

Antibiotica bij exacerbaties van COPD lijkt recidieven te voorkomen

Ineke Roede, Paul Bresser, Patrick Bindels, Annemieke Kok, Maria Prins, Gerben ter Riet, Ronald Geskus, Ron Herings, Jan Prins

Inleiding

De pijler van de behandeling van exacerbaties bij COPD (chronic obstructive pulmonary disease) bestaat uit corticosteroïden en antibiotica. Het gebruik van corticosteroïden is goed geaccepteerd, over de rol van antibiotica bestaat veel discussie. Aangenomen wordt dat antibiotica zinvol zijn voor patiënten met ernstige exacerbaties, gekenmerkt door ernstige symptomen, en/of patiënten met een slechte longfunctiewaarde.¹⁻³ Een recente Cochrane-review laat zien dat antibioticagebruik op de korte ter-

mijn voordelen geeft bij matig tot ernstig zieke patiënten met exacerbaties waarbij hoest en purulentie van het sputum toenemen.⁴ Onderzoeken in de eerste lijn laten echter geen voordeel zien van antibiotische behandeling.⁵⁻⁷ Gezien de uiteenlopende resultaten van deze onderzoeken, verschillen ook de richtlijnen.⁸⁻¹² De belangrijkste zorg bij het gebruik van antibiotica is de toename van de antimicrobiële resistentie, die goed correleert met het antibioticagebruik in de maatschappij.¹³

Het Nederlandse PHARMO-systeem bevat uitgebreide gegevens

Samenvatting

Roede BM, Bresser P, Bindels PJE, Kok A, Prins M, Ter Riet G, Geskus RB, Herings RMC, Prins JM. Antibiotica bij exacerbaties van COPD lijkt recidieven te voorkomen. *Huisarts Wet* 2009;52(77):218-24.

Achtergrond De pijler van de behandeling van exacerbaties bij COPD bestaat uit corticosteroïden en antibiotica. Over de rol van antibiotica bestaat echter nog discussie. Daarom onderzochten we het risico op een volgende exacerbatie na behandeling van een exacerbatie met orale corticosteroïden zonder antibiotica (OS) en met antibiotica (OSA) in een historisch op de populatie gebaseerd cohort van patiënten die medicatie gebruiken voor obstructieve longaandoeningen.

Methode We gebruikten de PHARMO-database met gegevens over de uitgifte van medicijnen aan meer dan twee miljoen personen in Nederland. Geschikt voor inclusie waren patiënten van 50 jaar en ouder, die in 2003 twee of meer prescripties kregen van dagelijks gebruikte inhalatiemedicatie (bèta-2-agonisten, anticholinergica en/of corticosteroïden) en die voor 1 januari 2006 ten minste één exacerbatie hadden doorgemaakt. Exacerbatie was gedefinieerd als een prescriptie OS of OSA. We vergeleken de tijd tot de tweede en derde exacerbatie met Kaplan-Meier-survivalanalyse. Onafhankelijke determinanten van een volgende exacerbatie werden geïdentificeerd in een multivariate Cox-analyse voor herhaalde waarnemingen.

Resultaten Van de 49.599 patiënten die onderhoudsmedicatie gebruikten, hadden 18.928 patiënten ten minste één exacerbatie. Bij 52% van hen was een antibioticum toegevoegd aan een kuur orale corticosteroïden. Tijdens de eerste exacerbatie waren de behandelingsgroepen vergelijkbaar wat betreft mogelijke vertekende factoren. De mediane tijd tot de tweede exacerbatie was 321 dagen in de OS-groep tegenover 418 dagen in de OSA-groep ($p < 0,001$); tussen de tweede en derde exacerbatie was dit 127 respectievelijk 240 dagen ($p < 0,001$). Het bescher-

mende effect van OSA was het sterkst in de eerste drie maanden na behandeling (hazardratio (HR) 0,62; 99%-BI 0,60-0,65). Ook antibioticagebruik tussen de exacerbaties door, ongeacht de indicatie, was geassocieerd met een verminderd risico op een volgende exacerbatie. In de OSA-groep stierven gedurende de follow-up significant minder patiënten (HR 0,82; 99%-BI 0,66-0,98).

Conclusie Antibiotica als aanvulling op een kuur orale corticosteroïden was geassocieerd met een verlengde periode tot de volgende exacerbatie en een verminderd risico op een volgende exacerbatie.

AMC, Afdeling Inwendige Geneeskunde, Divisie Infectieziekten, Tropische geneeskunde en AIDS en Centrum voor Infectie en Immuniteit Amsterdam (CINIMA): dr. B.M. Roede, onderzoeker, ook werkzaam bij de Afdeling Huisartsgeneeskunde (thans werkzaam bij Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu); dr. J.M. Prins, internist-infectioloog; dr. M. Prins, onderzoeker/epidemioloog, ook werkzaam bij GGD Amsterdam; AMC, Afdeling Longziekten: dr. P. Bresser, longarts; AMC, Afdeling Huisartsgeneeskunde: prof.dr. P.J.E. Bindels, hoogleraar huisartsgeneeskunde (thans: Afdeling Huisartsgeneeskunde Erasmus MC), dr. G. ter Riet, associate professor, ook werkzaam bij Horten Centrum, Universiteit van Zürich; AMC, Afdeling Klinische epidemiologie en Biostatistiek: dr. R.B. Geskus, universitair docent, statisticus; GGD Amsterdam, Cluster Infectieziekten: A. Kok, epidemioloog; PHARMO Instituut: dr. R.M.C. Herings, directeur.

Correspondentie: ineke.roede@rivm.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Dit onderzoek is eerder gepubliceerd als: Roede BM, Bresser P, Bindels PJE, Kok A, Prins M, Ter Riet G, Geskus RB, Herings RMC, Prins JM. Antibiotic treatment is associated with reduced risk of a subsequent exacerbation in obstructive lung disease: A historical population-based cohort study. *Thorax* 2008;63:968-73. Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

Wat is bekend?

