



# Welke impact heeft antibioticaprofylaxe bij COPD op de exacerbaties en op de kwaliteit van leven van patiënten?

### Referentie

Herath SC, Normansell R, Maisey S, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Cochrane Database Syst Rev 2018, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD009764.pub3

### Duiding

Louise Joly, médecin généraliste, ULiège

Volgens het GOLD-rapport uit 2018 zou COPD tegen 2020 wereldwijd de derde doodsoorzaak kunnen worden (1). De ziekte heeft een grote economische impact (1). De COPD-exacerbaties vertegenwoordigen de grootste kost en leiden tot progressief functioneel verlies (1). Het verminderen van hun frequentie en het verbeteren van de kwaliteit van leven van patiënten zijn daarom twee pijlers in de aanpak van COPD (1).

Het profylactisch gebruik van antibiotica maakt deel uit van het voorgestelde therapeutische arsenaal om de frequentie van exacerbaties te verminderen (1). De doeltreffendheid ervan staat nog steeds ter discussie, vooral wat de keuze van de molecule en het toedieningsschema betreft (1-3).

In 2011 besprak Minerva reeds de resultaten van een gerandomiseerd Amerikaans onderzoek dat het nut aantoonde om bij COPD-patiënten met herhaalde exacerbaties gedurende 12 maanden azithromycine 250 mg/dag aan de behandeling toe te voegen (3,4). Enerzijds bestond de studiepopulatie echter uit een zeer selecte groep personen; anderzijds zijn de pneumokokken in België meer resistent tegen dit antibioticum dan in de Verenigde Staten, waardoor de resultaten van deze studie moeilijk te extrapoleren zijn (3).

Een nieuwe **systematische review met meta-analyse** van de Cochrane Collaboration uit 2018 onderzocht de impact van het profylactisch gebruik van antibiotica versus placebo op de vermindering van het aantal COPD-exacerbaties en de kwaliteit van leven van patiënten (2). De meta-analyse was een update van die van 2013 die toen concludeerde dat het dagelijkse gebruik van macroliden gedurende een periode van 12 maanden waarschijnlijk een gunstig effect heeft op de incidentie van exacerbaties en op de kwaliteit van leven van patiënten (5).

Na een uitgebreid literatuuronderzoek includeerden de auteurs 14 RCT's bij volwassen patiënten met matige tot ernstige COPD die antibioticaprofylaxe kregen gedurende minstens 3 maanden (macroliden, penicilline, chinolonen, sulfamethoxazol) versus placebo. De steekproef bestond uit 3 932 personen tussen 65 en 72 jaar oud, met frequente exacerbaties. Tien studies waren **dubbelblind**, één **enkelblind**, één **open label**; voor twee RCT's werd niet vermeld of blinding was toegepast. De follow-up van deze studies varieerde van 3 tot 36 maanden. Negen onderzoeken (1 925 proefpersonen) onderzochten de toediening van macroliden 1x/dag (azithromycine, erythromycine, clarithromycine en een combinatie van roxithromycine en doxycycline). Twee studies (176 proefpersonen) bestudeerden de intermitterende toediening van antibiotica (3x/week azithromycine) gedurende 3 maanden en 12 maanden. Twee studies met 1 732 patiënten onderzochten de pulsebehandeling met antibiotica (azithromycine 3 dagen/maand gedurende 36 maanden of moxifloxacin 5 dagen om de 8 weken, 6x herhaald). Eén studie (99 personen) vergeleek 3 behandelingsarmen (continue antibioticatherapie met doxycycline 100 mg 1x/dag, intermitterende antibioticatherapie met azithromycine 250 mg 3x/week en pulsebehandeling met moxifloxacin 400 mg 5 dagen/maand) versus placebo gedurende 13 weken. Alle continenten, waaronder Europa, waren in deze studies vertegenwoordigd.

