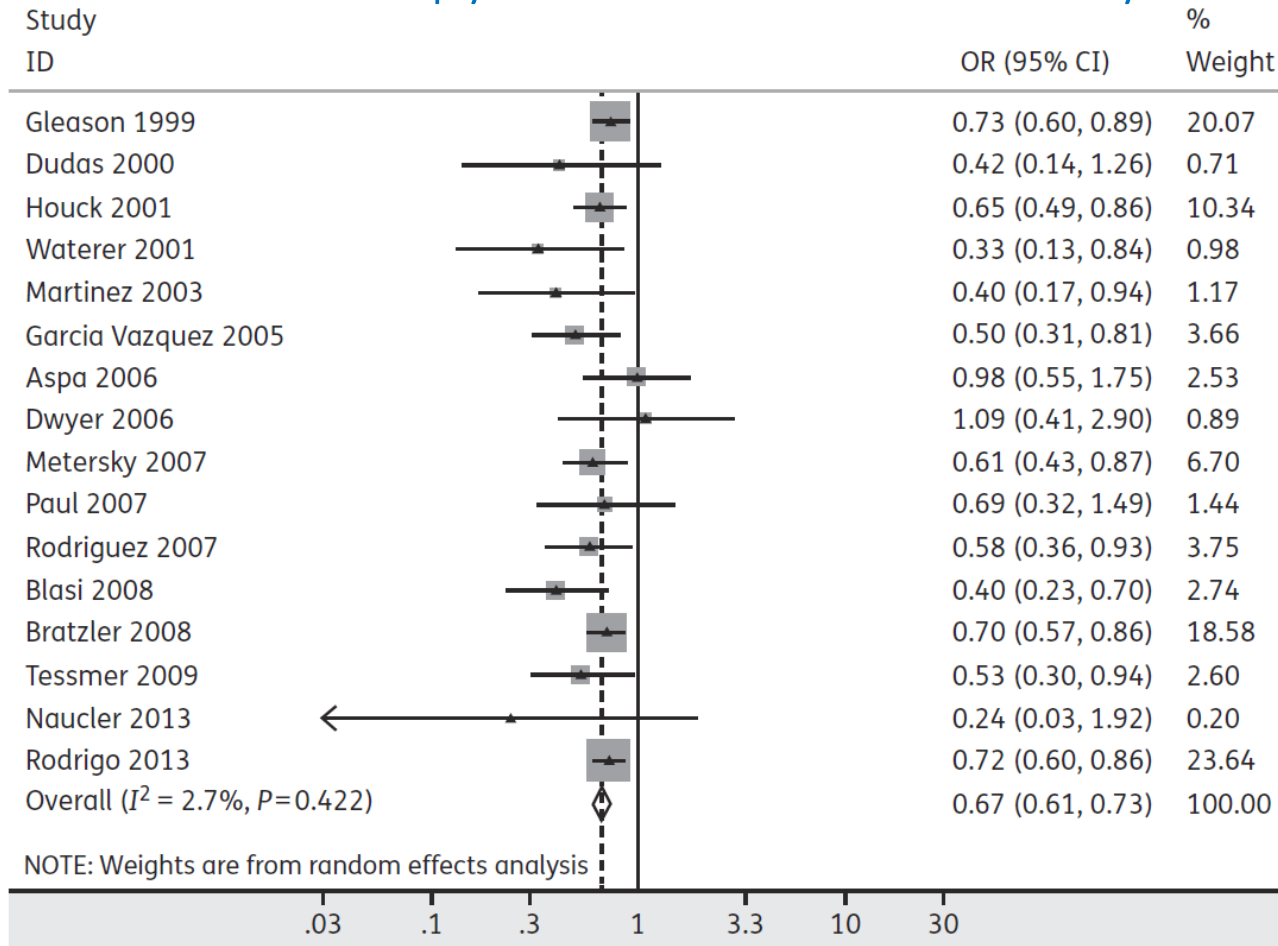
Methods

Literature search

PubMed, Embase and the Cochrane Register of Controlled Trials were searched for relevant studies published up to January 2014. No language restrictions were imposed. References from relevant articles, including review papers, were also reviewed. Details of the search strategy are given in the Supplementary data available at JAC Online.

