

Vurdering av British Thoracic Society guideline for the use of longterm macrolides in adults with respiratory disease

https://thorax.bmj.com/content/75/5/370?ijkey=3f6cc97ed4bab214cb3c631a0a6856dd04415318&keytype=tf_ipsecsha

Referanse: Smith D, Du Rand I, Addy CL, et al British Thoracic Society guideline for the use of long-term macrolides in adults with respiratory disease Thorax 2020;75:370-404.

Kvalitetsutvalget har innhentet vurdering fra:

1. Overlege Gunnar Reksten Husebø, Lungeavdelingen, Haukeland universitetssykehus og
2. Overlege Audun Os, Lungemedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus Ullevål

Husebø og Os har valgt å sende en felles uttalelse som er gjengitt nedenfor:

Bakgrunn:

BTS har i 2020 publisert retningslinjer for bruk av langtidsmakrolider ved flere ulike sykdommer. (1) Retningslinjene tar for seg langtidsbruk av makrolider innen flere viktige kategorier av lungesykdommer, hvor astma, bronkiektasier, kols og bronkiolitt gis mest omtale, og hvor hoste og organiserende pneumoni er kort nevnt. Makrolider ved cystisk fibrose er ikke omtalt da dette blir omtalt i egne retningslinjer, bruk hos barn er heller ikke omtalt.

Dette er et nytt dokument som kun omtaler bruk av makrolider og ikke øvrig behandling ved de ulike tilstandene. Bruk av langtidsmakrolider er tidligere omtalt i enkelte sykdomsspesifikke BTS/NICE-retningslinjer som kols og bronkiektasier, og det aktuelle dokumentet avviker ikke mye fra disse utover at det anbefales høyere dosering av Azitromycin. (2, 3) Vi viser også til gjeldende (og kommende) nasjonal veileder for kols som kort omtaler makrolider, samt NFL sin vurdering av BTS sine retningslinjer for bronkiektasier. (4, 5)

BTS har brukt GRADE-metoden for kategorisering av evidens og anbefalinger. Kvalitet av evidens er angitt i fire kategorier (lav, moderat og høy). Kvalitet av evidens vurderes opp mot behandlingseffekt som utgjør grunnlag for anbefalingene. Anbefalingene gis som enten sterke (kan tilbys) eller som betingete (kan vurderes), evt. frarådes.

Bakgrunnen for bruk av makrolider som både et immunmodulerende og antimikrobielt middel er kort omtalt. Definisjonen av langtidsmakrolider varierer mellom ulike studier, men i anbefalingene er 6 mnd behandling angitt som et minimum for å kunne vurdere behandlingseffekt. Type makrolid og dosering varierer også mellom ulike studier og tilstander; azitromycin daglig eller 3x ukentlig er standard anbefaling, erytromycin er et alternativ ved bronkiektasier og klaritromycin/spiramycin er ikke nevnt i selve anbefalingene.

I de ulike studiene er en rekke ulike utkomme vurdert, men viktigste behandlingsindikasjon er reduksjon av eksaserbasjoner hos pasienter med økt antall av disse.

Astma

Anbefalinger:

Langvarig behandling med makroider kan vurderes for å redusere antall eksaserbasjoner hos astmapasienter med vedvarende symptomer og økt eksaserbasjonsfrekvens (betinget anbefaling).

For indikasjonen eksaserbasjonsreduksjon er evidens basert på to randomiserte studier med til sammen 529 pasienter, hvor AMAZES-studien viste signifikant effekt, men AZICAST-studien ikke viste effekt. Langvarig bruk av makrolider har i studier vist mulig positiv effekt på livskvalitet, steroidbruk, symptomer, bronkial hyperreaktivitet og lungefunksjon, men samlet evidens gir ikke grunnlag for konkrete anbefalinger. Det er også observert økende makrolidresistens i enkeltstudier, men også her angitt manglende evidens og usikker klinisk betydning.

Kommentar:

Samlet evidens for bruk av makrolider ved astma er av redusert kvalitet. Sett opp mot norsk tradisjon for restriktiv bruk av antibiotika og usikre konsekvenser rundt resistensutvikling bør langvarig bruk av makrolider som hovedregel ikke brukes hos astmapasienter. Langvarig bruk av makrolider ved astma kan likevel være et alternativ hos enkeltpasienter med behandlingsrefraktær sykdom og høy symptombyrde.