- ▶ Patiënten met ernstige exacerbaties (ernstige symptomen en/of slechte longfunctiewaarden) hebben baat bij antibiotische behandeling.
- ▶ Antibiotica bij exacerbatie COPD is volgens de NHG-Standaard uitsluitend nodig bij tekenen van infectie, een zeer slechte longfunctie of onvoldoende resultaat op de initiële behandeling.

Wat is nieuw?

- ▶ Antibioticagebruik aanvullend op een kuur orale corticosteroiden bij exacerbaties van obstructieve longziekten is geassocieerd met een verlengde periode tot de volgende exacerbatie, een verminderd risico op herhaling en een lagere mortaliteit.
- ▶ Aanvulling met antibiotica op een kuur orale corticosteroiden lijkt op de lange termijn duidelijk voordelen op te leveren. Deze voordelen worden in onderzoeken met een korte follow-up tijd vaak niet gevonden.

van uitgiften van medicijnen van openbare apotheken, gekoppeld aan ontslaggegevens van ziekenhuizen (Landelijke Medische Registratie) van meer dan twee miljoen inwoners van Nederland.¹⁴ Dit gaf ons de unieke gelegenheid om de langetermijneffecten te vergelijken van behandelingen van exacerbaties in een grote groep patiënten die onderhoudsmedicatie gebruiken voor obstructieve longziekten. Daarbij onderzochten we het risico op een volgende exacerbatie na behandeling met orale corticosteroiden zonder en met antibiotica.

Methoden

Gegevensbronnen

De gegevens voor dit onderzoek zijn ontleend aan de PHARMO-database.¹⁴ Deze database is op de algemene populatie gebaseerd en bevat informatie over de uitgiften van apotheken en ontslaggegevens van ziekenhuizen van meer dan twee miljoen inwoners in 50 regio's verspreid over Nederland. De gegevens zijn representatief voor Nederland. Prescripties van huisartsen en van poliklinische patiënten zijn geregistreerd. Voor alle inwoners is de geschiedenis van afgeleverde medicijnen gekoppeld aan de ontslaggegevens van dezelfde patiënt. Dit gebeurt met een probabilistisch algoritme, gebaseerd op karakteristieken als geboortedatum, geslacht en huisartscode.¹⁵ De digitale prescriptiegeschiedenis bevat gegevens over het uitgegeven geneesmiddel en de datum van uitgifte. Geneesmiddelen zijn gecodeerd volgens het anatomisch therapeutisch chemisch classificatiesysteem (ATC, Anatomical Therapeutic Chemical Classification System).¹⁶ De ziekenhuisdossiers bevatten informatie over de primaire en secundaire diagnose, procedures en datums van de ziekenhuisopname en het ontslag. Alle diagnoses zijn gecodeerd volgens de Internationale Classificatie van Ziekten, 9^e herziene versie, Klinische modificatie (ICD-9-CM). Voor dit onderzoek was toestemming van een medisch-ethische commissie niet relevant omdat de gegevens geanonimiseerd waren voor invoer in de PHARMO-database.

Selectie van patiënten

We selecteerden patiënten die in 2003 ten minste twee prescripties onderhoudsmedicatie hadden gekregen met ATC-code R03 (inhalatieβ₂-agonist, inhalatieanticholinergica, inhalatiecorticosteroiden, oraal theofylline, of een combinatie van deze middelen). We includeerden patiënten van 50 jaar en ouder om patiënten met ongecompliceerd astma buiten het onderzoek te houden. Uitgesloten waren patiënten met een leukotrieenreceptorantagonist (LTRA, montelukast, R03DC03) of cromoglycaten (R03BC) en patiënten die waren opgenomen met de diagnose astma (ICD-9-CM) in de 2 jaar voorafgaand aan de follow-upperiode.

De patiënten kwamen in het cohort op de datum van de eerste uitgifte van een R03-middel in 2003. We volgden de patiënten tot 31 december 2005. Patiënten die voor die datum stierven, werden gecensoreerd op de datum van overlijden. We verzamelden de volgende gegevens: leeftijd, geslacht, respiratoire medicatie, comedicatie voor cardiovasculaire aandoeningen en diabetes, en eerdere ziekenhuisopnames voor COPD en pneumonie.

Definitie van exacerbatie

Voor een antwoord op de onderzoeksvraag selecteerden we patiënten die een of meer exacerbaties doormaakten en die onderhoudsmedicatie voor de longen gebruikten. We namen aan dat deze patiënten alleen een korte kuur orale corticosteroiden voorgeschreven kregen bij een exacerbatie. Daarom hebben we exacerbatie gedefinieerd als een gedocumenteerde verstrekking van een korte kuur orale corticosteroiden, met of zonder antibiotica. We noteerden de datum van verstrekking van de orale corticosteroiden (ATC-code H02AB06/ H02AB07). We telden de volgende antibiotica mee: doxycycline (ATC-code: J01AA02), amoxicilline (J01CA04), amoxicilline-clavulaanzuur (J01CR02), azithromycine (J01FA10), clarithromycine (J01FA09), ciprofloxacin (J01MA02), moxifloxacin (J01MA14), levofloxacin (J01MA12), en erythromycine (J01FA01). Deze middelen dekken in Nederland immers bijna alle antibiotica die worden voorgeschreven bij exacerbatie COPD.¹⁷ Episodes waarbij alleen antibiotica waren voorgeschreven sloten we uit, omdat er geen informatie beschikbaar was over de bijbehorende diagnose.

