

# Geen wijzigingen in de aanbevelingen inzake langdurige macrolidenbehandeling bij symptomatisch astma ondanks adequate onderhoudsbehandeling met inhalatietherapie

## Referentie

Undela K, Goldsmith L, Kew KM, Ferrara G. Macrolides versus placebo for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2021, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD002997.pub5

## Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet ;  
Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB  
Geen belangenconflict met het onderwerp.

## Klinische vraag

Wat zijn de effecten van macroliden versus placebo in de behandeling van symptomatisch astma ondanks adequate onderhoudsbehandeling met inhalatietherapie?

## Achtergrond

Op basis van de destijds beschikbare literatuur, in 2017, beval de jury van de consensusconferentie van het RIZIV over het rationele gebruik van geneesmiddelen bij de onderhoudsbehandeling van COPD en astma bij de volwassene het langdurige gebruik van macroliden bij de behandeling van astma niet aan (1). Aangezien chronisch gebruik van antibiotica de ontwikkeling van bacteriële resistentie bevordert en astma een veel voorkomende aandoening is, werd een restrictief gebruik van azithromycine bij astmapatiënten aanbevolen. In 2018 analyseerde Minerva een gerandomiseerde studie, bekend onder de naam AMAZES, die de werkzaamheid van azithromycine heeft geëvalueerd op vlak van exacerbaties en kwaliteit van leven bij symptomatisch astma (2,3). In deze studie, die een jaar duurde, zag men dankzij de toevoeging van azithromycine 500 mg driemaal per week een vermindering van het aantal exacerbaties bij symptomatische astmapatiënten die reeds onder behandeling waren met inhalatiecorticosteroïden en langwerkende bèta2-mimetica. De Cochrane Collaboration heeft een systematische review uitgevoerd naar deze potentiële indicatie voor macroliden, op basis van de resultaten van RCT's (4).

## Samenvatting

Systematische review van RCT's

### Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE (OvidSP), Embase (OvidSP), PsycINFO (OvidSP), CINAHL (EBSCO), AMED (EBSCO) (Allied and Complementary Medicine), handmatig doorzoeken van de proceedings van grote congressen over respiratoire aandoeningen, Trials Register (Cochrane Airways Trials Register, US National Institutes of Health Ongoing Trials Register ClinicalTrials.gov, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform).

### Geselecteerde studies

- parallele en cross-over RCT's die macroliden als behandeling voor chronisch astma bij volwassenen en kinderen gedurende vier weken of langer vergeleken met placebo.

### Bestudeerde populatie

- 25 studies met in totaal 1 973 patiënten kwamen in aanmerking, waarvan 4 bij pediatrie populaties en de rest bij volwassenen (gemiddelde leeftijd 21-61 jaar).

## Uitkomstmaten

- primaire eindpunten:
  - exacerbaties met nood aan hospitalisatie
  - ernstige exacerbaties (gedefinieerd als een dringend bezoek aan de spoedgevallenafdeling of een kortdurende behandeling met systemische corticosteroiden, of beide)
  - astmasymptomen, controle en scores betreffende levenskwaliteit
  - extra nood aan astmamedicatie
  - longfunctie, inclusief expiratoire piekstroom (PEF) 's morgens en 's avonds en eensecondewaarde (FEV1)
  - niet-specifieke bronchiale hyperreactiviteit (met histamine of methacholine)
  - laagst getolereerde dosis orale corticosteroiden (bij mensen die van meet af aan orale corticosteroiden nodig hadden)
- secundaire eindpunten:
  - aantal en soort ernstige ongewenste effecten (mortaliteit inbegrepen)
  - aantal studiedrop-outs
  - aantal eosinofielen in perifere bloedstalen, sputumstalen of beide
  - metingen van eosinofiele kationische proteïnen (ECP) in serum en sputum.

