

Wanneer zijn antibiotica gewenst bij een acute exacerbatie van COPD?

Klinische vraag

Achtergrond

Geen enkele richtlijn beveelt het systematische gebruik van antibiotica aan bij een acute exacerbatie van COPD¹⁻⁴. Wanneer we antibiotica best wel starten, is minder duidelijk. Zo raadt BAPCOC¹ aan om alleen antibiotica te starten bij zwaar zieke patiënten of wanneer na 4 dagen geen verbetering optreedt na de klassieke aanpak (bronchodilatoren en perorale corticosteroiden). Andere richtlijnen²⁻⁴ houden rekening met verschillende parameters om bij een acute opstoot van COPD al dan niet antibiotica te starten. Er is momenteel echter weinig bewijs van hoge kwaliteit die deze aanbevelingen onderbouwt.

Kunnen antibiotica therapiefalen (geen genezing, verslechtering van symptomen, overlijden als gevolg van de exacerbatie of nood aan bijkomende antibiotica of andere medicatie) voorkómen bij patiënten met een acute exacerbatie van COPD?

Samenvatting

Duiding

An De Sutter en Marc De Meyere, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg UGent

Referentie

Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2012, Issue 12.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandstalige redactie

Methodologie

Systematische review met meta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED, PSYcINFO (tot september 2012); ClinicalTrials.gov (van 2005 tot april 2012)
- handmatig zoeken in respiratoire tijdschriften, meeting abstracts en referentielijsten van geselecteerde RCT's en systematische reviews
- navraag bij auteurs en producenten van antibiotica naar ongepubliceerde of lopende studies
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusie van 16 RCT's die een dagelijkse toediening van orale of intraveneuze antibiotica gedurende minstens 2 dagen vergeleken met placebo; 9 studies bij ambulante patiënten, 6 bij ziekenhuispatiënten en 1 bij patiënten op intensieve zorgen.

Bestudeerde populatie

- 2068 patiënten (19 tot 310 per studie) met een acute exacerbatie van COPD, gedefinieerd als een verslechtering van de voormalige stabiele toestand met toename van dyspnoe, hoest, sputumvolume of verkleuring van het sputum; voor elke studie had minstens 90% van de deelnemers een diagnose van COPD (liefst bevestigd met spirometrie) en waren de deelnemers minstens 40 jaar oud
- exclusie van patiënten met acute bronchitis, pneumonie, astma of bronchiëctasieën en patiënten die preventief antibiotica innamen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: therapiefalen (geen genezing, verslechtering van symptomen, overlijden als gevolg van de exacerbatie of nood aan bijkomende antibiotica of andere medicatie) tussen dag 7 en 1 maand na de start van de behandeling
- secundaire uitkomstmaten: therapiefalen tussen dag 7 en 14 dagen na de start van de behandeling, totale mortaliteit, duur van ziekenhuisopname (voor gehospitaliseerde patiënten), opname op intensieve zorgen, nieuwe exacerbatie binnen 2 tot 6 weken na het begin van de eerste opstoot, verbetering van dyspnoe, hospitalisatie, gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, functionele status en werkverlet, ongewenste effecten
- analyse volgens het fixed effects of het random effects model
- sensitiviteitsanalyse met actueel gebruikte antibiotica (amoxicilline-clavulaanzuur, co-trimoxazol, doxycycline, penicilline).