De symptomen van een exacerbatie zijn gewoonlijk na drie weken substantieel verbeterd.¹⁸ Een tweede voorschrift corticosteroiden binnen drie weken suggereert dus dat de exacerbatie niet goed reageerde op de initiële therapie. Om te voorkomen dat deze prescripties als een volgende exacerbatie werden gezien, introduceerden we een interval van minstens drie weken tussen de steroidkuren. Een tweede prescriptie duidde dus pas op een nieuwe exacerbatie als er meer dan drie weken tussen de prescripties was verlopen. Patiënten konden daardoor gedurende drie weken na de eerste kuur geen volgende exacerbatie hebben. We excludeerden patiënten die langer dan 21 dagen met regelmatige intervallen orale corticosteroiden of antibiotica kregen, als dat drie maanden of langer duurde. We namen aan dat zij deze medicijnen als onderhoudsmedicatie gebruikten.

Statistische analyse

Uitgaande van de eerste exacerbatie na opname in het cohort (eerste prescriptie orale corticosteroïden), berekenden we de tijd tot de tweede exacerbatie (tweede kuur orale corticosteroïden). Op dezelfde manier berekenden we de tijd tussen de tweede en de derde exacerbatie. In een Kaplan-Meier-survivalanalyse vergeleken we de perioden van patiënten die alleen behandeld waren met orale corticosteroïden, met de perioden van patiënten die orale corticosteroïden én antibiotica hadden gekregen. Patiënten werden gecensoreerd voor exacerbatievrije intervallen. Het effect van de belangrijkste variabele, orale corticosteroïden (gecodeerd als 0) of orale corticosteroïden en antibiotica (gecodeerd als 1) analyseerden we met een Cox proportionele Hazards-model. We gebruikten alle exacerbaties van alle patiënten, waarbij de tijd na elke exacerbatie weer teruggezet werd naar 0 (*gap time unrestricted model*).¹⁹ Zo werd elke exacerbatie gezien als een op zichzelf staand gegeven en de tijd sinds de laatste exacerbatie als de belangrijkste tijdsschaal. Herhaalde waarnemingen bij dezelfde patiënt corrigeerden we door een *frailty*-term toe te voegen aan het model.²⁰ De Schoenfeld-residuen, verkregen uit het model tot de tweede exacerbatie, suggereerden dat het verschil in behandelingseffect in hoge mate non-proportioneel was. Daarom lieten we het behandelingseffect toe te veranderen na drie maanden, zes maanden en na een jaar. De gegevens werden zo gecodeerd dat hazardratio's (HR) kleiner dan 1 een preventief effect betekenden van het toevoegen van antibiotica aan de orale corticosteroïdkuur. We controleerden voor een aantal factoren als mogelijke confounders: geslacht, leeftijd, aantal prescripties voor onderhoudsmedicatie (inclusief inhalatiecorticosteroïden), comedicaatie voor cardiovasculaire aandoeningen (ja/nee) en diabetes (ja/nee) en vorige ziekenhuisopnames voor COPD en pneumonie (ja/nee).²¹ Voorschriften van antibiotica die niet aan exacerbaties waren gerelateerd behandelden we als tijdsafhankelijke covariaat met een veronderstelde invloed van drie maanden. Oftewel: drie maanden na het verstrekken van een antibioticum codeerden we de variabele weer als 'geen antibioticum'. *All cause*-mortaliteit van beide behandelgroepen werd geanalyseerd met een Kaplan-Meier-survivalanalyse en Cox-regressieanalyse. We berekenden 99% betrouwbaarheidsintervallen (BI). Voor de analyses gebruikten we Stata software, V.9.2 (StataCorp, College Station, Texas, USA), R-2.6.0 (R Development Core Team (2007), R: *A language and environment for statistical computing*)²² en SPSS v. 14.0.2 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Resultaten

Patiënten

Uit de PHARMO-database selecteerden we 52.753 patiënten van 50 jaar of ouder die voldeden aan de vooraf gestelde criteria van het gebruik van onderhoudsmedicatie. Van hen excludeerden we 3114 patiënten vanwege een opname met de diagnose astma of vanwege LTRA-/chromoglycatengebruik. Nog eens 40 patiënten werden geëxcludeerd vanwege administratieve onduidelijkheden. Het resultaat was een groep van 49.599 patiënten. Van deze groep hadden 19.882 patiënten (40%) ten minste één

exacerbatie doorgemaakt zoals eerder gedefinieerd. We sloten 715 patiënten uit van verdere analyse omdat we aannamen dat zij corticosteroïden (n = 349) of antibiotica (n = 366) als onderhoudsmedicatie gebruikten. Nog eens 239 patiënten liepen geen risico op een volgende exacerbatie omdat zij slechts 1 exacerbatie hadden die 3 weken of korter voor het eind van de follow-up plaatsvond. Uiteindelijk bleven er 18.928 patiënten over voor verdere analyse.

Het aantal overleden patiënten tijdens de follow-up periode was 1053 (6%). Van 894 patiënten was de doodsoorzaak niet bekend; 159 patiënten stierven terwijl ze met de diagnose COPD waren opgenomen in het ziekenhuis. Dit werd als een *event* geteld en daarna werden deze patiënten uit de verdere follow-up verwijderd. Na de eerste exacerbatie waren er 2341 ziekenhuisopnames voor COPD. Deze telden we als een event; 1636 opnames gebeurden binnen een maand na een gedocumenteerde exacerbatie en 546 onafhankelijk van een geregistreerde exacerbatie. Deze 546 ziekenhuisopnames beschouwden we als een event en in plaats van tijd tot de volgende exacerbatie telden we de tijd tot de ziekenhuisopname. Deze opnames werden niet verder geanalyseerd omdat de behandeling in het ziekenhuis niet bekend was.