## Resultaten

- alle resultaten worden gerapporteerd ten opzichte van placebo
- primaire eindpunten :
  - exacerbaties met nood aan hospitalisatie (2 studies, 529 patiënten): OR 0,47 met 95% BI van 0,20 tot 1,12;  $I^2=0\%$
  - ernstige exacerbaties: (4 studies, 640 patiënten): ARV van 0,65 met 95% BI van 0,53 tot 0,80;  $I^2=37\%$
  - astmasymptomen, controle en scores betreffende levenskwaliteit:
    - symptomen (4 studies, 156 patiënten): gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) van -0,46 met 95% BI van -0,81 tot -0,11;  $I^2=70\%$
    - astmacontrole (5 studies, 773 patiënten): SMD van -0,17 met 95% BI van -0,31 tot -0,03;  $I^2=35\%$
    - kwaliteit van leven (AQLQ-score) (6 studies, 802 patiënten): gemiddeld verschil (MD) van 0,24 met 95% BI van 0,12 tot 0,35;  $I^2=55\%$
  - extra nood aan astmamedicatie (4 studies, 314 patiënten) : MD -0,43 puffs per dag met een 95% BI van -0,81 tot -0,04;  $I^2=0\%$
  - longfunctie:
    - PEF ochtend (4 studies 289 patiënten): MD van 1,60 l/minuut met een 95% BI van -10,35 tot 13,56;  $I^2=0\%$ .
    - PEF avond (3 studies, 212 patiënten): MD van 1,00 l/minuut met 95% BI van -13,65 tot 15,65;  $I^2=0\%$ .
    - FEV1 (10 studies, 1 046 patiënten): MD van 0,04 l/minuut met 95% BI van 0 tot 0,008;  $I^2=66\%$
  - niet-specifieke bronchiale hyperreactiviteit (9 studies): niet meta-analyseerbaar
  - laagste getolereerde dosis orale corticosteroiden (2 studies): niet meta-analyseerbaar
- secundaire eindpunten
  - aantal en type ernstige ongewenste gebeurtenissen (8 studies, 854 patiënten: OR 0,80 met 95% BI van 0,49 tot 1,31;  $I^2=41\%$ ; geen sterfgevallen gemeld
  - aantal studiedrop-outs (10 studies, 984 patiënten): OR 1,06 met 95% BI van 0,76 tot 1,48;  $I^2=0\%$
  - aantal eosinofielen in stalen: niet opgenomen in de meta-analyse wegens heterogeniteit
  - ECP-metingen (2 studies, 62 patiënten)

- serum: MD van -12,07 met 95% BI van -14,90 tot -9,24;  $I^2=0\%$
- sputum: MD van -1,3 met 95% BI van -1,69 tot -1,01;  $I^2=0\%$ .

### **Besluit van de auteurs**

Bestaande gegevens wijzen op een effect van macroliden versus placebo op het aantal exacerbaties met nood aan hospitalisatie. Macroliden reduceren waarschijnlijk ernstige exacerbaties (met nood aan een bezoek aan de spoedafdeling en/of behandeling met systemische corticosteroiden) en mogelijk ook de symptomen. Andere voor- of nadelen kunnen echter niet worden uitgesloten omdat het bewijs van zeer lage kwaliteit is als gevolg van de heterogeniteit op vlak van patiënten en interventies, de onnauwkeurigheid en de rapporteringsbias. De resultaten waren hoofdzakelijk afkomstig van een goed opgezette gerandomiseerde studie met een representatieve patiëntenpopulatie, en geven aan dat azithromycine het aantal exacerbaties kan verminderen en de symptoomscores bij ernstige astma kan verbeteren.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Een van de auteurs meldt belangenvermenging met de farmaceutische industrie.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

De systematische review werd uitgevoerd overeenkomstig het Cochrane Collaboration Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Er is gezocht naar studies in alle talen, waaronder het Chinees. Het niveau van bewijskracht werd beoordeeld aan de hand van de GRADE-methodologie. Het risico van bias werd beoordeeld op 7 domeinen: ‘random sequence generation’ voor de randomisatie, ‘allocation concealment’, blinding van deelnemers en personeel, blinding van de effectbeoordelaars, onvolledige resultaten, selectieve rapportage van de resultaten, andere vormen van bias. De auteurs rapporteren aanzienlijke onzekerheid wat betreft de manier waarop de meeste studies zijn beschreven en de mate waarin ze de gegevens over selectiebias, blinding van de beoordeling van de resultaten, attrition bias, onvolledige en selectieve rapportering van de resultaten weergeven. De auteurs merkten aan de hand van de  $I^2$ -test bovendien op dat de meta-analyses vaak heterogeniteit vertoonden. In geval van meer dan 30% heterogeniteit voerden ze sensitiviteitsanalyses uit met behulp van een random-effectsmodel. Meta-analyses werden alleen uitgevoerd als ze, rekening houdend met het aantal patiënten en gebeurtenissen, valide werden beschouwd. Ondanks het feit dat de resultaten niet van goede kwaliteit zijn wegens de kleine studieomvang, de sterk uiteenlopende doelstellingen, de inconsistente randomisatiemethode (22 parallelle en 3 cross-over studies), de verschillende onderzochte macroliden en de inclusie van verschillende soorten astma, is de methodologie van de systematische review uitstekend.

