

# Azithromycine voor de preventie van exacerbaties van COPD?

**Duiding:** P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, UCL

**Referentie:** Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al; COPD Clinical Research Network. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.

## Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van een langdurige preventieve toediening van azithromycine bij patiënten met COPD (GOLD  $\geq 2$ ) en met verhoogd risico van exacerbaties?

## Achtergrond

Bij COPD-patiënten met acute exacerbaties neemt de kans op mortaliteit toe, dalen de respiratoire functies sneller en vermindert de kwaliteit van leven in vergelijking met COPD-patiënten zonder acute exacerbaties. Deels onafhankelijk van het GOLD-stadium vormt de gevoeligheid voor exacerbaties een afzonderlijk fenotype (ECLIPSE-studie<sup>1</sup>). Inhalatiecorticosteroiden (ICS), langwerkende bèta-2-mimetica (LABA) en langwerkende anticholinergica (LAAC) kunnen bij sommige COPD-patiënten het aantal exacerbaties verminderen, zonder bewijs dat één enkele geneesmiddelenklasse superieur is<sup>2</sup>. Langdurig een antibioticum toedienen voor de preventie van exacerbaties staat reeds lang ter discussie, zonder dat het nut bewezen is<sup>3</sup>. Studies met macroliden (met anti-inflammatoire eigenschappen) gaven tegenstrijdige resultaten. Is azithromycine gedurende één jaar effectief voor de preventie van exacerbaties?

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- 1142 COPD-patiënten (op 1577 patiënten gerekruteerd in centra verbonden met universiteiten in de V.S.); 26% GOLD II, 40% GOLD III en 34% GOLD IV; 49% van de deelnemers in de azithromycinegroep en 46% in de placebogroep namen ICS + LABA + LAAC; 80% nam ICS
- inclusiecriteria:  $\geq 40$  jaar (gemiddeld 65-66); klinische diagnose van COPD (ESW/FVC  $< 70\%$  en ESW  $< 80\%$ );  $\geq 10$  pakjaren; zuurstoftherapie (60% in de azithromycinegroep en 59% in de placebogroep), systemische corticotherapie in het voorbije jaar (resp. 84 en 85%); reeds spoedopname of hospitalisatie voor acute exacerbaties (resp. 50 en 51%) en geen acute exacerbatie tijdens de laatste vier weken voor opname in de studie
- exclusiecriteria: astma, hartfrequentie in rusttoestand  $> 100$ /minuut, QTc-verlenging  $> 450$  msec, gebruik van medicatie die het QT-interval verlengt of aanleiding kan geven tot torsades de pointes (behalve amiodaron), voorafbestaande gehoorproblemen.

### Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, placebogecontroleerde, multicenter studie (17 centra)
- toediening van azithromycine 250 mg per dag (n=558) of een identiek lijkend placebo (n=559).

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: tijd tot de eerste acute COPD-exacerbatie, met als definitie voor acute exacerbatie 'geheel van respiratoire symptomen (verslechterde of nieuwe) waaronder minstens twee van de volgende: hoest, sputum, wheezing, dyspnoe of thoracale benauwdheid die gedurende minstens drie dagen aanhouden en het gebruik van een antibioticum of een systemisch corticoïd vereisen'
- secundaire uitkomstmaten: kwaliteit van leven (SCRQ en SF-36), nasofaryngeale kolonisatie met bepaalde respiratoire pathogenen, therapietrouw
- intention to treat analyse.

### Resultaten

- studie-uitval: 11% in de interventie- en 10% in de placebogroep
- therapietrouw: 67,3% in de interventie- en 66,9% in de placebogroep
- primaire uitkomstmaat:
  - ~ mediane tijd tot eerste exacerbatie: 266 dagen (95% BI van 227 tot 313) in de azithromycinegroep en 174 dagen (95%

BI van 143 tot 215) in de placebogroep;  $p < 0,001$  voor het verschil

~ verschil in aantal COPD-exacerbaties per patiëntjaar: HR=0,73; 95% BI van 0,63 tot 0,84;  $p < 0,001$  in het voordeel van azithromycine; het resultaat bleef significant na correctie (Cox regressie) voor geslacht, ESW, leeftijd, al of niet roken en studiecentrum

~ gemiddeld aantal exacerbaties per patiëntjaar: 1,48 (azithromycinegroep) versus 1,83 (placebogroep); rate ratio = 0,83 (95% BI van 0,72 tot 0,95); NNT=2,86