We volgden 18.928 patiënten gedurende totaal 36.104 persoonsjaren. De mediane follow-upduur na de eerste exacerbatie was 754 dagen (interquartiele range (IQR) 437-974). Huisartsen schreven 72% van alle antibiotica, orale corticosteroïdkuren en onderhoudsmedicatie voor; 24% werd voorgeschreven door longartsen en 5% door overige of onbekende voorschrijvers. Men gebruikte de volgende antibiotica voor de behandeling van exacerbaties: doxycycline (n = 4011, 41%), penicillines (amoxicilline-clavulaanzuur en amoxicilline, n = 3597, 37%), macroliden (azithromycine en clarithromycine, n = 1916, 20%), en fluoroquinolonen (ciprofloxacin, moxifloxacin en levofloxacin, n = 260, 3%). In 53 gevallen konden we niet vaststellen welk antibioticum was gegeven.

Kaplan-Meier-analyse

Tijd tot de tweede exacerbatie

We analyseerden exacerbaties van 18.928 patiënten. Bij 48% van hen (9074 patiënten) werd de eerste exacerbatie na opname in het cohort behandeld met alleen orale corticosteroïden (OS). Bij 52% (9854 patiënten) bestond de behandeling uit antibiotica en orale corticosteroïden (OSA). Deze 2 groepen patiënten waren vergelijkbaar wat betreft leeftijd, geslacht, gebruik van comedicaatie voor diabetes en cardiovasculaire aandoeningen en het aantal voorafgaande ziekenhuisopnames voor pneumonie. Echter, patiënten in de OSA-groep kregen vaker een recept voor respiratoire onderhoudsmedicatie en een recept voor inhalatiecorticosteroïden (p < 0,01). Deze groep had minder ziekenhuisopnames voor COPD in de 2 voorafgaande jaren vergeleken met patiënten in de corticosteroïdengroep (p < 0,01); zie *tabel 1*.

De tijd tot de tweede exacerbatie was veel korter in de OS-groep dan in de OSA-groep (zie *figuur 1A*). De mediane tijd tussen de eerste en tweede exacerbatie in de OS-groep was 321 dagen (99%-BI 297-345), vergeleken met 418 dagen (99%-BI 393-443) in de

OSA-groep. Zes maanden na de eerste exacerbatie had 60% van de OS-patiënten geen volgende exacerbatie, vergeleken met 70% van de OSA-groep. Twaalf maanden na de eerste exacerbatie was dit 48% respectievelijk 54%. Het maakte niet uit welke soort antibiotica was gegeven voor de tijd tussen eerste en tweede exacerbatie. De mediane tijd tot de tweede exacerbatie was 414 dagen (99%-BI 377-451) voor doxycycline, 415 dagen (99%-BI 371-458) voor penicillines, 431 dagen (99%-BI 376-486) voor macroliden en 329 dagen (99%-BI 189-469) voor fluoroquinolonen ($p = 0,14$). Gedurende de follow-upperiode stierven 472 van de 9854 patiënten (4,8%) in de OSA-groep, vergeleken met 581 van de 9074 (6,4%) patiënten in de OS-groep ($p < 0,01$); zie *figuur 2*. In een multivariaat Cox-regressiemodel, waarbij werd gecorrigeerd voor mogelijke confounders (geslacht, leeftijd, aantal recepten voor

respiratoire onderhoudsmedicatie (inclusief inhalatiecorticosteroiden), co-medicatie voor cardiovasculaire aandoeningen of voor diabetes, eerdere ziekenhuisopnamen voor COPD of pneumonie en gebruik van antibiotica niet gerelateerd aan een exacerbatie) was de hazardratio 0,82 (99%-BI 0,66-0,98).

Tijd tot de derde exacerbatie

Het aantal patiënten met een eerste exacerbatie was 18.928; 10.588 van hen hadden een tweede exacerbatie. Van deze exacerbaties werden er 5420 (51%) behandeld met orale corticosteroiden en 5168 (49%) met orale corticosteroiden en antibiotica. Het verschil in tijdsverloop tussen de tweede en derde exacerbatie was nog uitgesprokener dan dat tussen de eerste en tweede exacerbatie (zie *figuur 1B*). De mediane tijd tussen de tweede en

Tabel 1 Patiëntkarakteristieken tijdens behandeling van de eerste exacerbatie

	Totaal n = 18.928				Orale corticosteroiden n = 9074				Orale corticosteroiden en antibiotica n = 9854				p [§]
Geslacht	n	%	mediaan	IQR	n	%	mediaan	IQR	n	%	mediaan	IQR	
- Man	9395	50			4536	50			4859	49			
- vrouw	9533	50			4538	50			4995	51			0,35
Leeftijd (jaar)			70	61-77			70	61-77			70	61-77	0,60
Aantal respiratoire uitgaves in 2003			8	4-13			8 [§]	4-13			8 [§]	4-13	<0,01
- ICS* (onderhoudsmedicatie)	16.771	89			7883	87			8888	90			<0,01
Comedicatie													
- cardiovasculair	12.995	69			6245	69			6750	68			0,63
- diabetes	2682	14			1264	14			1418	14			0,36
Ziekenhuisopname† voor:													
- COPD‡	1925	10			994	11			931	9			<0,01
- pneumonie	651	3			325	4			326	3			0,30
Follow-upkarakteristieken													
- follow-upduur (dagen)			754	437-974			786	472-988			739	404-957	
- aantal exacerbaties			2	1-4			2	1-4			2	1-3	

COPD: chronic obstructive pulmonary disease; ICS: inhaled corticosteroids.

