



Kan azithromycine therapiefalen van een ernstige COPD-exacerbatie voorkomen wanneer opgestart bij opname in het ziekenhuis en toegevoegd aan de standaardzorg?

Referentie

Vermeersch K, Gabrovská M, Aumann J, et al. Azithromycin during acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbations requiring hospitalization (BACE): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:857-68. DOI: 10.1164/rccm.201901-0094OC

Duiding

Avinash Jayaswal, assistant au Département de Médecine Générale, ULiège

Acute COPD-exacerbaties verhogen de mortaliteit, versnellen de achteruitgang van de longfunctie en hebben een impact op de kwaliteit van leven (1). De effectiviteit van een langdurige toediening van antibiotica ter preventie van exacerbaties is reeds meermaals onderzocht. In Minerva bespraken we een studie (2,3) over het nut van azithromycine 250 mg/d gedurende 12 maanden in een zeer geselecteerde populatie van COPD-patiënten met recidiverende exacerbaties. De resultaten waren echter niet extrapolieerbaar naar de Belgische context en de impact van een dergelijke langdurige antibioticakuur op de selectie van resistente kiemen met alle klinische gevolgen vanden moest nog verder onderzocht worden.

De auteurs van een nieuwe Belgische studie (4) over het belang en de plaats van azithromycine bij COPD-patiënten, wijzen erop dat de reeds gepubliceerde gerandomiseerde gecontroleerde studies uitsluitend patiënten includeerden met een stabiele ziekte en een verhoogd risico op exacerbaties. Zij betreuren dat er momenteel weinig RCT's zijn die nieuwe acute interventies evalueren bij patiënten, opgenomen in het ziekenhuis voor een ernstige exacerbatie. Tijdens deze periode is het risico op verslechtering, herval (35% op 3 maanden) en overlijden (12% van de herval) nochtans het hoogst (5). Het doel van deze nieuwe studie was dan ook om na te gaan of een 3 maanden durende interventie met laaggedoseerd azithromycine het therapiefalen van een ernstige COPD-exacerbatie kan verminderen wanneer opgestart bij opname in het ziekenhuis en toegevoegd aan de standaardzorg.

Het gaat om een multicenter, gerandomiseerd, **dubbelblind**, gecontroleerd onderzoek met patiënten die in het ziekenhuis waren opgenomen voor een acute COPD-exacerbatie. Het waren allemaal rokers met ≥ 10 pakjaren en ze hadden één of meer exacerbaties gehad in het voorbije jaar. De randomisatie (1:1) gebeurde binnen de 48 uur na ziekenhuisopname in een azithromycine- of placebo-arm. Azithromycine werd gegeven aan een dosis van 500 mg/dag gedurende 3 dagen, als aanvulling bij een gestandaardiseerde acute behandeling met systemische corticosteroiden en antibiotica. De behandeling met azithromycine werd daarna gedurende 3 maanden aan een dosis van 250 mg/2 dagen verdergezet. De follow-up bedroeg 6 maanden. De primaire uitkomstmaat - therapiefalen - was de tijd tot het optreden - binnen de 3 maanden - van een samengesteld eindpunt bestaande uit: 1) opdrijven van de behandeling met systemische corticosteroiden en/of antibiotica wegens ademhalingsmoeilijkheden, 2) opdrijven van de ziekenhuiszorg, inclusief overplaatsing naar intensieve zorgen of heropname wegens respiratoire problemen, of 3) totale sterfte. De analyses zijn uitgevoerd volgens intention to treat.

147 patiënten werden opgenomen in de azithromycine- en 154 in de placebogroep. Het risico op therapiefalen binnen de 3 maanden bedroeg 49% voor azithromycine en 60% voor placebo; HR 0,73, met 95% BI van 0,53 tot 1,01; $p=0,0526$). Het verschil is **statistisch niet significant** maar het brede betrouwbaarheidsinterval - waarschijnlijk als gevolg van een gebrek aan **power** - sluit de waarde 1 bijna uit. Dit gebrek aan power is volgens de auteurs te wijten aan financieringsproblemen en het trage rekruteringsproces, waardoor de inclusie ophield bij 301 patiënten, terwijl aanvankelijk een aantal van 500 patiënten als steekproefgrootte berekend was. Een vals-negatief resultaat kan dus niet uitgesloten worden. Het is belangrijk om op te merken dat de componenten van het samengestelde eindpunt, die als

secundaire eindpunten beschouwd werden, significant in het voordeel van de azithromycine-arm waren. Deze voordelen gingen echter verloren na 6 maanden follow-up.

