FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA OKTOBER 2020

Focus

Rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn

De maand oktober is het uitgelezen moment om te herinneren aan het belang van rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties. De algemene boodschappen van vorige Folia-artikels over dit onderwerp (telkens de oktobernummers) blijven van toepassing. We verwijzen naar Folia oktober 2019 voor een discussie over de resistentieproblematiek.
In dit artikel komen volgende items kort aan bod.

- De **BAPCOC-gids editie 2019** is beschikbaar op de BCFI-website. In het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium zijn de inleidende teksten en de doseringen van antibiotica conform met BAPCOC. Voor details, klik hier.
- **Lefamuline** is een recent vergund, maar nog niet in België gecommercialiseerd (situatie op 01/10/20), antibioticum, met als indicatie "*community-acquired*" bacteriële pneumonie. Voor details, klik hier.
- Er is nog onvoldoende bewijs voor het gebruik van **azithromycine (gedurende 3 maanden) als aanvullende behandeling bij een ernstige COPD-exacerbatie**. Voor details, klik hier.
- Het meenemen van een **point-of-care CRP-test** in de beslissing om al dan niet antibiotica voor te schrijven bij **patiënten met COPD-exacerbatie**, zou kunnen helpen om het antibioticumgebruik te verminderen, zonder nefast effect op de klinische uitkomst. Voor details, kik hier.
- Recente gegevens suggereren een lichte toename van het risico van **congenitale (vooral cardiovasculaire) afwijkingen bij gebruik van macroliden tijdens de zwangerschap** (voor details, klik hier).
- Een andere recente studie suggereert een verhoogd **risico van cardiovasculaire sterfte met azithromycine** (voor details, klik hier). Bij luchtweginfecties ziet BAPCOC een zeer beperkte plaats voor macroliden: enkel azithromycine heeft een plaats, met name bij atypische pneumonie, bij bepaalde luchtweginfecties bij patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-allergie, en bij kinkhoest (Zie Repertorium 11.1.2.2. en BAPCOC).

BAPCOC-gids editie 2019

BAPCOC (Belgische Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid) publiceerde in 2019 haar herziene **aanbevelingen over anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk**, soms ook kortweg "antibioticumgids" genoemd. Deze aanbevelingen zijn integraal beschikbaar onder het hoofdstuk "Infecties" via de online versie van het Repertorium in het subhoofdstuk 11.5. BAPCOC – Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk. Het onderdeel over antimicrobiële behandeling bij **luchtweginfecties** staat onder BAPCOC 11.5.2. Respiratoire infecties.

In het **hoofdstuk "Infecties" van het Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium** is er in de rubrieken *Plaatsbepaling* ("*Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk*") van de verschillende klassen van antibiotica een verwijzing naar de BAPCOC-gids, waar dit relevant is. De in het Repertorium vermelde doseringen van de antibacteriële middelen stemmen steeds overeen met deze aanbevolen door BAPCOC.

Lefamuline, een recent vergund antibioticum

In juli 2020 werd op Europees niveau een nieuw antibioticum vergund voor de behandeling (i.v. of oraal) van "community acquired" bacteriële pneumonie: lefamuline (niet gecommercialiseerd in België, situatie op 01/10/20)[1]. Lefamuline behoort tot de klasse van de pleuromutilines, en is het eerste antibioticum voor systemisch gebruik in deze klasse. Lefamuline is op dit ogenblik enkel vergeleken met moxifloxacine, waaraan het "niet-inferieur" was.

Commentaar van het BCFI. Men hoopt dat nieuwe antibiotica in staat zullen zijn om in de komende jaren resistente micro-organismen te bestrijden. Er zijn echter op dit ogenblik geen argumenten dat lefamuline een winst oplevert in termen van morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met infecties door multiresistente kiemen. Moxifloxacine heeft slechts een heel

beperkte plaats bij "*community acquired*" pneumonie [zie BAPCOC, Acute infecties van de lage luchtwegen bij volwassenen], en het is de vraag waarom lefamuline enkel met dit middel werd vergeleken. Lefamuline kan het QT-interval verlengen, en wordt gemetaboliseerd door CYP3A4, met mogelijkheid van interacties. De plaats van lefamuline in de klinische praktijk is op dit ogenblik niet duidelijk[2].