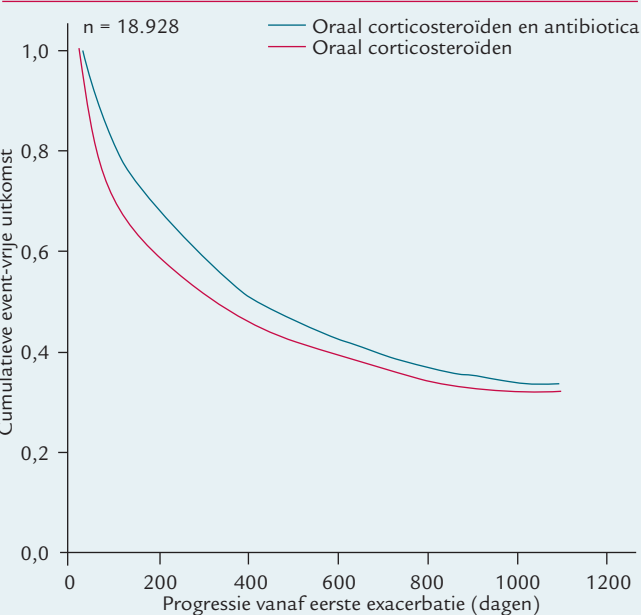
* De OSA-groep had een significant hoger aantal respiratoire uitgaves, maar de 25ste, 50ste en 75ste percentielen van beide behandelgroepen waren dezelfde.

† Eén of meer keer in de afgelopen twee jaar.

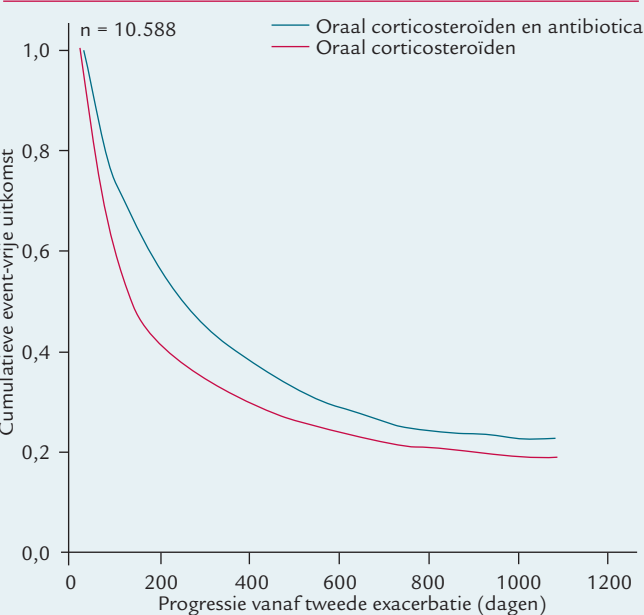
‡ Diagnose: chronische bronchitis, emfyseem of COPD.

§ χ^2 of Mann-Whitneytest, waar van toepassing.

Figuur 1a KM-curves voor het ontwikkelen van een tweede exacerbatie



Figuur 1b KM-curves voor het ontwikkelen van een derde exacerbatie



derde exacerbatie was 127 dagen (99%-BI 117-137) in de OS-groep en 240 dagen (99%-BI 222-258) in de OSA-groep. Zes maanden na de tweede exacerbatie had 42% van de patiënten uit de OS-groep geen derde exacerbatie, vergeleken met 57% van de patiënten uit de OSA-groep. Na een jaar was dit respectievelijk 30% en 39%.

Cox-survivalanalyse

In een univariaat Cox-regressiemodel was de HR voor een volgende exacerbatie na behandeling met orale corticosteroiden en antibiotica vergeleken met corticosteroiden 0,63 (99%-BI 0,61-0,66) in de eerste drie maanden volgend op de behandeling. In een multivariaat Cox-model, gecorrigeerd voor potentiële confounders, was de HR voor een volgende exacerbatie na behandeling met orale corticosteroiden en antibiotica 0,62 (99%-BI 0,60-0,65) in de eerste drie maanden volgend op de behandeling, maar het ver-

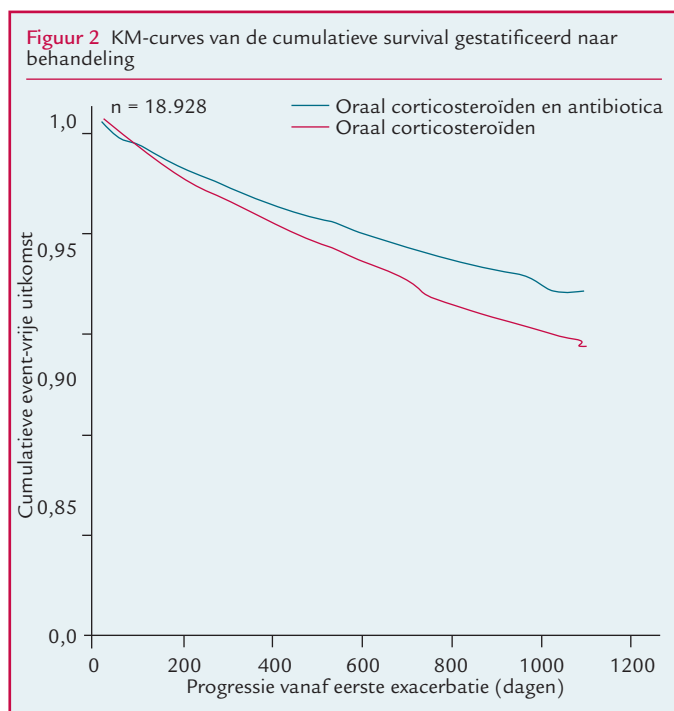
schil in effect nam af in de tijd (zie *tabel 2*). Antibioticagebruik dat niet was gerelateerd aan een exacerbatie verminderde het risico op een volgende exacerbatie (HR 0,82; 99%-BI 0,78-0,87). Ziekenhuisopname voor COPD in de voorafgaande twee jaar verhoogde het risico (HR 1,45; 99%-BI 1,35-1,57). De variabelen 'leeftijd' en 'aantal respiratoire onderhoudsrecepten in 2003' hebben we wel geïncludeerd in het Cox-model maar konden niet lineair worden gefit; daarom presenteren we hiervoor geen HR. Het risico op een volgende exacerbatie nam toe voor patiënten tot 80 jaar en met een groter aantal respiratoire onderhoudsrecepten in 2003 tot 50 recepten, maar nam boven deze waarden weer af.

