



# Azitromycine heeft geen plaats in de behandeling van covid-19

### Referentie

Popp M, Stegemann M, Riemer M, et al. Antibiotics for the treatment of COVID-19. Cochrane Database Syst Rev 2021, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD015025

### Duiding

Baudouin Denis, médecin généraliste, ancien formateur au CEBAM (Centre Cochrane Belge)  
Geen belangenconflict met het onderwerp.

## Klinische vraag

Hoe doeltreffend en veilig zijn antibiotica met antivirale of anti-inflammatoire eigenschappen in de behandeling van patiënten met covid-19?

### Achtergrond

Gezien de lage wereldwijde vaccinatiegraad tegen SARS-CoV-2, het risico van ‘immuunontsnapping’ door het opduiken van nieuwe varianten, de onzekerheid over de mate en de duur van de bescherming van vaccins en de aarzeling van een aanzienlijk deel van de bevolking om zich alsnog te laten vaccineren, is er nog steeds een dringende nood aan het vinden van doeltreffende behandelingen tegen covid-19. Parallel met het zoeken naar nieuwe specifieke antivirale middelen tracht de wetenschap bestaande behandelingen, die minder duur zijn en een bewezen tolerantie vertonen, een nieuwe plaats te geven bij covid-19. In het licht hiervan heeft Minerva al duiding gegeven bij de plaats van hydroxychloroquine (1,2) en colchicine (3,4) en doet dat nu ook voor azitromycine met de bespreking van een kritische samenvatting van een in oktober 2021 gepubliceerde systematische review van de Cochrane Collaboration, uitgevoerd door een team van Duitse intensivisten (5).

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review met meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- er werd op 14 juni 2021 gezocht in onder meer de drie grote algemene bibliografische databanken (Medline, Embase en CENTRAL), de gespecialiseerde ‘COVID-19 Global Literature on Coronavirus Disease’-databank van de WHO, het ClinicalTrials.gov-studieregister, de ‘medRxiv preprints’-site en het ‘Web of Science’-platform dat toegang geeft tot congresabstracts.

### Geselecteerde studies

- gerandomiseerde gecontroleerde klinische studies (RCT’s)
- interventie: antibiotica in het algemeen en antibiotica met potentiële antivirale of anti-inflammatoire werking in het bijzonder: macroliden (6), doxycycline, lincomycine, cotrimoxazol, metronidazol, fluorochinolonen,  $\beta$ -lactaminen
- vergelijking (comparison): standaardzorg, placebo, stof met bekende werking tegen SARS-CoV-2 (dexamethason of remdesivir) of een ander antibioticum.

### Studiepopulatie

- volwassenen bij wie covid-19 via RT-PCR werd bevestigd, al dan niet in het ziekenhuis waren opgenomen en ongeacht de ernst van de aandoening.

### Primaire uitkomstmaten

- mortaliteit: sterftcijfer op 28 dagen
- verslechtering: sterftcijfer of intubatie op 28 dagen (gehospitaliseerde patiënten), sterftcijfer of percentage ziekenhuisopnames op 28 dagen (ambulante patiënten)
- verbetering: percentage terugkeer naar huis (gehospitaliseerde patiënten), klinisch herstel op 14 dagen (ambulante patiënten)
- kwaliteit van leven: gestandaardiseerde scores op gevalideerde schalen
- ongewenste effecten
- ernstige ongewenste effecten (*serious adverse events*)
- hartritme stoornissen.

### Resultaten

- 11 RCT's werden in de meta-analyse opgenomen (7 met gehospitaliseerde patiënten, 4 met ambulante patiënten), met in totaal 11 281 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 54 jaar en een hoog risico van complicaties, uitgevoerd in landen op verschillende continenten (ook opkomende industrielanden en ontwikkelingslanden)
- alle studies vergeleken azithromycine met standaardzorg (7 RCT's), placebo (2 RCT 's) of een ander antibioticum (lincomycine of claritromycine) (2 RCT 's); er werden geen studies gevonden die een ander antibioticum evalueerden op vak van de geselecteerde uitkomstmaten
- geen enkele studie bevatte gegevens over de levenskwaliteit van de patiënten
- de twee studies die azithromycine met een ander antibioticum vergeleken, onderzochten geen enkele primaire uitkomstmaat; de resultaten zijn dan ook niet opgenomen in onderstaande tabel.
- de resultaten tonen geen statistisch significant verschil tussen azithromycine en standaardzorg of placebo op een van de onderzochte uitkomstmaten.