Azithromycine als aanvullende behandeling bij ernstige COPD-exacerbaties?

In de aanpak van COPD heeft langdurig gebruik van azithromycine (d.w.z. 1 jaar) ter preventie van exacerbaties, een zeer beperkte plaats. In de Folia van juni 2018 over de aanpak van COPD was de conclusie dat "*continue behandeling met azithromycine of andere macroliden een zeer beperkte plaats heeft en dat er veel bezorgdheid blijft over het risico van ontwikkeling van bacteriële resistentie*." Of macroliden een plaats hebben in de aanpak van COPD-exacerbaties werd onderzocht in de Belgische **BACE-studie**[3].
Deze gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie onderzocht of een 3 maanden durende behandeling met laaggedoseerd azithromycine therapiefalen van een ernstige COPD-exacerbatie kan voorkomen wanneer dit wordt opgestart bij opname in het ziekenhuis en toegevoegd aan de standaardzorg (corticosteroïden + antibiotica). Het samengesteld primaire eindpunt (opdrijven van de behandeling met antibiotica en/of corticosteroïden; opdrijven van de ziekenhuiszorg; sterfte) was minder frequent in de azithromycinegroep dan in de placebogroep, maar het verschil was niet statistisch significant, waarschijnlijk door een gebrek aan power.

Commentaar van het BCFI. Deze studie wijzigt niets aan de huidige aanpak van COPD-exacerbaties. De in deze studie voorgestelde aanpak moet daar geen deel van uitmaken. Voor de aanbevelingen van BAPCOC betreffende COPD-exacerbaties, zie BAPCOC 11.5.2.9. Deze studie werd besproken in ons **zusterblad Minerva**, met als conclusie: "… *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.*"

Point-of-care CRP-test bij acute exacerbatie van COPD

Kan gebruik van een point-of-care CRP-test in de beslissing om al dan niet een antibioticum voor te schrijven bij patiënten met acute exacerbatie van COPD, het antibioticumgebruik verminderen, zonder nefast effect op de klinische uitkomst? Dit werd onderzocht in een gerandomiseerde open-label studie[4] in Britse huisartspraktijken bij 653 patiënten met een acute COPD-exacerbatie (minstens één van volgende symptomen: dyspnoe, verhoogd sputumvolume, verhoogde sputumpurulentie).
In de CRP-test-groep kregen de huisartsen de boodschap dat het onwaarschijnlijk is dat antibiotica zinvol zijn bij een CRP < 20 mg/l, waarschijnlijk zinvol bij CRP > 40 mg/l, en mogelijk zinvol bij 20 mg/l < CRP < 40 mg/l in aanwezigheid van purulent sputum. Vier weken na randomisatie was het antibioticumgebruik lager in de CRP-test-groep (standaardzorg + CRP-test) dan in de controlegroep (standaardzorg): 57% versus 77% (statistisch significant). De klinische uitkomst verschilde niet tussen de twee groepen (gedurende een follow-up van 6 maanden).

Commentaar van het BCFI. Deze studie suggereert dat het meenemen van de CRP-test in de beslissing om al dan niet antibiotica voor te schrijven bij patiënten met COPD-exacerbatie, kan helpen om het antibioticumgebruik te verminderen, zonder nefast effect op de klinische uitkomst. Zoals de auteur van het bijhorend editoriaal[5] benadrukt, leert deze studie niets over welke patiënten met acute exacerbatie van COPD werkelijk gebaat zijn met een antibioticum of welke antibiotica meest geschikt zijn. BAPCOC stelt dat antibiotica in de regel niet geïndiceerd zijn bij een acute exacerbatie van COPD, tenzij in een aantal situaties (waaronder CRP > 40 mg/l, of CRP 20 – 40 mg/l in aanwezigheid van purulent sputum): zie BAPCOC 11.5.2.9.