Voor de **primaire eindpunten** toont het onderzoek:

- een statistisch significante vermindering van de incidentie van exacerbaties tijdens de studieperiode in de behandelings- versus de placebogroep (N=8 studies, n=2 716 patiënten, 706 personen  $\geq 1$  exacerbatie/1 377 versus 812/1 339, odds ratio (OR) 0,57 met 95% BI van 0,42 tot 0,78;  $p < 0,001$ ), met een NNT van 8 (95% BI van 5 tot 17) (GRADE: matig niveau van bewijs)
- een statistisch significante vermindering van het aantal exacerbaties per jaar voor antibioticaprofylaxe versus placebo (N=5, n=1 384, OR 0,67 met 95% BI van 0,54 tot 0,83;  $p = 0,0002$ ) (GRADE: matig niveau van bewijs)

- een verlenging van de tijd tot de eerste exacerbatie in geval van continue toediening versus placebo ( $p < 0,05$  voor de 3 onderzoeken); met puls- of intermitterende toediening was er voor dit eindpunt geen beter effect dan met placebo
- een statistisch significant, maar klinisch niet relevant effect op de kwaliteit van leven ( $N=7$ ,  $n=2\ 237$ , reductie met minder dan 4 punten op de **St George's Respiratory Questionnaire** (GRADE: hoog niveau van bewijs).

Voor de secundaire eindpunten rapporteert de studie:

- een statistisch significante vermindering van de duur van de exacerbaties in de groep die antibioticaprofylaxe kreeg ( $p < 0,05$ )
- geen effect op de hospitalisatieduur, het aantal dagen arbeidsongeschiktheid, FEV1 en mortaliteit
- een significant grotere incidentie van gastro-intestinale bijwerkingen in de groep behandeld met moxifloxacin en gehoorverlies bij patiënten die azithromycine kregen
- geen onderbouwing voor de impact van antibioticaprofylaxe op het ontstaan van bacteriële resistentie
- een statistisch significante vermindering van de incidentie van de exacerbaties in de groep die intermitterende toediening (OR 0,39 met 95% BI van 0,19 tot 0,77; NNT=5) en continue toediening kreeg (OR 0,53 met 95% BI van 0,36 tot 0,79; NNT=7); pulstoediening was niet superieur aan placebo; er was geen verschil tussen een intermitterend en continu gebruik ( $p=0,43$ ); deze analyses gebeurden alleen in de onderzoeken met macroliden.

Over het algemeen tonen de studies een laag risico van bias.

## Besluit

Deze methodologisch goed uitgevoerde systematische review met meta-analyses van de Cochrane Collaboration stoelt op matige en hoge kwaliteit van bewijs en toont een gunstige en significante impact van continue of intermitterende antibioticaprofylaxe op de incidentie van COPD-exacerbaties bij patiënten ouder dan 65 jaar met matige tot ernstige COPD en frequente exacerbaties. Het risico van antimicrobiële resistentie moet verder worden onderzocht. Op basis van deze studie blijkt de impact op de kwaliteit van leven klinisch niet relevant.

## Voor de praktijk

Het GOLD-initiatief van 2018 beveelt antibioticaprofylaxe met macroliden aan bij patiënten met COPD in het stadium D en met frequente exacerbaties ondanks maximale behandeling met bronchodilatoren (1). Deze systematische review met meta-analyse doet geen afbreuk aan deze conclusies, en suggereert ook dat de intermitterende ( $\geq 3x$ /week) of de continue toediening van macroliden (dagelijks) een profylactisch effect heeft dat superieur is aan de pulstoediening (regelmatige toediening over een korte periode volgens een regelmatig te herhalen schema).

## Referenties

1. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2018. Available from: [http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov\\_WMS.pdf](http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf)
2. Herath SC, Normansell R, Maisey S, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Cochrane Database Syst Rev 2018, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD009764.pub3
3. Chevalier P. Azithromycine voor de preventie van exacerbaties van COPD? Minerva 2011;10 (10):119-20.
4. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1104623
5. Herath S, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Cochrane Database Syst Rev 2013, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD009764.pub2