- 4 προοπτικές και 12 αναδρομικές μελέτες ($n=42.942$).
 - Δεν υπήρχαν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες
- Η συνδυασμένη θεραπεία β-λακταμικού με μακρολίδη (BLM) σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με β-λακταμικό (BL) είχε σημαντικά μειωμένη θνητότητα (adjusted OR 0.67, 95% CI 0.61–0.73, $p=0.001$).
- Το όφελος παρέμενε μετά από ανάλυση υποομάδων και ανάλυση ευαισθησίας
- ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Η συνδυασμένη θεραπεία BLM πιθανώς μειώνει τη θνητότητα σε ασθενείς με CAP

Comparison of the effects of BLM dual therapy and BL monotherapy on reduction in mortality





Original Investigation

β-Lactam Monotherapy vs β-Lactam-Macrolide Combination Treatment in Moderately Severe Community-Acquired Pneumonia A Randomized Noninferiority Trial

Nicolas Garin, MD; Daniel Genné, MD; Sebastian Carballo, MD, DPHI; Christian Chuard, MD; Gerhardt Eich, MD; Olivier Hugli, MD, MPH; Olivier Lamy, MD; Mathieu Nendaz, MD, MHPE; Pierre-Auguste Petignat, MD; Thomas Perneger, MD, PhD; Olivier Rutschmann, MD, MPH; Laurent Seravalli, MD; Stephan Harbarth, MD, MS; Arnaud Perrier, MD

IMPORTANCE The clinical benefit of adding a macrolide to a β-lactam for empirical treatment of moderately severe community-acquired pneumonia remains controversial.

OBJECTIVE To test noninferiority of a β-lactam alone compared with a β-lactam and macrolide combination in moderately severe community-acquired pneumonia.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS Open-label, multicenter, noninferiority, randomized trial conducted from January 13, 2009, through January 31, 2013, in 580 immunocompetent adult patients hospitalized in 6 acute care hospitals in Switzerland for moderately severe community-acquired pneumonia. Follow-up extended to 90 days. Outcome assessors were masked to treatment allocation.

INTERVENTIONS Patients were treated with a β-lactam and a macrolide (combination arm) or with a β-lactam alone (monotherapy arm). *Legionella pneumophila* infection was systematically searched and treated by addition of a macrolide to the monotherapy arm.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES Proportion of patients not reaching clinical stability (heart rate <100/min, systolic blood pressure >90 mm Hg, temperature <38.0°C, respiratory rate <24/min, and oxygen saturation >90% on room air) at day 7.

RESULTS After 7 days of treatment, 120 of 291 patients (41.2%) in the monotherapy arm vs 97 of 289 (33.6%) in the combination arm had not reached clinical stability (7.6% difference, $P = .07$). The upper limit of the 1-sided 90% CI was 13.0%, exceeding the predefined noninferiority boundary of 8%. Patients infected with atypical pathogens (hazard ratio [HR], 0.33; 95% CI, 0.13-0.85) or with Pneumonia Severity Index (PSI) category IV pneumonia (HR, 0.81; 95% CI, 0.59-1.10) were less likely to reach clinical stability with monotherapy, whereas patients not infected with atypical pathogens (HR, 0.99; 95% CI, 0.80-1.22) or with PSI category I to III pneumonia (HR, 1.06; 95% CI, 0.82-1.36) had equivalent outcomes in the 2 arms. There were more 30-day readmissions in the monotherapy arm (7.9% vs 3.1%, $P = .01$). Mortality, intensive care unit admission, complications, length of stay, and recurrence of pneumonia within 90 days did not differ between the 2 arms.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE We did not find noninferiority of β-lactam monotherapy in patients hospitalized for moderately severe community-acquired pneumonia. Patients infected with atypical pathogens or with PSI category IV pneumonia had delayed clinical stability with monotherapy.