Macroliden tijdens de zwangerschap

Een Britse retrospectieve cohortstudie naar het risico van congenitale afwijkingen met macroliden[6] vond een licht verhoogd risico (2,77% versus 1,77%, relatief risico van 1,55; 95%-BI: 1,19-2,03) bij de kinderen van wie de moeder in het eerste trimester een macrolide (1.935 erythromycine, 163 clarithromycine en 72 azithromycine) had voorgeschreven gekregen, ten opzichte van de kinderen van wie de moeder een penicilline had voorgeschreven gekregen. Het ging vooral om hartafwijkingen (1,06% versus 0,66%). Daarnaast werd ook een verhoogd risico van genitale afwijkingen (vooral hypospadie) gezien na een macrolidevoorschrift op enig moment tijdens de hele zwangerschap (0,47% versus 0,31%). De onderzoekers roepen op tot voorzichtig gebruik van macroliden tijdens de zwangerschap.

Commentaar van het BCFI. De meeste andere studies met macroliden tijdens de zwangerschap tonen geen signaal van congenitale afwijkingen. In het Repertorium voor de (neo)macroliden is er geen rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”, wat betekent dat er geen verontrustende gegevens gevonden werden in onze bronnen (Lareb, CRAT, Drugs in Pregnancy and Lactation (Briggs et al.)). We bekijken of dit moet aangepast worden, al kunnen we reeds besluiten dat een eventuele toename van het risico van congenitale afwijkingen met macroliden in ieder geval beperkt zal zijn.

Onzekerheid in verband met het cardiovasculaire risico van macroliden

Het risico van verhoogde cardiovasculaire mortaliteit door macroliden is in het verleden al onderzocht, met sommige studies die een verband suggereerden, en andere niet [zie Folia oktober 2013 en oktober 2014]. Een recente Amerikaanse retrospectieve cohortstudie voegt zich bij de studies die een verband suggereren[7]. De studie vergeleek patiënten die ambulant azithromycine hadden voorgeschreven gekregen, met patiënten die ambulant amoxicilline hadden voorgeschreven gekregen.
De cardiovasculaire sterfte (o.a. ten gevolge van hartinfarct of aritmieën, primair eindpunt) binnen de 5 dagen na de index-datum (d.w.z. de datum van het voorschrift) was hoger in de azithromycinegroep dan in de amoxicillinegroep: relatief risico van 1,82 (95%-BI: 1,23-2,67). Er was geen verhoogde incidentie tussen dag 6 en dag 10 na de index-datum. De onderzoekers zien als mogelijk mechanisme het gekende risico van QT-verlenging. De incidentie van “plotse cardiale dood” was niet verhoogd. De studie vond ook een hogere niet-cardiovasculaire sterfte in de azithromycinegroep (relatief risico van 2,17 (95%-BI: 1,44-3,25), secundair eindpunt), wat de onderzoekers niet kunnen verklaren.

Commentaar van het BCFI. Het gaat hier, zoals in de vroegere studies, om observationeel onderzoek, met de mogelijkheid van bias en confounding factors, en conclusies over een causaal verband zijn onmogelijk. We weten evenwel dat azithromcycine (en de andere macroliden) het QT-interval kunnen verlengen en *torsades de pointes* kunnen veroorzaken. In afwachting van meer gegevens blijft het daarom aangewezen om macroliden voorzichtig te gebruiken, zeker bij patiënten met cardiovasculair lijden of met risicofactoren voor QT-verlenging, en bij associëren met andere geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen [zie Inl.6.2.2.], en zich te houden aan de goed gedefinieerde indicaties van de macroliden. Bij luchtweginfecties ziet BAPCOC een zeer beperkte plaats voor macroliden: enkel azithromycine heeft een plaats, met name bij atypische pneumonie, bij bepaalde luchtweginfecties bij patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-allergie, en bij kinkhoest (Zie Repertorium 11.1.2.2. en BAPCOC).

Specifieke bronnen

1 EMA. Xenleta (lefamulin). Via https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xenleta

2 Lefamulin (Xenleta) for Community-Acquired Bacterial Pneumonia. The Medical Letter 2019;61:145-8

3 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), met discussie in Minerva

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d’Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.