



Effectiviteit van azithromycine op vlak van exacerbaties en levenskwaliteit bij ongecontroleerd astma ondanks een onderhoudsbehandeling met inhalatiecorticosteroiden en langwerkende bèta-2-mimetica?

Referentie

Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;390:659-68. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31281-3

Duiding

Alain Van Meerhaeghe, Service de Pneumologie et GERHPAC, Hôpital Vésale, CHU-Charleroi en Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB

In 2015 toonde een systematische review van de Cochrane Collaboration met inclusie van 23 gerandomiseerde studies en een totaal van 1 513 patiënten van wie het merendeel met persisterend astma, aan dat macroliden niet beter waren dan placebo voor de meeste klinische uitkomsten. De kwaliteit van het bewijs was zeer zwak wegens de belangrijke heterogeniteit tussen de studies. De systematische review liet bijgevolg niet toe om iets te besluiten over de voordelen en de ongewenste effecten (1).

De gerandomiseerde AMAZES-studie (2), gepubliceerd in 2017, bestudeerde dubbelblind versus placebo het effect van 500 mg azithromycine 3x/week bij patiënten met symptomatisch astma – ondanks het gebruik van inhalatiecorticosteroiden en LABA – op de incidentie van exacerbaties en levenskwaliteit gedurende 48 weken. De resultaten zijn geanalyseerd volgens intention to treat. Volgens het protocol waren er twee primaire uitkomsten: astma-exacerbaties en levenskwaliteit geëvalueerd met de Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ):

- men zag een vermindering van de jaarlijkse incidentie van astma-exacerbaties: een persoon die gedurende een jaar werd opgevolgd, had gemiddeld 1,86 astma-exacerbaties in de placebo-arm en 1,07 in de azithromycine-arm; het verschil uitgedrukt in absoluut risico is 17% hetzij een NNT van 6 (met 95% BI van 4 tot 13);
- men stelde eveneens een verbetering van levenskwaliteit vast op slechts één van de domeinen – dat van de symptomen – maar niet op andere domeinen (activiteit, emoties, omgeving) met een klinisch relevant verschil van minimaal een halve eenheid; op vlak van ongewenste effecten verhoogde azithromycine het risico van diarree : NNH van 7 (met 95% BI van 4 tot 15).

Wat de sterke punten van deze studie betreft, kunnen we het aantal gerandomiseerde patiënten vermelden (n=420 waarvan 213 in de azithromycine-groep en 207 in de placebogroep) wat een power van 80% geeft om een verschil van 35% in aantal exacerbaties vast te stellen. Andere sterke punten zijn de duur van de studie (48 weken) en het gebruik van een intention-to-treat-analyse.

We moeten echter ook enkele zwakheden aanhalen. Om het verlies van 21% van de patiënten in de azithromycine-arm en 20% in de placebo-arm te compenseren gebruikte men **last observation carried forward** (LOCF) als strategie voor de intention-to-treat-analyse. In deze sterk bekritiseerde imputatiemethode (3,4) wordt de laatste observatie van elke deelnemer (wel of niet uit het zicht verloren) beschouwd als het uiteindelijke resultaat van zijn status. De gemiddelde leeftijd van de patiënten (60 jaar) laat geen veralgemening toe naar jongere patiënten. De primaire uitkomst in het ANZCTR-register werd aangepast als gevolg van de resultaten van de AZISAST-studie (5). De primaire uitkomst verengde men tot het aantal exacerbaties van non-eosinofiel astma terwijl men bij de start geen onderscheid in subgroepen van exacerbaties maakte. In tegenstelling tot de AZISAST-studie maakt men in de AMAZES-studie geen verschil meer tussen de subgroepen (eosinofiel en non-eosinofiel) en is men dus teruggekeerd naar de eerste versie van het studieprotocol. Merken we ook op dat slechts 16 en 19% van de patiënten onder behandeling stond met langwerkende anticholinergica (LAMA) en dat tiotropium (het enige langwerkende anticholinergicum dat onderzocht is bij astma) bijkomende gunstige effecten zou kunnen hebben bij symptomatische patiënten ondanks inhalatiecorticosteroiden en langwerkende bèta-2-mimetica (LABA) (6). Tot slot is het probleem

van de impact op het vlak van volksgezondheid door dergelijke langetermijnbehandeling op de resistentie van ziektekiemen nog steeds niet opgelost.

Besluit

In deze studie met voldoende power en een follow-up van 1 jaar verminderde de toevoeging van azithromycine 500 mg 3x/week het aantal exacerbaties bij patiënten met symptomatisch astma ondanks behandeling met inhalatiecorticosteroiden en langwerkende bèta-2-mimetica. De verbetering van de kwaliteit van leven was alleen klinisch relevant op het domein van de symptomen en niet op de 3 andere domeinen van het gebruikte meetinstrument. Het gebruik van LOCF (last observation carried forward) is een zwakte in deze studie en vraagt om een voorzichtige interpretatie van de resultaten.

Voor de praktijk

Deze studie werd gepubliceerd na de consensusconferentie van het RIZIV in mei 2017 die het gebruik van macroliden bij persisterend symptomatisch astma ondanks een basisbehandeling niet adviseerde. Rekening houdend met de AMAZES-studie vermeldde men echter ook dat azithromycine een therapeutische optie zou kunnen betekenen (7). Tot vandaag zijn de problemen op het vlak van volksgezondheid in verband met een microbiële resistentie nog niet helemaal uitgeklaard. Daarom zou de clinicus dit type behandeling moeten voorbehouden – na de andere alternatieven te hebben afgewogen – voor patiënten die gelijken op de onderzoekspopulatie in deze studie en bij wie een poging met tiotropium geen uitweg gaf.

Referenties

1. Kew KM, Undela K, Kotorts I, Ferrara G. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 9. DOI: 10.1002/14651858.CD002997.pub4
2. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;390:659-68. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31281-3
3. Chevalier P. Wel of geen LOCF ? Wanneer gegevens ontbreken... *Minerva* 2008;7(7):112.
4. Little RJ, D'Agostino R, Cohen ML, et al. The prevention and treatment of missing data in clinical trials. *N Engl J Med* 2012;367:1355-60. DOI: 10.1056/NEJMs1203730
5. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013;68:322-9. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202698
6. Kew KM, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD011721.pub2
7. RIZIV. Het rationeel gebruik van geneesmiddelen in de onderhoudsbehandeling van COPD en astma bij de volwassene. Consensusvergadering – 11 mei 2017. Literatuurstudie (samenvatting: Nederlands).