TRIAL REGISTRATION clinicaltrials.gov Identifier: NCT00818610

JAMA Intern Med. 2014;174(12):1894-1901. doi:10.1001/jamainternmed.2014.4887
Published online October 6, 2014.

Invited Commentary
page 1901

Supplemental content at
jamainternalmedicine.com

Author Affiliations: Author affiliations are listed at the end of this article.

Corresponding Author: Nicolas Garin, MD, Division of Internal Medicine, Hôpital Riviera-Chablais, Route de Morgins 54, 1870 Monthey, Switzerland (nicolas.garin@hopitalduchablais.ch).

jamainternalmedicine.com

- Ανοικτή RCT, μη κατωτερότητας, πολυκεντρική
- Ασθενείς με μέτριας βαρύτητας CAP
 - Μονοθεραπεία με β-λακτάμη (291 ασθενείς) vs συνδυασμένη θεραπεία με β-λακτάμη και κλαριθρομυκίνη (289 ασθενείς)
 - Καταληκτικό σημείο: κλινική σταθερότητα
- Αποτυχία επίτευξης κλινικής σταθερότητας στις 7 ημέρες:
 - Μονοθεραπεία 120/291 (41.2%) vs
 - Συνδυασμένη θεραπεία: 97/289 (33.6%)
 - Η διαφορά δεν ικανοποιούσε το κριτήριο μη κατωτερότητας
- Ασθενείς με Pneumonia Severity Index (PSI) category IV που έλαβαν μονοθεραπεία, είχαν μικρότερη πιθανότητα επίτευξης σταθερότητας (HR, 0.81, 95%CI, 0.59-1.10, $p=ns$)
- Οι ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα επανεισαγωγής στις 30 ημέρες (7.9% vs 3.1%, $p=0,01$).
- Δεν τεκμηριώθηκε η μη κατωτερότητα της μονοθεραπείας έναντι της συνδυασμένης θεραπείας

Antibiotic Treatment Strategies for Community-Acquired Pneumonia in Adults

Douwe F. Postma, M.D., Cornelis H. van Werkhoven, M.D., Leontine J.R. van Elden, M.D., Ph.D., Steven F.T. Thijssen, M.D., Ph.D., Andy I.M. Hoepelman, M.D., Ph.D., Jan A.J.W. Kluytmans, M.D., Ph.D., Wim G. Boersma, M.D., Ph.D., Clara J. Compajen, M.D., Eva van der Wall, M.D., Jan M. Prins, M.D., Ph.D., Jan J. Oosterheert, M.D., Ph.D., and Marc J.M. Bonten, M.D., Ph.D., for the CAP-START Study Group*

ABSTRACT

BACKGROUND

From the Julius Center for Health Sciences and Primary Care (D.F.P., C.H.W., M.J.M.B.) and the Departments of Internal Medicine and Infectious Diseases (D.F.P., A.I.M.H., J.J.O.) and Medical Microbiology (M.J.M.B.), University Medical Center Utrecht, and the Departments of Internal Medicine (D.F.P.), Pulmonology (L.J.R.E.), and Medical Microbiology (S.F.T.), Diaconessenhuis Utrecht, Utrecht, the Department of Medical Microbiology, Amphia Ziekenhuis Breda, Breda (J.A.J.W.K.), the Department of Pulmonology, Medisch Centrum Alkmaar, Alkmaar (W.G.B.), the Department of Internal Medicine, Kennemer Gasthuis Haarlem, Haarlem (C.J.C.), the Department of Pulmonology, Spaarne Ziekenhuis, Hoofddorp (E.W.), and the Department of Internal Medicine, Academic Medical Center Amsterdam, Amsterdam (J.M.P.) — all in the Netherlands. Address reprint requests to Dr. van Werkhoven at the University Medical Center Utrecht, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, P.O. Box 85500, 3508 GA Utrecht, the Netherlands, or at c.h.vanwerkhoven@umcutrecht.nl.