Werden orale corticosteroiden werkelijk voorgeschreven bij exacerbaties van COPD?

Wij definieerden een exacerbatie als een kuur orale corticosteroiden (met of zonder antibiotica) in de veronderstelling dat artsen (in Nederland) een kuur orale corticosteroiden in deze patiëntenpopulatie met respiratoire onderhoudsmedicatie bijna alleen maar voorschrijven voor een exacerbatie van COPD. We controleerden deze aanname op basis van gegevens uit de *Tweede Nationale Studie* (Second Dutch National Survey of General Practice, DNSGP-2) van het NIVEL. Deze database geeft een representatieve indruk van de morbiditeit en het voorschrijfgedrag in de Nederlandse huisartsenpraktijk.²³ Van 1 januari 2002 tot 31 december 2002 analyseerden we 1355 prescripties orale corticosteroiden van 1037 patiënten met COPD. COPD was gedefinieerd volgens de ICPC-code LR95.²⁴ Daarvan waren 1254 voorschriften (92%) gerelateerd aan COPD; 40 recepten (3%) waren voorgeschreven voor afwijkingen aan spieren, skelet of bewegingsapparaat (ICPC-code L99). Verder waren 61 prescripties (4%) voorgeschreven voor andere indicaties. Geëxtrapoleerd naar het huidige onderzoek denken we dat onze definitie van exacerbatie geschikt was en dat dit kleine percentage onjuist geïnclassificeerde patiënten een vertekening naar de nulwaarde was, dus geen verschil zou veroorzaken.

Beschouwing

Ons historische follow-uponderzoek onder 18.928 patiënten met een obstructieve longaandoening had de focus op de lange follow-up en niet op het herstel op korte termijn. Behandeling met orale corticosteroiden en antibiotica bleek geassocieerd met een langere tijd tot de volgende exacerbatie en een lager risico op een volgende exacerbatie vergeleken met de behandeling met alleen corticosteroiden. Ook antibioticagebruik tussen de exacerbaties verminderde het risico op een volgende exacerbatie. Bovendien



Tabel 2 Hazardratio van determinanten voor het ontwikkelen van een volgende exacerbatie na behandeling met oraal corticosteroiden en antibiotica vergeleken met alleen oraal corticosteroiden in een multivariaat Cox-model

	Hazardratio voor volgende exacerbatie	99%-BI voor hazardratio Ondergrens	99%-BI voor hazardratio Bovengrens
<i>Antibiotica toegevoegd aan behandeling met orale corticosteroiden</i>			
- 0-3 maanden volgend op de behandeling	0,62	0,60	0,65
- 3-6 maanden volgend op de behandeling	0,68	0,65	0,73
- 6-12 maanden volgend op de behandeling	1,03	0,96	1,12
- > 12 maanden volgend op de behandeling	1,31	1,18	1,45
Blootstelling aan antibiotica na de vorige exacerbatie	0,82	0,78	0,87
Geslacht: vrouw	0,95	0,91	1,00
Inhalatiecorticosteroiden als onderhoudsmedicatie	0,91	0,84	0,98
Comedicatie cardiovasculair	1,16	1,10	1,23
Comedicatie voor diabetes	1,05	0,98	1,12
Ziekenhuisopname* voor COPD†	1,45	1,35	1,57
Ziekenhuisopname voor pneumonie	1,19	1,05	1,34

De variabelen 'leeftijd' en 'aantal respiratoire uitgaves in 2003' waren geïncludeerd in het Cox-model, maar werden niet lineair gefit; daarom worden HR's niet gepresenteerd.

*Eén keer of meer in de afgelopen 2 jaren.

†Diagnose: chronische bronchitis, emfyseem of COPD.

COPD: chronic obstructive pulmonary disease; HR: hazard ratio.

was de mortaliteit tijdens de follow-up significant lager in de groep die ook antibiotica had gekregen. We zijn voorzichtig met het claimen van een overlevingsvoordeel omdat de doodsoorzaak meestal niet bekend was, maar dit gegeven is zo belangrijk dat bevestiging in een prospectief onderzoek zeker gerechtvaardigd zou zijn.

Het gebruik van een database van apothekers stelde ons in staat gegevens te onderzoeken van werkelijk opgehaalde medicijnen van een zeer grote groep patiënten die respiratoire onderhoudsmedicatie gebruiken voor obstructieve longziekten.

Een mogelijke beperking van observationele onderzoeken is de aanwezigheid van selectiebias in de behandelgroepen door onbekende, maar prognostisch belangrijke verschillen tussen patiënten.²⁵ In ons onderzoek was geen klinische informatie van de patiënten beschikbaar. Echter, patiënten die antibiotica en orale corticosteroïden gebruiken hebben mogelijk ernstigere exacerbaties dan patiënten die alleen orale corticosteroïden krijgen voorgeschreven. Daarom verwachten wij dat selectiebias in de behandelingsgroepen – als die al aanwezig was – vertekening in de richting van de nul zou opleveren, en dus het effect van toevoeging van antibiotica onderschat.

Het behandelingseffect bleek het sterkst in de eerste drie maanden na behandeling. Daarna nam het geleidelijk af om ten slotte, na één jaar, zelfs om te keren. Blijkbaar vermindert het effect van antibiotica in de loop van de tijd, wat ook te verwachten is.

Patiënten konden niet worden geselecteerd op grond van een diagnose COPD of chronische bronchitis. Daarom selecteerden we patiënten die respiratoire onderhoudsmedicatie gebruikten voor behandeling van obstructieve longziekten. We includeerden patiënten van 50 jaar en ouder om zo patiënten met ongecompliceerd astma uit te sluiten. Verder excludeerden we patiënten die opgenomen waren geweest met de diagnose astma en patiënten die LTRA's of cromoglycaten gebruikten. Ondanks deze exclusies kan er toch nog een klein aantal patiënten met astma in het onderzoek zitten.

