



### Antibiotica nuttig voor acute exacerbaties van COPD?

#### Referentie

Vollenweider DJ, Frei A, Steurer-Stey CA, et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2018, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD010257.pub2

#### Duiding

Jan Y. Verbakel, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven, Nuffield Department of Primary Care Health Sciences, University of Oxford (UK)

In 2014 besloten we in Minerva, op basis van een systematische review van de Cochrane Collaboration, dat antibiotica geen statistisch significant effect hebben op het klinische verloop van een acute exacerbatie van COPD in de eerste lijn (1,2).

Recent verscheen er een update van deze Cochrane systematische review (3). Men onderzocht bij patiënten met een exacerbatie van COPD het effect van antibiotica versus placebo op klinisch therapiefalen (niet verdwijnen of verslechteren van de symptomen; overlijden (als gevolg van de exacerbatie); bijkomende kuur van antibiotica of andere medicatie noodzakelijk) binnen een termijn van 7 tot 30 dagen. De auteurs selecteerden 19 placebogecontroleerde studies met een totaal van 2 663 geïncludeerde patiënten, waarvan 11 bij ambulante patiënten, 7 bij gehospitaliseerde patiënten en 1 bij patiënten op een dienst intensieve verzorging. 70% van de studies was correct gerandomiseerd en geblindeerd en voerde een **intention-to-treat-analyse** uit.

In de ambulante setting was er een statistisch significante daling van klinisch therapiefalen bij milde tot matige COPD-opstoten (RR 0,72 met 95% BI van 0,56 tot 0,94; N=7 studies; I<sup>2</sup>=31%; GRADE laag). Er was in deze setting echter geen effect van antibiotica op mortaliteit (N=1 studie met doxycycline; GRADE laag), nieuwe opstoten tussen 2 en 6 weken na de initiële behandeling (N=1 studie) en levenskwaliteit (N=1 studie). Bovendien kon het effect niet bevestigd worden bij gehospitaliseerde patiënten met ernstige COPD-exacerbaties. In deze setting zag men immers met gebruik van de huidige antibiotica geen statistisch significante daling van therapiefalen (RR 0,65 met 95% BI van 0,38 tot 1,12; N=4 studies; I<sup>2</sup>=50%; GRADE matig), evenmin van mortaliteit (N=2 studies; GRADE matig) en opnameduur (N=3 studies; GRADE hoog). In de enige studie uitgevoerd op een dienst intensieve verzorging zag men met antibiotica versus placebo dan weer een indrukwekkende statistisch significante daling van therapiefalen (RR 0,19 met 95% BI van 0,08 tot 0,45; GRADE matig), evenals een statistisch significante daling van mortaliteit (**Peto OR** 0,21 met 95% BI van 0,06 tot 0,72; GRADE matig) en van opnameduur (gemiddeld verschil van -9,60 dagen met 95% BI van -12,84 tot -6,36; GRADE matig). Bij dit positieve effect moeten we echter wel opmerken dat deze studie ongeveer 20 jaar geleden werd uitgevoerd en dat de therapeutische mogelijkheden bij patiënten met een ernstige COPD-exacerbatie op intensieve sindsdien sterk toegenomen zijn. Maar, door de grootte van het effect is het om ethische redenen wellicht niet meer haalbaar om dit onderzoek te herhalen. Algemeen kon men geen verschil in incidentie van ongewenste effecten (N=6 studies, GRADE matig) of diarree (N=5 studies, GRADE matig) met gebruik van antibiotica versus placebo aantonen.

De inconsistente resultaten van deze systematische review op vlak van therapiefalen roepen op om te zoeken naar bruikbare klinische tekens en biomerkers die nuttig kunnen zijn om patiënten te identificeren waarbij het gebruik van antibiotica in het kader van een COPD-opstoot potentieel voordelig kan zijn. Het nut van 'purulent sputum' als klinisch teken bij een COPD-opstoot is onvoldoende onderzocht. Opvallend is wel dat van de 4 studies in deze systematische review die patiënten met purulent sputum includeerden er slechts één studie een positief resultaat met antibiotica kon aantonen. Verschillende studies onderzochten het nut van biomerkers zoals C-reactive proteïne (CRP) en procalcitonine om uit te maken bij welke patiënten met een COPD-opstoot een antibioticakuur voordelig kan zijn (4-7). Hoewel de resultaten in dezelfde richting wijzen (8) en het gebruik van CRP zelfs is opgenomen in de COPD-richtlijn van het Nederlands Huisartsengenootschap (NHG) (9) blijft er controverse over het nut van procalcitonine in de eerste lijn bestaan (10,11).

## Besluit

Uit deze Cochrane systematische review kunnen we besluiten dat de winst van antibiotica voor de behandeling van een acute COPD-exacerbatie bij ambulante patiënten klein en onzeker is.

## Voor de praktijk

De Duodecimrichtlijn beveelt het gebruik van antibiotica aan bij patiënten met een acute COPD-exacerbatie met toegenomen dyspnee, toegenomen sputum en aanwezigheid van purulent sputum (12). Uit deze systematische review van de Cochrane Collaboration kunnen we besluiten dat het nut van antibiotica voor de behandeling van een acute COPD-exacerbatie bij ambulante patiënten klein en onzeker is (GRADE laag). Verdere studies zijn nodig om de klinische tekens en biomerkers te identificeren die kunnen helpen om de potentiële winst van antibiotica bij een COPD-exacerbatie in te schatten.

## Referenties

1. De Meyere M, De Sutter A. Wanneer zijn antibiotica gewenst bij een acute exacerbatie van COPD? *Minerva* 2014;13(2):19-20.
2. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 12. DOI: 10.1002/14651858.CD010257
3. Vollenweider DJ, Frei A, Steurer-Stey CA, et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD010257.pub2
4. Bates J, Francis NA, White P, et al. General practitioner use of a C-reactive protein point-of-care test to help target antibiotic prescribing in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (the PACE study): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2017;18:442. DOI: 10.1186/s13063-017-2144-8
5. Bremner DN, DiSilvio BE, Hammer C, et al. Impact of procalcitonin guidance on management of adults hospitalized with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Gen Intern Med* 2018;33:692-7. DOI: 10.1007/s11606-018-4312-2
6. Prins HJ, Duijkers R, van der Valk P, et al. CRP-guided antibiotic treatment in acute exacerbations of COPD in hospital admissions. *Eur Resp J* 2019;53:pii:1802014. DOI: 10.1183/13993003.02014-2018
7. Townsend J, Adams V, Galiatsatos P, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy reduces antibiotic use for lower respiratory tract infections in a United States medical center: results of a clinical trial. *Open Forum Infect Dis* 2018;5:ofy327. DOI: 10.1093/ofid/ofy327
8. Butler CC, Gillespie D, White P, et al. C-reactive protein testing to guide antibiotic prescribing for COPD exacerbations. *N Engl J Med* 2019;381:111-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1803185
9. Snoeck-Stroband J, Schermer T, Schayck CV, et al. NHG-Standaard COPD (Derde herziening). *Huisarts Wet* 2015;58:198-211.
10. Verbakel J. Is een procalcitonine-gestuurd antibioticabeleid veilig? *Minerva* 2018;17(8):103-6.
11. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2018;18:95-107. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30592-3
12. Aanpak van acute exacerbaties van COPD. *Ebpracticenet*. BAPCOC 1/10/2008.