Resultaten

- primaire uitkomstmaat:
 - ~ bij ambulante patiënten (N=7; n=931): statistisch significant minder therapiefalen met antibiotica versus placebo (RR 0,75; 95% BI van 0,60 tot 0,94; I²=35% en NNT=13; 95% BI van 8 tot 46); echter geen statistisch significant verschil met actueel gebruikte antibiotica
 - ~ bij gehospitaliseerde patiënten (N=4; n=612): statistisch significant minder therapiefalen met antibiotica versus placebo (RR 0,77; 95% BI van 0,65 tot 0,91; I²=47% en NNT=10; 95% BI van 6 tot 45); statistisch significant verschil blijft met actueel gebruikte antibiotica
 - ~ bij patiënten op intensieve zorgen (N=1; n=93): statistisch significant minder therapiefalen met antibiotica versus placebo (RR 0,19; 95% BI van 0,08 tot 0,45 en NNT=2; 95% BI van 2 tot 3)
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ geen statistisch significant gunstig effect van antibiotica op mortaliteit (N=4) en hospitalisatieduur (N=2) (behalve in één studie bij patiënten op intensieve zorgen), op verbetering van dyspnoe (N=2), op kwaliteit van leven (N=1) en op een nieuwe exacerbatie binnen 2 tot 6 weken (N=1)
 - ~ behandeling met antibiotica verhoogde de kans op ongewenste effecten (OR 1,53; 95% BI van 1,03 tot 2,27 en NNH=32; 95% BI van 16 tot 10490) en diarree (OR 2,62; 95% BI van 1,11 tot 6,17 en NNH=36; 95% BI van 19 tot 565).

Besluit van de auteurs

De auteurs van deze studie besluiten dat antibiotica een belangrijk en consistent gunstig effect hebben op alle uitkomstmaten bij patiënten opgenomen op intensieve zorgen. Voor ambulante en gehospitaliseerde patiënten waren de resultaten echter minder consistent. Zowel voor gehospitaliseerde als voor ambulante patiënten daalde het risico van therapiefalen significant als men alle studies includeerde. Deze vermindering was niet langer significant wanneer men zich beperkte tot studies met actueel gebruikte antibiotica. Antibiotica hadden evenmin een statistisch significant effect op mortaliteit en duur van ziekenhuisopname bij gehospitaliseerde patiënten en er waren bijna geen gegevens over patiëntgerapporteerde uitkomstmaten. Deze inconsistente effecten roepen op tot verder onderzoek naar klinische tekens en bio-markers die kunnen helpen bij de identificatie van patiënten die voordeel van antibiotica kunnen hebben en patiënten waarbij de ongemakken van antibiotica (ongewenste effecten, kosten, multiresistentie) kunnen vermeden worden.

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review volgt de regels van de Cochrane Collaboration en is van uitstekende kwaliteit. Eén van de sterke punten is de zeer uitgebreide zoekstrategie zonder taalrestrictie. Om de kans op publicatiebias te verkleinen spoorden de auteurs ook niet-gepubliceerde of lopende studies op. Volgens hen ontbreken er op dit ogenblik nog gegevens van 2 lopende studies bij ambulante patiënten. In het algemeen is de kwaliteit van de geïncludeerde RCT's goed. De methode van randomisering, blinding van deelnemers en behandelaars en intention to treat analyse is gerapporteerd en correct uitgevoerd in 80% van de studies. 56% van de studies vermeldt een correcte blinding van de toewijzing aan de behandelings- versus de placebogroep, en van de evaluatie van de uitkomstmaten. De auteurs brengen deze domeinen van bias samen in rekening met inconsistentie en andere vormen van bias (zoals publicatiebias) om volgens het GRADE-systeem⁵ alle belangrijke uitkomsten een 'sterkte van onderbouwing' toe te kennen.

Interpretatie van de resultaten

Deze systematische review en meta-analyse toont aan dat bij alle patiënten, behalve bij patiënten opgenomen op intensieve zorgen, het effect van antibiotica toegevoegd aan de behandeling van een acute exacerbatie van COPD beperkt is om therapiefalen te vermijden. Bij gehospitaliseerde patiënten - waarvan we kunnen aannemen dat ze een meer ernstige exacerbatie hebben - is de NNT iets lager dan bij ambulante patiënten en blijft het resultaat statistisch significant wanneer alleen studies met actueel gebruikte antibiotica in rekening worden gebracht. Dat komt overeen met de resultaten van een review uit 2007⁶.