Bronkiektasier

Anbefalinger:

Langvarig behandling med makroider kan tilbys for å redusere antall eksaserbasjoner hos pasienter med bronkiektasier med økt eksaserbasjonsfrekvens (sterk anbefaling).

Langvarig behandling med makroider kan vurderes for å bedre livskvalitet (betinget anbefaling).

Evidens er i hovedsak basert på tre randomiserte studier med totalt 341 pasienter, hvor alle viser signifikant effekt av makrolider på eksaserbasjonsfrekvens, og er av høy kvalitet. Effekt på livskvalitet er kun vist i 1 RCT, men også i metaanalyse av flere studier. Det er ikke funnet overbevisende effekt av makrolider på symptombyrde eller funksjonsnivå. Det er angitt økt tendens til resistensutvikling i flere studier, men dette har ikke vært et primærutkomme i de fleste studiene, men som tidligere er det manglende evidens og usikker klinisk betydning.

Kommentar:

Anbefalingene gir nå en mer klar anbefaling for langvarig bruk av makrolider ved bronkiektasier enn ved BTS sine tidligere bronkiektasi- spesifikke retningslinjer (offer vs. consider), selv om evidensgrunnlaget stort sett er det samme. Det er lite tvil om at langvarig makrolidbehandling

reduserer antall eksaserbasjoner og at dette kan være et behandlingsalternativ i denne pasientkategorien.

Det er stor usikkerhet rundt langtidskonsekvenser knyttet til resistensutvikling. Som nevnt over bør man også her være restriktiv i bruk. Det er i aktuelle retningslinjer nevnt viktigheten av å gjennomføre ekspektoratprøve før oppstart behandling, hvor ikke-tuberkuløse mykobakterier (NTM) er spesifisert som viktigste agens å utelukke da monoterapi med makrolider bør unngås ved NTM-lungesykdom. Vi viser også til egne retningslinjer for bronkiektasier og kommentarer fra det norske fagmiljøet til disse. (5)

Kols

Anbefalinger:

Langvarig behandling med makrolider kan vurderes for å redusere antall eksaserbasjoner hos kolspasienter med økt eksaserbasjonsfrekvens som krever steroidbehandling og hospitalisering (betinget anbefaling).

Det er gjort flere randomiserte studier på langvarig bruk av makrolider ved kols, og metaanalyser med flere enn 1500 pasienter viser en signifikant reduksjon i antall eksaserbasjoner. Det ble ikke sett signifikant reduksjon i antall sykehusinnleggelses. Videre er det observert en bedring i livskvalitet, men ikke av sikker klinisk betydning. Det er ikke observert effekt på endring av lungefunksjon over tid eller mortalitet. Som ved øvrige tilstander nevnt over er det observert økt makrolidresistens, men også her har dette usikker klinisk betydning.

Kommentar:

Det er relativt god evidens for reduksjon av kols eksaserbasjoner ved langvarig bruk av makrolider, men behandlingseffekten er moderat med relativt risiko på 0,6-0,8. I tillegg er det i større grad behov for langvarig behandling (6-12) for sikkert å påvise behandlingseffekt, og i sum tilsier evidens og klinisk nytte kun en betinget anbefaling.

Nasjonale retningslinjer for kols har tidligere angitt risiko for resistensutvikling som en kontraindikasjon grunnet manglende kunnskap om langtidseffekter. Langvarig makrolidbruk kan likevel være et alternativ for kols pasienter med høy eksaserbasjonsfrekvens og behandlingsrefraktær sykdom. Også her vil det være viktig med god mikrobiologisk utredning i forkant. Et tilleggsmoment ved kols er manglende kunnskap om effekt av makrolider ved ulike fenotyper (f.eks. kronisk bronkitt vs. emfysem).

Bronkiolitt/bronkiolitis obliterans

Anbefaling:

Makrolidbehandling kan vurderes for å behandle/forebygge bronkiolitis obliterans (BOS) hos lungetransplanterte

Kommentar:

Det meste av dokumentasjonen her dreier seg om post-lungetransplantasjon BOS, og anbefalingene her er av begrenset verdi for en generell lungespesialist da denne tilstanden alltid bør behandles av lege med spesiell kompetanse på området. Bronkiolitt hos ikke-transplanterte er en dårlig definert diagnose, og det er usikkert om anbefalingene har noen overføringsverdi for denne pasientkategorien.