- secundaire uitkomstmaten:

~ SCRQ: daling van gemiddeld 2,8 punten (SD 12,8) in de azithromycinegroep versus 0,6 punten (SD 11,4) in de placebogroep ( $p = 0,004$ ). Dat is minder dan de vereiste 4 punten voor een klinisch relevant resultaat. In de azithromycinegroep haalde 43% van de patiënten de drempel van 4 punten (responders) tegenover 36% in de placebogroep ( $p = 0,03$ )

~ SF-36: geen verandering

- ongewenste effecten:

~ geen significant verschil voor globale sterfte en sterfte van respiratoire of cardiale oorsprong

~ geen verschil voor ernstige ongewenste effecten of voor ongewenste effecten die studie-uitval veroorzaakten

~ gehoorverlies: 25% van de patiënten in de azithromycinegroep versus 20% in de placebogroep;  $p = 0,04$

~ minder bacteriële kolonisatie met azithromycine (12%) dan met placebo (31%,  $p < 0,001$ )

~ voor de nieuwe kolonisaties bedroeg de incidentie van resistentie aan macroliden 81% in de azithromycinegroep en 41% in de placebogroep;  $p < 0,001$ .

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij geselecteerde COPD-patiënten, toevoeging van azithromycine aan de gewone behandeling gedurende één jaar, het aantal exacerbaties kan verminderen en de kwaliteit van leven kan verhogen, maar ten koste van gehoorvermindering bij een klein aantal patiënten. Deze interventie kan het microbiële resistentiepatroon veranderen, maar het effect van deze verandering is niet gekend.

**Financiering van de studie:** National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health

**Belangenconflicten:** 18 van de 25 auteurs verklaren voor verscheidene redenen vergoedingen te hebben ontvangen van verschillende firma's. De overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

### Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze multicenter studie is goed uitgewerkt. Het aantal deelnemers was voldoende om met 90% power een significant verschil te kunnen aantonen, waarbij de auteurs rekenden op een non-compliance van 20%. Het was een sterk geselecteerde studiepopulatie, een reden om de resultaten zeer voorzichtig te interpreteren (zie volgende paragraaf). De auteurs wilden de kolonisatie van de luchtwegen analyseren door sputumonderzoek en nasofaryngeaal uitstrijkje. Vermits minder dan 15% van de deelnemers sputum kon leveren, werd alleen gebruik gemaakt van de uitstrijkjes. De bedoeling van deze studie was de evolutie na te gaan van de resistentie van sommige kiemen tegen antibiotica en niet een antibioticumbehandeling te kiezen in functie van een kiem die de infectie veroorzaakt. Op die manier stelt de evaluatie op basis van een uitstrijkje geen probleem.

### Interpretatie van de resultaten

In deze studie verminderde azithromycine het aantal COPD-exacerbaties in vergelijking met placebo. Voor sommige respiratoire pathogenen (*Staphylococcus aureus* en *pneumoniae*, *Haemophilus* en *Moraxella*) verminderde de nasofaryngeale kolonisatiegraad. Op het vlak van kwaliteit van leven is de winst onduidelijk: het gemiddelde verschil in SGRQ-score lag onder de drempel voor klinische relevantie (= vier punten), maar in de azithromycinegroep bereikten meer patiënten dan in de placebogroep deze vermindering van minstens vier punten. De incidentie van nasofaryngeale kolonisatie met kiemen die resistent zijn tegen macroliden was groter in de azithromycinegroep.

Het gaat hier duidelijk om een sterk geselecteerde onderzoeksgroep: COPD-patiënten in stadium  $\geq$ III (drievierde van de gevallen), met frequente exacerbaties en met een maximale behandeling (80% gebruikte ICS, 50% een combinatie van ICS + LABA + LAAC en 60% zuurstoftherapie op lange termijn). Het gaat hier dus om het effect van azithromycine bovenop deze behandeling. Patiënten met tachycardie  $>100$  bpm en met QTc-verlenging  $>450$  msec (waarvoor een nauwkeurig ECG nodig is) waren uitgesloten. Geneesmiddelen met risico van QTc-verlenging of torsades de pointes, waren niet toegelaten. Azithromycine leidde tot meer gehoorvermindering dan placebo, terwijl patiënten die bij aanvang van de studie gehoorproblemen hadden, uitgesloten waren.