### **Evaluatie van de resultaten**

De meta-analyse met bewijs van matige zekerheid suggereert, zonder statistische significantie te bereiken, dat macroliden waarschijnlijk leiden tot een matige vermindering van exacerbaties met nood aan hospitalisatie. Dit resultaat is gebaseerd op 2 studies, waarvan de enige grote studie van de 25, de zogenaamde AMAZES-studie, vroeger al door Minerva geanalyseerd (2,3). We merken op dat deze studie volgens de Cochrane-review een hoog risico van attrition bias vertoont. Macroliden verminderen waarschijnlijk ook de exacerbaties met nood aan bezoek aan een spoedgevallendienst en/of nood aan een behandeling met systemische corticosteroiden (matige zekerheid van bewijs), de symptomen (zeer lage zekerheid van bewijs). Ze kunnen resulteren in een kleine verbetering van de levenskwaliteit (zeer lage zekerheid van bewijs), een klein effect hebben op de vermindering van de behoefte aan noodmedicatie (lage zekerheid van bewijs) en de FEV1 verhogen, maar tot een voor de patiënt niet merkbaar niveau (lage zekerheid van bewijs). Er was geen bewijs voor een verschil in ernstige ongewenste gebeurtenissen, maar de rapportering van specifieke ongewenste gebeurtenissen was in de studies te inconsistent voor een zinvolle meta-analyse.

Deze resultaten leveren dus onvoldoende bewijs om onze praktijk te veranderen. De auteurs bespreken de problematiek van studies in een domein waar de kwaliteit aanzienlijk moet verbeteren als we onze kennis willen verbeteren. We wijzen erop dat de review, bij gebrek aan gegevens, geen antwoord kan geven op het risico van toegenomen antibioticaresistentie door het wijdverbreide gebruik van macroliden bij een aandoening die zeer vaak voorkomt.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

De consensusvergadering van het RIZIV van 2017 beveelt het langdurige gebruik van macroliden niet aan (1). De British Thoracic Society beveelt het voorschrijven ervan aan op basis van de AMAZES-studie: behandeling met orale macroliden kan worden overwogen om de frequentie van exacerbaties te verminderen bij volwassenen (50-70 jaar) met aanhoudende symptomen ondanks >80% therapietrouw voor hooggedoseerde inhalatiecorticosteroiden (>800 µg/dag) en met ten minste één exacerbatie met nood aan orale corticosteroiden in het voorgaande jaar. Azithromycine moet gedurende ten minste 6-12 maanden worden gegeven om het effect op de vermindering van exacerbaties te kunnen beoordelen. De Société de Pneumologie de Langue Française gaat in haar bijgewerkte richtlijnen van 2021 niet specifiek in op deze kwestie (5). Het Global Initiative for Asthma (GINA) stelt in 2022 matige doses azithromycine voor bij ernstige astma (6).

## **Besluit van Minerva**

Deze systematische review concludeert dat het bestaande bewijs erop wijst dat bij ernstig astma macroliden in vergelijking met placebo een effect hebben op het aantal exacerbaties met nood aan hospitalisatie. Macroliden verminderen waarschijnlijk ernstige exacerbaties en mogelijk ook de symptomen. Andere voor- of nadelen kunnen echter niet worden uitgesloten omdat het bewijs van zeer lage kwaliteit is als gevolg van de heterogeniteit op vlak van patiënten en interventies, de onnauwkeurigheid en de rapporteringsbias. De resultaten waren voornamelijk afkomstig van één goed opgezette RCT met voldoende power. Het laatste besluit van Minerva, gepubliceerd in 2018 moet op basis van deze studie dus niet veranderen: *“de clinicus [zou] dit type behandeling moeten voorbehouden – na de andere alternatieven te hebben afgewogen – voor patiënten met symptomatisch astma ondanks behandeling met inhalatiecorticosteroiden en langwerkende bèta-2-mimetica en bij wie een poging met tiotropium geen uitweg gaf”*.

### **Referenties**

1. RIZIV. Het rationeel gebruik van geneesmiddelen in de onderhoudsbehandeling van COPD en astma bij de volwassene. Consensusvergadering 11 mei 2017. Juryrapport. Volledige (lange) tekst. Beschikbaar op: [https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus\\_lange\\_tekst\\_20170511.pdf](https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20170511.pdf)
2. Van Meerhaeghe A. Effectiviteit van azithromycine op vlak van exacerbaties en levenskwaliteit bij ongecontroleerd astma ondanks een onderhoudsbehandeling met inhalatiecorticosteroiden en langwerkende bèta-2-mimetica? Minerva Duiding 15/11/2018.
3. Gibson PG, Yang IA, Uham JW, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;390:659-68. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31281-3
4. Undela K, Goldsmith L, Kew KM, Ferrara G. Macrolides versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2021, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD002997.pub5
5. Raherison-Semjen C, Guilleminault L, Billiard I, et al. Mise à jour des recommandations 2021 pour la prise en charge et le suivi des patients adultes asthmatiques sous l'égide de la Société française de pneumologie ((SPLF) et de la Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie (SP2A). Version longue. *Rev Mal Respir* 2021;38:1048-83.
6. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur Respir J* 2019;53:1901046. Available at: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.01046-2019>