### Tabel.

	Azithromycine + standaardzorg	Placebo of standaardzorg	RR	95% BI	RCT	Patiënten	Niveau van bewijs
Gehospitaliseerde patiënten (matige of ernstige covid)							
Overlijden	21,9%	22,3%	0,98	0,90-1,06	4	8600	Hoog
Intubatie* of overlijden	24,8%	26%	0,95	0,87-1,03	1	7311	Matig
Terugkeer naar huis	64,5%	67,2%	0,96	0,84-1,11	3	8172	Matig
Ongewenste effecten	40,0%	33,3%	1,20	0,92-1,57	3	355	Laag
Ernstige ongewenste effecten	23,8%	21,4	1,11	0,89-1,40	4	794	Matig
Hartritme stoornissen	4,1%	4,5%	0,92	0,73-1,15	4	7865	Matig
Ambulante patiënten (asymptotisch of lichte covid)							
Overlijden	0,2%	0,2%	1,0	0,06-15,69	3	876	Laag
Hospitalisatie of overlijden	6,3%	6,7%	0,94	0,57-1,56	3	876	Laag

Terugkeer naar huis	95,5%	92,7%	1,03	0,95-1,12	1	138	Laag
Ongewenste effecten	-	-	-	-	0	-	-
Ernstige ongewenste effecten	0%	0%	-	-	2	454	Zeer laag
Hartritme stoornissen	-	-	-	-	0	-	-

\* Intubaties bij patiënten die bij aanvang van de studie nog niet geïntubeerd waren.

### Besluit van de auteurs

De auteurs zijn ervan overtuigd dat een behandeling met azithromycine het risico van overlijden bij gehospitaliseerde patiënten met covid-19 **niet** vermindert na 28 dagen. Op basis van bewijs van matig niveau stellen ze dat het bovendien onwaarschijnlijk is dat matig en ernstig zieke gehospitaliseerde patiënten baat hebben bij azithromycine als potentiële antivirale en anti-inflammatoire behandeling voor covid-19 op het vlak van klinische verslechtering of verbetering. Voor de ambulante setting is er volgens hen momenteel weinig bewijs dat erop wijst dat azithromycine een gunstig effect heeft bij personen met covid-19. Er is geen bewijs uit RCT's dat andere antibiotica als antivirale en anti-inflammatoire behandeling van covid-19 werkzaam zijn. Ze geven aan dat ze de zoekactie in de literatuur zullen voortzetten en relevante studies zullen opnemen om de leemten in het bewijsmateriaal op te vullen. De auteurs vonden 19 lopende studies over antibiotica bij covid-19. Ze zullen de review updaten zodra resultaten uit onderzoek hun conclusies wijzigen.

Rekening houdend met het bewijsmateriaal voor azithromycine en het probleem van de antimicrobiële resistentie wordt ten slotte benadrukt dat antibiotica niet gebruikt mogen worden voor de behandeling van covid-19 buiten goed opgezette RCT's.

## Bespreking

### Beoordeling van de methodologie

Het protocol voor deze systematische review werd voor aanvang van de review gepubliceerd in het PROSPERO-register voor systematische reviews.

Er werd zonder taalbeperking gezocht naar studies en de onderzoekers verkenden de grijze literatuur: twee van de studies opgenomen in de meta-analyse waren gepubliceerd als voorpublicatie en de resultaten van twee andere waren afkomstig van verslagen gepubliceerd in het ClinicalTrials-studieregister. Voor deze vier studies vond geen peer review plaats en de auteurs zijn er zich dan ook van bewust dat er geen garantie is van de betrouwbaarheid van de resultaten. Ze hebben waar mogelijk sensitiviteitsanalyses uitgevoerd waarbij deze studies geëxcludeerd werden.

De selectie van de gevonden studies, de extractie van de resultaten en de beoordeling van de betrouwbaarheid ervan gebeurden onafhankelijk door twee auteurs.

De betrouwbaarheid van de geselecteerde studies werd beoordeeld met behulp van een gevalideerd instrument, met name de 'Risk of Bias'-tool 2.0 (RoB2) van de Cochrane Collaboration (7).