Recente onderzoeken benadrukken de voordelen van antibiotische behandeling van exacerbatie COPD.²⁶ Een recente Cochrane-review rapporteert een afname van mortaliteit en van het falen van de behandeling, hoewel in eerstelijns-onderzoek geen verschil werd gevonden tussen antibiotica en placebo. Tot nu toe zijn de meeste onderzoeken uitgevoerd in een klinische setting, vaak met patiënten die in het ziekenhuis waren opgenomen, met hoofdzakelijk ernstige exacerbaties. Voor patiënten in de huisartsenpraktijk toonde onderzoek aan dat antimicrobiële behandeling op de korte termijn geen voordeel opleverde.⁵⁻⁷ In onze populatie kwam 72% van alle recepten van huisartsen. We kunnen deze patiënten over het algemeen classificeren als GOLD 2 (matig COPD).²⁷ Daarom lijkt een antibiotische behandeling als aanvulling op orale corticosteroïden ook voordelig bij minder ernstige exacerbaties. De verschillen die wij vonden in de tijd van de eerste tot de tweede exacerbatie en van de tweede tot de derde exacerbatie suggereren dat patiënten met frequente exacerbaties meer voordeel hebben van antibiotische behandeling toegevoegd aan een

kuur orale corticosteroïden.

De meeste gerandomiseerde onderzoeken hebben een follow-upduur van niet meer dan zes weken.²⁸ Voordelen van antibiotische behandeling zijn wellicht beter zichtbaar in een langere follow-up, mogelijk omdat de antibiotische behandeling de *bacterial load* verlaagt. De conclusie dat antibioticagebruik, voor welke indicatie dan ook, ook het risico op een volgende exacerbatie verlaagt, suggereert dat sommige patiënten met COPD die ook in stabiele fasen bacteriën in de longen hebben, kunnen profiteren van de voordelen van antibiotica.

Er is voldoende bewijs dat bacteriën bijdragen aan exacerbaties. Bij bacteriële exacerbaties bevinden zich bacteriën in de onderste luchtwegen, geassocieerd met inflammatie van de luchtwegen, in voldoende hoge concentraties (>1000cfu/ml) om invasieve infecties te veroorzaken.²⁹ Inflamatoire veranderingen zijn gerelateerd aan frequente exacerbaties.³⁰ De immunologische reactie op bacteriën is belangrijk en vooral de niet typeerbare *H. influenzae* is berucht vanwege zijn rol in het proces van kolonisatie en infectie.³¹⁻³⁴ Isolatie van nieuwe stammen bacteriële pathogenen verhoogt het risico op een exacerbatie.³⁵ Toegenomen purulentie van het sputum is het belangrijkste symptoom van een nieuwe of toegenomen bacteriële stimulus.^{26,29,36,37} Daarbij is bekend dat patiënten met ernstige exacerbaties het meeste baat hebben bij antibiotische behandeling.¹⁻⁴

Wij hebben laten zien dat een behandeling met orale corticosteroïden en antibiotica vergeleken met een behandeling met alleen orale corticosteroïden de tijd tot de volgende exacerbatie lijkt te verlengen en het risico op nieuwe exacerbaties lijkt te verminderen. Daar staat tegenover dat het antibiotisch behandelen van alle exacerbaties een belangrijke stijging van het antibioticagebruik met zich mee zal brengen, waardoor resistentie van respiratoire pathogenen toeneemt.³⁸⁻⁴² Daarom zijn prospectieve vervolgonderzoeken nodig om te exploreren voor welke exacerbaties antibiotica met name zijn geïndiceerd.

Dankbetuiging

Wij bedanken het NIVEL voor het gebruik van de gegevens van de Tweede Nationale Studie in de huisartsenpraktijk (DNSGP-2). Dit onderzoek werd gesponsord door *Picasso voor COPD*, een initiatief van Pfizer, Boehringer Ingelheim en het onderzoeksinstituut Caphri van de Universiteit van Maastricht, Nederland (project 004). De sponsor had geen enkele rol in het ontwerp of de uitvoering van het onderzoek, de verzameling van gegevens, het management, de analyse of de interpretatie van de gegevens, noch in de voorbereiding, review of goedkeuring van het manuscript.

Literatuur

- 1 Allegra L, Blasi F, De Bernardi B, Cosentini R, Tarsia P. Antibiotic treatment and baseline severity of disease in acute exacerbations of chronic bronchitis: a re-evaluation of previously published data of a placebo-controlled randomized study. *Pulm Pharmacol Ther* 2001;14:149-55.
- 2 Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
- 3 Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA*