In de azithromycinegroep hadden 43% en in de placebogroep 38% van de patiënten geen exacerbatie tijdens de studieperiode. Een grafiek toonde aan dat het aantal exacerbaties verminderde onafhankelijk van het aantal exacerbaties per patiëntjaar. In een subgroepanalyse stelden de auteurs vast dat het positieve effect van azithromycine varieerde naargelang de leeftijd ( $\leq 65$  jaar versus  $>65$  jaar), roken (ex-roken versus actueel roken), al of niet gebruik van zuurstof, GOLD-stadium, al of niet gebruik van inhalatietherapie.

Op het vlak van gehoorverlies onderzochten de auteurs de evolutie na het stoppen van de behandeling (azithromycine of placebo) of bij het verderzetten van het geneesmiddel. In beide gevallen stelden ze vast dat het gehoor opnieuw verbeterde, wat vragen oproept bij de in deze studie gekozen drempel om te kunnen spreken van gehoorverlies.

### Resultaten in perspectief

In hun discussiegedeelte vermelden de auteurs de zeven eerdere studies over het preventieve effect van langdurige toediening van een macrolide om herhal van COPD-exacerbaties te voorkomen.

In twee studies was er geen effect. Vijf studies toonden wel een effect aan, maar één van deze studies was niet geblindeerd, twee niet-gecontroleerd en één ervan includeerde slechts 35 patiënten. De enige studie met een correct protocol bij 109 patiënten in een Londens centrum toonde aan dat erythromycine  $2 \times 250$  mg per dag gedurende twaalf maanden het aantal matige en/of ernstige exacerbaties kan verminderen (35% van de patiënten had minstens drie exacerbaties in het jaar voorafgaand aan de studie)<sup>4</sup>. De resultaten van deze studie en van de hier besproken studie met azithromycine, beperken zich tot één jaar. Over de effecten van deze behandeling op langere termijn is momenteel niets bekend.

Het grootste voorbehoud ligt op het epidemiologische vlak. In België loopt de resistentie van pneumokokken tegen macroliden gedurende de laatste jaren op tot 25 tot 30%. In de V.S. is deze resistentie veel lager. De resultaten van deze studie zomaar extrapoleren naar de Belgische context lijkt problematisch: de werkzaamheid zou sterk kunnen afwijken en de ontwikkeling van pneumokokken resistent tegen macroliden kan toenemen met het risico van kruisresistentie tussen de verschillende antibiotica. Vooral bij een minder geselecteerde en minder goed opgevolgde populatie zouden deze ongewenste effecten ernstiger kunnen zijn.

### Ongewenste effecten

Zonder nogmaals te wijzen op de hierboven vermelde cardiale of auditieve risico's (frequent volgens de samenvatting van de produktkenmerken:  $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$  personen), moeten we er toch aan herinneren dat macroliden substraten en inhibitoren zijn van CYP3A4. Het risico van interacties is minder groot met de neomacroliden dan met erythromycine (behalve voor clarithromycine), maar desalniettemin blijft dat risico bestaan. De farmacovigilantie in Australië meldde bijvoorbeeld interacties tussen azithromycine en anticoagulantia of immunosuppressiva<sup>5</sup>. Met de verschillende macroliden kunnen zich ook neuropsychische ongewenste effecten voordoen (vertigo, nachtmerries, hallucinaties, agitatie, angst)<sup>6</sup>.

### Besluit Minerva

De resultaten van deze studie tonen aan dat azithromycine 250 mg per dag gedurende twaalf maanden interessant kan zijn bij COPD-patiënten met frequente exacerbaties. De studiepopulatie is echter zeer geselecteerd. We kunnen de resultaten niet als dusdanig extrapoleren naar de Belgische context. De impact van een dergelijke langdurige antibioticumbehandeling op resistentie van kiemen en de klinische gevolgen hiervan zijn nog niet gekend.

### Voor de praktijk

De richtlijnen over preventie van exacerbaties bij COPD bevelen inhalatiesteroïden, langwerkende  $\beta_2$ -mimetica en langwerkende anticholinergica aan<sup>2,3,7</sup>. Langdurig gebruik van antibiotica wordt niet aanbevolen<sup>3</sup>. De hier besproken studie brengt geen argumenten aan om deze aanbevelingen in de Belgische context in vraag te stellen.

Referenties: zie [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)