- De meeste RCT's (8/11) waren **open-label**; voor de auteurs was er echter geen bias voor de objectieve uitkomstmaten (sterfte, ziekenhuisopname), maar wel voor de subjectieve uitkomstmaten (genezing, ongewenste effecten) indien de beoordeling niet geblindeerd werd uitgevoerd.
- De helft van de RCT's (5/11) includeerde patiënten zonder PCR-test die op basis van de globale presentatie van de resultaten niet uit de analyse geweerd konden worden. Sensitiviteitsanalyses met uitsluiting van deze studies werden uitgevoerd voor de relevante uitkomstmaten.
- De dosering van azitromycine was niet in alle studies dezelfde: 500 mg per dag of 250 mg per dag (500 mg op dag 1). Een subgroepanalyse was voorzien om te controleren of dit verschil de resultaten kon beïnvloeden, maar er waren te weinig studies beschikbaar om dat voor de afzonderlijke uitkomsten te doen.

- De standaardbehandeling verschilde van studie tot studie: die omvatte dexamethason in 2 RCT's en hydroxychloroquine in 6 andere RCT's. Dit was echter geen bron van bias omdat er binnen één RCT geen verschil was, met andere woorden de twee armen waren op dezelfde manier 'gecontamineerd'.
- Alle RCT's werden geanalyseerd volgens intention-to-treat (dat betekent dat de deelnemers werden geanalyseerd op basis van de behandeling waaraan ze waren toegewezen), met uitzondering van één RCT die geanalyseerd werd volgens 'per protocol' (dat wil zeggen dat de deelnemers werden geanalyseerd op basis van de behandeling die zij daadwerkelijk kregen).

Globaal genomen werden de 11 RCT's beschouwd als voldoende betrouwbaar (laag of matig risico van bias). De homogeniteit tussen de resultaten van de verschillende studies werd voor elke uitkomstmaat onderzocht. Heterogeniteit in de studies werd alleen vastgesteld voor de uitkomstmaat 'verbetering' bij gehospitaliseerde patiënten ( $I^2=49\%$ ). Publicatiebias kon niet worden nagegaan vanwege het kleine aantal RCT's dat in de meta-analyse was opgenomen. Globaal genomen kan deze meta-analyse methodologisch als afdoend worden beschouwd.

### **Interpretatie van de resultaten**

We kunnen zeker zijn van de afwezigheid van enig effect van azitromycine op de mortaliteit bij gehospitaliseerde patiënten met covid-19 dankzij het hoge niveau van bewijs: het resultaat is zeer nauwkeurig (smal betrouwbaarheidsinterval rond de neutrale waarde) en gebaseerd op potentieel niet gebiaste RCT's met consistente resultaten. Toekomstige studies zullen dit resultaat dan ook waarschijnlijk wezenlijk niet meer veranderen en het lijkt onnodig om ze uit te voeren.

Voor patiënten die ambulante worden behandeld voor een lichte vorm van covid-19 is het beeld minder duidelijk. De meta-analyse toont hier geen statistisch significant effect van azitromycine op de mortaliteit, verslechtering (ziekenhuisopname) of verbetering (klinische genezing), maar dit gebrek aan werkzaamheid stoelt weliswaar op een laag niveau van bewijs:

- de resultaten zijn onnauwkeurig: de meeste betrouwbaarheidsintervallen zijn zeer breed omdat de studies weinig patiënten includeerden en weinig gebeurtenissen rapporteerden;
- het resultaat met betrekking tot de mortaliteit is in feite gebaseerd op slechts één kleine RCT (150 patiënten); de andere twee registreerden geen sterfgevallen;
- in twee van de drie studies was er een potentiële bias: mogelijke afwijking van de geplande interventie of zelfbeoordeling van de uitkomstmaat 'genezing' in een open-labelstudie.

We kunnen dus niet uitsluiten dat toekomstige studies wel een voordelig of nadelig effect zullen aantonen van azithromycine bij deze ambulante patiënten.

De frequentie van ernstige ongewenste effecten ligt bij gehospitaliseerde patiënten veel hoger dan bij niet-gehospitaliseerde patiënten. Dat is waarschijnlijk te wijten aan de striktere registratie van deze gebeurtenissen in het ziekenhuis en de onzekerheid of ze bij matig tot ernstig zieke patiënten aan de behandeling of aan de ziekte zelf kunnen toegeschreven worden.