Kronisk hoste

Makrolider er ikke anbefalt ved kronisk hoste ukjent årsak. Evidens omfatter to mindre RCT, det er ikke påvist signifikant reduksjon av hoste med makrolidbruk.

Organiserende pneumoni

Evidens er begrenset til kasuistikker og er av for dårlig kvalitet til å gi grunnlag for anbefalinger.

Forsiktighetsregler

Retningslinjene omtaler også sikkerhetsregler ved bruk av langtidsmakrolider ved de ulike tilstandene, disse er i hovedsak felles for alle:

- Pasienter bør vurderes for kardiell risiko grunnet fare for økt QT-tid ved makrolidbruk. EKG er anbefalt før oppstart samt etter 1 mnd behandling, pasienter med forlenget QTc-intervall bør unngå behandling. Man bør også vurdere øvrige medikamenter inkludert interaksjoner mtp. QT-tid.
- Pasienter bør vurderes mtp. tidligere eller aktuell NTM-infeksjon forut for oppstart.
- Gastrointestinale bivirkninger er hyppig og kan kreve dosereduksjon/seponering, pasientene bør informeres om dette i forkant.
- Reversibelt hørselstap kan oppstå, pasientene bør informeres om dette i forkant.
- Lettere hepatotoksisitet er vanlig. Leverparametre bør måles før og etter oppstart makrolider.

Oppsummering

Langvarig bruk av makrolider kan redusere eksaserbasjonsfrekvens ved flere lungetilstander. Retningslinjene tilsier en sterk anbefaling (kan tilbys) ved bronkiektasier og betinget anbefaling (kan vurderes) ved astma og kols, samt ved BOS. Norsk praksis og tradisjon er restriktiv vedrørende langvarig antibiotikabruk, og langtidsbehandling med makrolider med målsetning om å redusere eksaserbasjonshyppighet, erstatter ikke mikrobiologisk testing og målrettet, smalspektret antibiotikabehandling. Langvarig bruk av makrolider er likevel et behandlingsalternativ etter individuell vurdering hos selekterte lungepasienter.

1. Smith D, Du Rand I, Addy CL, Collyns T, Hart SP, Mitchelmore PJ, Rahman NM, Saggu R. British Thoracic Society guideline for the use of long-term macrolides in adults with respiratory disease. *Thorax* 2020; 75: 370-404.
2. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, De Soyza A, Elborn SJ, Floto AR, Grillo L, Gruffydd-Jones K, Harvey A, Haworth CS, Hiscocks E, Hurst JR, Johnson C, Kelleher PW, Bedi P, Payne K, Saleh H, Srean NJ, Smith M, Tunney M, Whitters D, Wilson R, Loebinger MR. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax* 2019; 74: 1-69.
3. NICE/BTS: Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115/chapter/Recommendations#managing-stable-copd>.
4. Gulsvik A. Nasjonal faglig retningslinje og veileder for forebygging, diagnostisering og oppfølging av kols. <https://www.helsedirektoratet.no/tema/kols>
5. Norsk forening for lungemedisin. <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-forening-for-lungemedisin/fag/retningslinjer/kvalitetsutvalget/>.

Kvalitetsutvalgets vurdering

Kvalitetsutvalget slutter seg til fagekspertenes uttalelse som gir en god oversikt over innholdet i retningslinjene og vil også understreke viktighetene av edruelighet ifht forskrivning av slik behandling, mtp mulige negative konsekvenser for resistensproblematikk

Addendum - Retningslinjer er råd, ikke regler

Disse retningslinjer er ment som en støtte for legers kliniske beslutninger angående utredning og behandling. De beskriver flere mulige fremgangsmåter, som vil være passende for de fleste pasienter under de fleste omstendigheter. Bedømmelse og behandling av den enkelte pasient må gjøres av legen og pasienten i lys av den aktuelle pasients spesielle situasjon. Det vil dermed finnes situasjoner der det er akseptabelt å fravike retningslinjene.