



Gebruik van antibiotica op geleide van CRP-bepaling bij een acute COPD-exacerbatie?

Referentie

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

Duiding

Barbara Claus, Vakgroep Farmaceutische Analyse, Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, UGent; Apotheek, UZ Gent, Eva Van Braeckel, dienst Longziekten, UZ Gent

Op basis van een systematische review van de Cochrane Collaboration besloten we in Minerva dat het nut van antibiotica voor de behandeling van een acute COPD-exacerbatie bij ambulante patiënten klein en onzeker is (1,2). We wezen er ook op dat nieuwe studies nodig zijn om de klinische tekens en biomarkers te identificeren die kunnen helpen om de potentiële winst van antibiotica bij een COPD-exacerbatie in te schatten (1). Het C-reactieve proteïne (CRP) kan als acuut-fase-eiwit het stellen van de diagnose van een acute COPD-exacerbatie ondersteunen (3). De CRP-respons treedt vrij snel na inflammatie op, maar CRP is een eerder specifieke inflammatoire marker, die zowel in acute als chronische omstandigheden gestegen kan zijn, en niet per definitie op een (bacteriële) infectie wijst. Het voordeel van deze marker is evenwel dat hij vlot beschikbaar is, eventueel zelfs als een point-of-care-test.

Een multicenter open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie (4) vergeleek een behandelstrategie waarbij men wel of geen rekening hield met het kwantitatieve resultaat van een CRP-sneltest bij 649 bekende COPD-patiënten die hun huisarts consulteerden wegens een acute COPD-exacerbatie waarbij minstens één Anthonisen-criterium* aanwezig was (5). Indien het CRP hoger was dan 40 mg/l of hoger dan 20 mg/l mét aanwezigheid van purulent sputum, werd geadviseerd om een antibioticum voor te schrijven. Een antibioticum was niet aanbevolen bij een CRP <20 mg/l. De geïncludeerde patiënten waren gemiddeld 68,1 (SD 9,42) jaar oud; 11% verkeerde in GOLD stadium I, 55% in stadium II, 28% in stadium III en 6% in stadium IV; 45% vertoonde drie, 31% twee en 24% één Anthonisen-criterium. Respectievelijk 2 en 4 weken na de randomisatie werden patiënten gevraagd de **Clinical COPD Questionnaire** in te vullen en hun antibioticagebruik door te geven (primaire uitkomstmaten). De studie-uitval was laag waardoor er voldoende power was om een verschil in deze primaire uitkomstmaten aan te tonen. In de CRP-geleide groep werd bij 97,5% van de patiënten een CRP-sneltest afgenomen, die in 76% van de gevallen lager was dan 20 mg/l. Antibiotica werden in deze groep tijdens de eerste consultatie voorgeschreven bij 32,8%, 84,2% en 94,7% van de patiënten met een respectievelijk CRP <20, CRP tussen 20 en 40 en CRP >40 mg/l.

Na 4 weken opvolging zag men minder gebruik van antibiotica in de CRP-geleide groep versus de controlegroep (150/263 (57%) versus 212/274 (77,4%); OR 0,31 (95% BI van 0,20 tot 0,47)). Het verschil in antibioticagebruik was alleen statistisch significant bij patiënten bij wie minstens twee Anthonisen-criteria aanwezig waren. Zowel tijdens de eerste consultatie als tijdens de periode van 4 weken na randomisatie werden er ook statistisch significant minder antibiotica voorgeschreven in de CRP-geleide groep versus de controlegroep (secundaire uitkomstmaten). Op het vlak van de Clinical COPD Questionnaire scoorde de CRP-geleide groep na 2 weken statistisch significant beter dan de controlegroep (-0,19 punten met 90% BI van -0,33 tot -0,05) maar dat verschil was klinisch niet relevant. Beide primaire uitkomstmaten werden geanalyseerd volgens een modified intention to treat (met inclusie van alle gerandomiseerde patiënten waarvoor de uitkomst bekend was). Wegens het open-label studiedesign moeten we er rekening mee houden dat het niet ontvangen van een antibioticum bij laag CRP de patiënt zou kunnen aanzetten tot het zoeken van extra advies via een bijkomende consultatie. Tussen beide groepen zag men echter geen verschil in aantal consultaties bij de huisarts en de specialist. Evenmin was er een klinisch relevant verschil in aantal diagnoses van pneumonie, gebruik van andere medicatie zoals orale glucocorticosteroiden, algemene gezondheidsstatus en sputummicrobiologie. Ook bleek het verloop na 6 maanden niet verschillend op gebied van hospitalisatie of medische consumptie.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Antibiotica zijn in de regel niet geïndiceerd bij een acute exacerbatie van COPD (GRADE 1A). Antibiotica zijn wel geïndiceerd bij: GOLD-stadium D; ernstig algemeen ziekzijn en koorts >38° C; duidelijke toename van sterk purulent

sputum (GRADE 2C); onvoldoende verbetering na twee tot vier dagen ondanks maximale bronchodilatatie en orale glucocorticosteroiden; CRP >40 mg/l of CRP 20-40 mg/l + aanwezigheid van purulent sputum (6).

Besluit

Deze methodologisch correct uitgevoerde multicenter open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie met COPD-patiënten die de huisarts consulteren wegens een acute COPD-exacerbatie toont aan dat er minder antibiotica voorgeschreven en gebruikt worden wanneer op basis van het resultaat van een CRP-sneltest beslist wordt om al dan niet antibiotica voor te schrijven. Deze reductie in antibioticaconsumptie gaat niet gepaard met een daling van de COPD-gerelateerde gezondheidsstatus.

* toename van dyspnoe, toename van sputumproductie, purulent worden van sputum.

Referenties

1. Verbakel JY. Antibiotica nuttig voor acute exacerbaties van COPD? Minerva bondig 15/10/2019.
2. 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
3. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:867-74. DOI: 10.1164/rccm.200604-506OC
4. 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
5. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204. DOI: 10.7326/0003-4819-106-2-196
6. BAPCOC. Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk. Update 2021 via www.bcfi.be.