De studie toonde geen cardiotoxiciteit van azithromycine bij gehospitaliseerde patiënten. Deze conclusie kan zeker niet worden geëxtrapoleerd naar ambulante patiënten voor wie in de studie geen gegevens werden gerapporteerd: geen systematische ECG-screening op QT-verlenging, minder rigoureuze screening op geneesmiddeleninteracties en groter risico van zelfmedicatie.

### **Wat zeggen andere meta-analyses en de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

Begin 2022 werd een andere meta-analyse gepubliceerd die tot dezelfde conclusie kwam (8). Sindsdien verscheen ook een dubbelblinde RCT bij meer dan 200 ambulante patiënten (9). Ze bevestigt het gebrek aan effect van azitromycine op genezing of het risico op ziekenhuisopname bij patiënten met covid-19.

Deze systematische review met meta-analyse strookt met wat internationale richtlijnen zeggen. NICE (Verenigd Koninkrijk) raadt het gebruik van azithromycine bij covid-19 af, gezien het gebrek aan werkzaamheid, de potentiële cardiotoxiciteit en het risico van toenemende antibioticaresistentie (10). De IDSA (Verenigde Staten) raadt het gebruik van azithromycine in combinatie met hydroxychloroquine af (11), maar spreekt zich niet uit over het gebruik van azithromycine alleen

(11). De ‘European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases’ (ESCMID) raadt het gebruik van azithromycine sterk af bij de behandeling van covid-19-patiënten (12). Het KCE formuleerde een advies tegen het gebruik van azithromycine bij covid-19-patiënten (13).

## Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse van goede methodologische kwaliteit toont het gebrek aan werkzaamheid van azithromycine in de behandeling van covid-19, met hoog niveau van bewijs voor gehospitaliseerde patiënten dan voor ambulante patiënten. Deze conclusies zijn echter nog voorwaardelijk: het aantal studies waarop de review zich baseert (11 RCT's) is veel kleiner dan het aantal geïdentificeerde lopende of nog niet gepubliceerde voltooide studies (34 RCT's). De meta-analyse wijst ook op het vrijwel ontbreken van klinisch onderzoek naar de werkzaamheid van andere antibiotica dan azitromycine in de behandeling van covid-19 of naar het profylactisch gebruik van antibiotica om covid-19 te voorkomen.

### Referenties

1. Denis B. Geen plaats voor hydroxychloroquine in de behandeling van covid-19. Minerva Duiding 15/04/2021.
2. Cortegiani A, Ippolito M, Ingoglia G, et al. Update I. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine/hydroxychloroquine for COVID-19. *J Crit Care* 2020;59:176-90. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.06.019
3. Denis B. Geen plaats voor colchicine in de behandeling van covid-19. Minerva Duiding 1/11/2021.
4. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'allier PL, et al. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:924-32. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00222-8
5. Popp M, Stegemann M, Riemer M, et al. Antibiotics for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2021, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD015025
6. Donath E, Chaudhry A, Hernandez-Aya L, et al. A meta-analysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Med* 2013;107:1385-92. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.004
7. Sterne JA, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2 : a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:l4898. DOI: 10.1136/bmj.l4898
8. Ayerbe L, Risco-Risco C, Forgnone I et al. Azithromycin in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2022;77:303-9. DOI: 10.1093/jac/dkab404
9. Oldenburg CE, Pinsky BA, Brogdon J et al. Effect of oral azithromycin vs placebo on COVID-19 symptoms in outpatients with SARS-CoV-2 infection: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021;326:490-8. DOI: 10.1001/jama.2021.11517
10. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19 (magicapp.org). NICE 2022 (geraadpleegd op 10/03/2022).
11. IDSA Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19 (idsociety.org). IDSA 2022 (geraadpleegd op 10.03.2022). Url : <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
12. Bartoletti M, Azap O, Barac A, et al. ESCMID COVID-19 living guidelines: drug treatment and clinical management. *Clin Microbiol Infect* 2022;28:222-38. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.11.007
13. Leidraad vroegtijdige ambulante behandeling van niet ernstige SARS-COV-2 infectie. KCE 25/02/2022 (geraadpleegd op 10/03/2022). Url: <https://kce.fgov.be/nl/leidraad-voor-de-medicamenteuze-behandeling-van-covid-19>