*A complete list of investigators in the Community-Acquired Pneumonia — Study on the Initial Treatment with Antibiotics of Lower Respiratory Tract Infections (CAP-START) Study Group is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

Drs. Postma and van Werkhoven contributed equally to this article.

N Engl J Med 2015;372:1312-23.
DOI: 10.1056/NEJMoa1406300
Copyright © 2015 Massachusetts Medical Society.

The choice of empirical antibiotic treatment for patients with clinically suspected community-acquired pneumonia (CAP) who are admitted to non-intensive care unit (ICU) hospital wards is complicated by the limited availability of evidence. We compared strategies of empirical treatment (allowing deviations for medical reasons) with beta-lactam monotherapy, beta-lactam–macrolide combination therapy, or fluoroquinolone monotherapy.

METHODS

In a cluster-randomized, crossover trial with strategies rotated in 4-month periods, we tested the noninferiority of the beta-lactam strategy to the beta-lactam–macrolide and fluoroquinolone strategies with respect to 90-day mortality, in an intention-to-treat analysis, using a noninferiority margin of 3 percentage points and a two-sided 90% confidence interval.

RESULTS

A total of 656 patients were included during the beta-lactam strategy periods, 739 during the beta-lactam–macrolide strategy periods, and 888 during the fluoroquinolone strategy periods, with rates of adherence to the strategy of 93.0%, 88.0%, and 92.7%, respectively. The median age of the patients was 70 years. The crude 90-day mortality was 9.0% (59 patients), 11.1% (82 patients), and 8.8% (78 patients), respectively, during these strategy periods. In the intention-to-treat analysis, the risk of death was higher by 1.9 percentage points (90% confidence interval [CI], –0.6 to 4.4) with the beta-lactam–macrolide strategy than with the beta-lactam strategy and lower by 0.6 percentage points (90% CI, –2.8 to 1.9) with the fluoroquinolone strategy than with the beta-lactam strategy. These results indicated noninferiority of the beta-lactam strategy. The median length of hospital stay was 6 days for all strategies, and the median time to starting oral treatment was 3 days (interquartile range, 0 to 4) with the fluoroquinolone strategy and 4 days (interquartile range, 3 to 5) with the other strategies.

CONCLUSIONS

Among patients with clinically suspected CAP admitted to non-ICU wards, a strategy of preferred empirical treatment with beta-lactam monotherapy was noninferior to strategies with a beta-lactam–macrolide combination or fluoroquinolone monotherapy with regard to 90-day mortality. (Funded by the Netherlands Organization for Health Research and Development; CAP-START ClinicalTrials.gov number, NCT01660204.)