Wat betreft de veiligheid van het gebruik van azithromycine stelden de auteurs geen significant verschil vast in de frequentie van ernstige ongewenste effecten of bijwerkingen die tot de stopzetting van de studiemedicatie leidden. Bovendien werden tijdens de follow-up tussen beide groepen geen significante verschillen gevonden voor positieve sputumculturen met nieuw verworven pathogenen, of voor de selectie van macrolide-resistente bacteriën.

In het licht van deze resultaten beweren de auteurs dat azithromycine zou kunnen helpen om de hospitalisatiecurve af te vlakken tijdens de meest epidemische periode van het jaar wanneer er veel heropnames zijn en zelfs nuttig zou kunnen zijn in het therapeutisch arsenaal voor ernstige en gedecompenseerde COPD-exacerbaties.

Het lezen van deze resultaten moedigt aan om een nieuwe studie op te zetten die mogelijk een statistisch significant en klinisch relevant resultaat kan aantonen, temeer dat de auteurs een zorgepisode van COPD belichten die mogelijk om meer aandacht van longartsen en huisartsen vraagt.

Besluit

De auteurs besluiten dat bij een geselecteerde groep van COPD-patiënten die voor een ernstige exacerbatie in het ziekenhuis zijn opgenomen, een kleine dosis azithromycine gedurende 3 maanden, het risico op therapiefalen kan verminderen. Deze studie was methodologisch correct maar kon geen statistisch significant resultaten aantonen. De werkhypothese die de auteurs wilden vooropstellen, voor patiënten die met een acute COPD-exacerbatie in het ziekenhuis opgenomen moeten worden, is nochtans klinisch belangrijk genoeg om een gelijkaardige studie met meer power in het vooruitzicht te plaatsen.

Voor de praktijk

GOLD 2020 vermeldt de regelmatige inname van azithromycine gedurende een jaar bij COPD-patiënten met terugkerende exacerbaties, terwijl men wijst op de verhoogde bacteriële resistentie, de verlenging van het QT-interval en de gehoorsdaling (1). Voor de behandeling van COPD-exacerbaties wordt azithromycine niet vermeld in de BAPCOC-gids (6). Ebpracticienet wijst erop dat het continue gebruik van macroliden (erythromycine, clarithromycine, azithromycine, roxithromycine) het aantal COPD-exacerbaties vermindert, maar dat het intensieve gebruik ervan beperkt blijft uit angst voor een verhoogde bacteriële resistentie tegen macroliden. Patiënten met recidiverende exacerbaties moeten worden geëvalueerd in gespecialiseerde zorg (7). De hoger geanalyseerde studie wou onderzoeken of een 3 maanden durende interventie met laaggedoseerd azithromycine het therapiefalen van een ernstige COPD-exacerbatie kan reduceren wanneer deze behandeling wordt gestart bij opname in het ziekenhuis en wordt toegevoegd aan de standaardzorg. Waarschijnlijk kon men door een tekort aan power geen statistisch significant verschil aantonen. Deze studie stelt de huidige aanbevelingen in België dus niet ter discussie. We hopen op nieuwe studies met meer power.

Referenties

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease - 2020 report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease November 2019.
2. Chevalier P. Azithromycine voor de preventie van exacerbaties van COPD? *Minerva* 2011;10(10):119-20.
3. 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
4. Vermeersch K, Gabrovska M, Aumann J, et al. Azithromycin during acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbations requiring hospitalization (BACE): a multicenter, randomized,

- double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:857-68.
DOI: 10.1164/rccm.201901-0094OC
5. Hartl S, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F, et al. Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD audit. *Eur Respir J* 2016;47:113–21.
DOI: 10.1183/13993003.01391-2014
 6. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. Infecties. Antibacteriële middelen. Macroliden. Neomacroliden. Azithromycine. BCFI mei 2020.
 7. Aanpak van acute exacerbaties van COPD. *Ebpracticenet* 1/10/2008. Laatste contextnazicht 6/02/2020.