Als we een kosten/baten afweging voor de ambulante praktijk maken, dan moeten we besluiten dat het voordeel van antibiotica onduidelijk is: alleen wanneer er met alle studies wordt rekening gehouden, dus ook met studies die gebruik maken van oude producten zoals oxytetracycline, is er een klein statistisch significant effect. Op basis van deze inconsistentie besluiten de auteurs dat de evidentie voor het effect van antibiotica op therapiefalen in de ambulante praktijk zwak is. Aan de 'kostenzijde' daarentegen vinden we enerzijds de toename van ongewenste effecten en anderzijds nog belangrijker de resistentievorming. De auteurs hebben hier jammer genoeg geen gegevens over verzameld, maar uit andere studies

is wel gebleken dat bij iedere kuur met antibiotica het resistentiepatroon bij de patiënt in negatieve zin evolueert⁷. Hier komt nog bij dat COPD-patiënten grote risicopatiënten zijn voor resistente kiemen, omdat ze veelvuldig een antibioticum krijgen. Dat is een reden te meer om zeer terughoudend te zijn.

Naast de zwakke evidentie over de effectiviteit van antibiotica bij exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk blijft het ook onbekend welke klinische tekens en bio-merkers toelaten om patiënten te identificeren die baat kunnen hebben met antibiotica. Vandaar dat de huidige aanbevelingen uiteenlopend zijn. Momenteel beveelt de GOLD-richtlijn² aan om antibiotica te starten indien er een toename is van sputumvolume, van de purulentie van het sputum en van dyspnoe. Indien slechts 2 van de 3 criteria aanwezig zijn, maar één daarvan is toename van de purulentie, start men best toch met antibiotica. De NICE³ richtlijn ziet de indicatie nog ruimer en stelt dat antibiotica geïndiceerd zijn bij een toename van purulente sputa. De NHC-Standaard⁴ daarentegen beveelt antibiotica alleen aan wanneer er ook duidelijke klinische tekens van infectie aanwezig zijn zoals koorts >38°C en algemeen ziekzijn in combinatie met een zeer slechte longfunctie (FEV1 <30% van de voorspelde waarde) of indien er onvoldoende verbetering is na 4 dagen. De aanbeveling van BAPCOC¹ tenslotte beveelt antibiotica alleen aan bij zeer zieke patiënten, in het geval van verslechtering ondanks maximale toepassing van een niet-antibiotische behandeling, of wanneer na 4 dagen geen verbetering optreedt.

Referenties

1. Elinck K, Vints A, Sibille Y, et al. Aanpak van acute exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk. Aanbevelingen voor een goed gebruik van antibiotica, BAPCOC, 2009.
2. GOLD. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Revised 2013.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease. NICE guideline CG101, June 2010.
4. Smeele IJ, Van Weel C, Van Schayck CP, et al. NHC-Standaard COPD (tweede herziening). Huisarts Wet 2007;50:362-79.
5. Guyatt C, Oxman AD, Akl E, et al. GRADE guidelines 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011;64:383-94.
6. Puhan MA, Vollenweider D, Latshang T, et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are antibiotics indicated? A systematic review. Respir Res 2007;8:30-41.
7. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on microbial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. BMJ 2010;340:c2096.

Financiering van de studie niet vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs de derde auteur (Claudia Steurer-Stey) gaf verschillende lezingen voor farmaceutische firma's die antibiotica produceren. De andere auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Besluit van Minerva

Deze meta-analyse van goede methodologische kwaliteit besluit dat de momenteel gebruikte antibiotica (amoxicilline-clavulaanzuur, co-trimoxazol, doxycycline, penicilline) als behandeling van een acute exacerbatie van COPD in de eerste lijn, geen statistisch significant effect hebben op het klinische verloop van de opstoot.

Voor de praktijk

Volgens BAPCOC¹ zijn bij een niet-ernstige acute exacerbatie van COPD geen antibiotica aanbevolen, tenzij bij zwaar zieke patiënten, bij verslechtering of wanneer na 4 dagen geen verbetering optreedt, ondanks maximale bronchodilatatie en orale corticosteroïden. Rekening houdende met de huidige resistentiecijfers in België gaat de eerste keuze naar 1 gr amoxicilline 3 maal per dag gedurende 8 dagen. De hier besproken review van de Cochrane Collaboration brengt geen argumenten aan om de BAPCOC-aanbevelingen aan te passen.