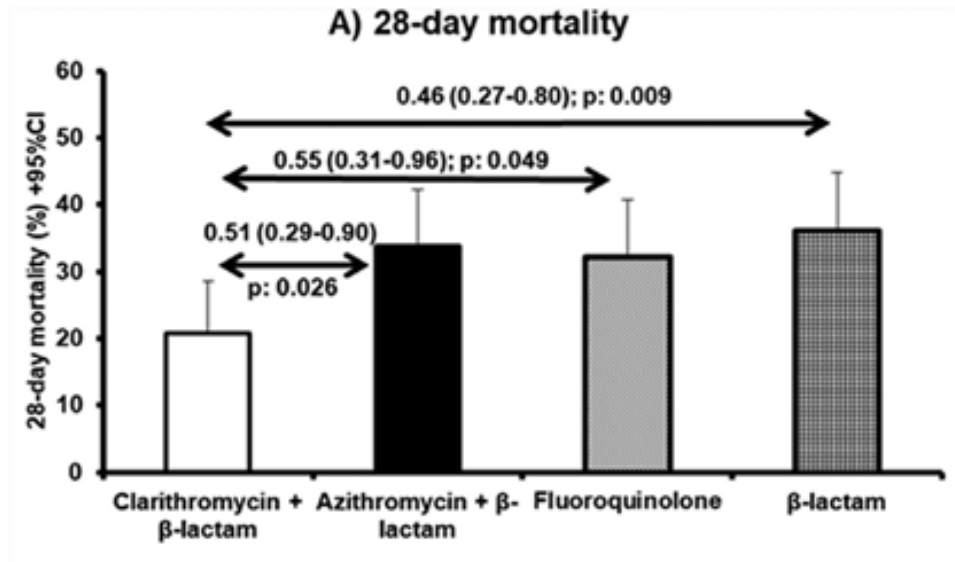


- Τυχαίοποιημένη κατά ομάδες, διασταυρούμενη, κλινική μελέτη μη κατωτεροτητας
 - Ασθενείς με κλινική ή/και ακτινολογικά διαγνωσμένη πνευμονία κοινότητας νοσηλευόμενοι εκτός ΜΕΘ
 - Σύγκριση 3 στρατηγικών: β-λακτάμη (BL 656 ασθενείς) vs β-λακτάμη + μακρολίδη (BLM 739 ασθενείς) vs φθοριοκινολόνη (FQ 888 ασθενείς)
 - Καταληκτικό σημείο: θνητότητα στις 90 ημέρες
- Συνολική θνητότητα
 - BL 9,0% vs BLM 11,1% vs FQ 8,8%
 - Δεν υπήρχε διαφορά στα αποτελέσματα μεταξύ κλινικά και ακτινολογικά διαγνωσμένης πνευμονίας
- Δεν υπήρχαν διαφορές στο διάμεσο χρόνο νοσηλείας μεταξύ των στρατηγικών
- Η στρατηγική BL αποδείχθηκε μη κατώτερη της BLM και της FQ ως προς το κύριο καταληκτικό σημείο

Survival benefit associated with clarithromycin severe community-acquired pneumonia



- Analysis of data from 1174 patients with CAP who met the new Sepsis- 3 definitions and were enrolled prospectively in the data registry of the Hellenic Sepsis Study Group.
- Four well-matched treatment groups were identified with 130 patients per group: clarithromycin and β - lactam; azithromycin and β -lactam; respiratory fluoroquinolone and β -lactam monotherapy.
- The primary endpoint was comparison of the effects of clarithromycin with β -lactam monotherapy on 28-day mortality. The secondary endpoint was resolution of CAP.
- After stepwise Cox re- gression analysis among all groups, clarithromycin was the only treatment modality associated with a favourable outcome (hazard ratio 0.61; P = 0.021)



Σκέψεις και ερωτήματα



- Υπάρχει σημαντικός όγκος δεδομένων που υποδεικνύουν όφελος από τη χορήγηση μακρολιδών σε κάποια/ες ομάδες ασθενών με πνευμονία της κοινότητας
 - Δεδομένα από κλινικές μελέτες – Υπάρχουν μόνο δύο RCT (μία non-inferiority open label, 1 cluster randomised)
 - Δεδομένα από βασική έρευνα (ανοσοτροποποιητική δράση μακρολιδών)
- **Πρέπει να ξεχωρίσουμε τους ασθενείς που θα ωφεληθούν από τη χορήγηση μακρολίδης:**
 - Βιοδείκτης;
 - Παθογόνο;
 - Κλινική βαρύτητα;
- Η έκβαση στις περισσότερες μελέτες ήταν η θνητότητα.
 - Πρέπει να μελετήσουμε και άλλες εκβάσεις: διάρκεια νοσηλείας, χρόνος σταθεροποίησης, ανάπτυξη αντιμικροβιακής αντοχής, εμφάνιση λοίμωξης από C difficile
- Η υπόθεση εργασίας καθορίζει το σχεδιασμό μιας μελέτης:
 - Η μονοθεραπεία με β-λακτάμη δεν είναι κατώτερη του συνδυασμού → Μελέτη μη κατωτερότητας
 - Η θεραπεία με συνδυασμό β-λακτάμης + μακρολίδης υπερέχει της μονοθεραπείας με β-λακτάμη → Μελέτη ανωτερότητας



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