- 1995;273:957-60.
- 4 Ram FSF, Rodríguez-Roisin R, Granados-Navarette A, Garcia-Aymenrich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Issue 2; CD004403.
- 5 Jorgensen AF, Coolidge J, Pedersen PA, Petersen KP, Waldorff S, Widding E. Amoxicillin in treatment of acute uncomplicated exacerbations of chronic bronchitis. A double-blind, placebo-controlled multicentre study in general practice. *Scand J Prim Health Care* 1992;10:7-11.
- 6 Sachs AP, Koeter GH, Groenier KH, Van der Waaij D, Schiphuis J, Meyboom-de Jong B. Changes in symptoms, peak expiratory flow, and sputum flora during treatment with antibiotics of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease in general practice. *Thorax* 1995;50:758-63.
- 7 Puhan MA, Vollenweider D, Latshang T, Steurer J, Steurer-Stey C. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are antibiotics indicated? A systematic review. *Respir Res* 2007;8:30.
- 8 American Thoracic Society/ and European Respiratory Society Task Force. Standards for the Diagnosis and Management of Patients with COPD. New York: American Thoracic Society; 2004. <http://www.thoracic.org/index.cfm>. Bezocht op 14 september 2007.
- 9 National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004;59 (Suppl 1):1-232.
- 10 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Summary of GOLD recommendations, with citations from the scientific literature. Updated 2007. www.goldcopd.com/Guidelineitem.asp?11=2&12=1&intid=996. Bezocht op 14 september 2008.
- 11 Bellamy D, Bouchard J, Henrichsen S, Johansson G, Langhammer A, Reid J, et al. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Prim Care Respir J* 2006;15:48-57.
- 12 Smeele IJM, Van Weel C, Van Schayck CP, Van der Molen T, Thoonen B, Schermer T, et al. NHG-Standaard COPD (Tweede herziening) *Huisarts Wet* 2007;50:362-79.
- 13 Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579-87.
- 14 PHARMO Instituut Utrecht, Netherlands. www.pharmo.nl. Bezocht op 14 september 2008.
- 15 Herings RM, Bakker A, Stricker BH, Nap G. Pharmacomorbiditey linkage: a feasibility study comparing morbidity in two pharmacy based exposure cohorts. *J Epidemiol Community Health* 1992;46:136-40.
- 16 Lau HS, De Boer A, Beuning KS, Porsius A. Validation of pharmacy records in drug exposure assessment. *J Clin Epidemiol* 1997;50:619-25.
- 17 Roede BM, Bindels PJ, Brouwer HJ, Bresser P, De Borgie CA, Prins JM. Antibiotics and steroids for exacerbations of COPD in primary care: compliance with Dutch guidelines. *Br J Gen Pract* 2006;56:662-65.
- 18 Seemungal TAR, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time Course and Recovery of Exacerbations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1608-13.
- 19 Kelly PJ, Lim LL-Y. Survival analysis for recurrent event data: an application to childhood infectious diseases. *Statist Med* 2000;19:13-33.
- 20 Therneau TM, Grambsch PM. Modeling Survival Data: Extending the Cox Model. Pages: xiii +350. New York: Springer-Verlag, 2000.
- 21 Niewoehner DE, Lokhnygina Y, Rice K, Kuschner WG, Sharafkhaneh A, Sarosi GA, et al. Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD. *Chest* 2007;131:20-8.
- 22 R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2008. ISBN 3-900051-07-0. <http://www.R-project.org>.
- 23 NIVEL Institute, Utrecht, The Netherlands. www.nivel.nl/international/. Bezocht op 14 september 2007.
- 24 WONCA (World Organization of Family Doctors Classification Committee). ICPC-2-R: International Classification of Primary care, revised 2nd ed. Singapore: WONCA 2005.
- 25 Stukel TA, Fisher ES, Wennberg DE, Alter DA, Gottlieb DJ, Vermeulen MJ. Analysis of observational studies in the presence of treatment selection bias: effects of invasive cardiac management on AMI survival using propensity score and instrumental variable methods. *JAMA* 2007;17:297:278-85.
- 26 Sethi S. The Role of Antibiotics in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Curr Infect Dis Rep* 2003;5:9-15.
- 27 Hoogendoorn M, Feenstra TL, Schermer TR, Hesselink AE, Rutten-van Mölken MP. Severity distribution of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Dutch general practice. *Respir Med* 2006;100:83-6.
- 28 El Moussaoui R, Roede BM, Speelman P, Bresser P, Prins JM, Bossuyt PMM. Short Course Antibiotic Treatment in Acute Exacerbations of COPD: a meta-analysis of double-blind studies. *Thorax* 2008;63:415-22.
- 29 Murphy TF, Sethi S, Niederman MS. The role of bacteria in exacerbations of COPD. A constructive view. *Chest* 2000;118:204-9.
- 30 Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TMA, Sapsford RJ, Müllerova H, Donaldson GC, et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J* 2007;29:527-34.
- 31 Bresser P, Out TA, Van Alphen L, Jansen HM, Lutter R. Airway inflammation in nonobstructive and obstructive chronic bronchitis with chronic haemophilus influenzae airway infection. Comparison with noninfected patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:947-52.
- 32 Bresser P, Van Alphen L, Habets FJ, Hart AA, Dankert J, Jansen H, et al. Persisting Haemophilus influenzae strains induce lower levels of interleukin-6 and interleukin-8 in H292 lung epithelial cells than nonpersisting strains. *Eur Respir J* 1997;10:2319-26.
- 33 Ketterer MR, Shao JQ, Hornick DB, Buscher B, Bandi VK, Apicella MA. Infection of primary human bronchial epithelial cells by Haemophilus influenzae: macropinocytosis as a mechanism of airway epithelial cell entry. *Infect Immun* 1999;67:4161-70.
- 34 Moller LV, Timens W, Van der Bij W, Kooi K, de Wever B, Dankert J, et al. Haemophilus influenzae in lung explants of patients with end-stage pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:950-6.
- 35 Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;15:347:465-71.
- 36 Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1638-45.
- 37 Gompertz S, O'Brien C, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Changes in bronchial inflammation during acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J* 2001;17:1112-9.
- 38 Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U, Mölsted S, Goettsch W, Veldhuijzen IK, et al. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 2002;8:278-82.
- 39 Finch RG. Introduction: standards of antibacterial performance. *Clin Microbiol Infect* 2004;10 Suppl 2:1-5.
- 40 Hsueh PR, Shyr JM, Wu JJ. Changes in macrolide resistance among respiratory pathogens after decreased erythromycin consumption in Taiwan. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:296-8.
- 41 Chen DK, McGeer A, De Azavedo JC, Low DE. Decreased susceptibility of Streptococcus pneumoniae to fluoroquinolones in Canada. Canadian Bacterial Surveillance Network. *N Engl J Med* 1999;341:233-9.
- 42 Felmingham D, Gruneberg RN. The Alexander Project 1996-1997: latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:191-203.