Gebruik van macroliden bij longaandoeningen

21/09/2021
Sofie Van Den Broecke

MARIA MIDDELARES

AZ Sint-Vincentius DEINZE

E17 ziekenhuis netwerk

Agendapunten

1. Farmacokinetiek en –dynamiek
2. Bijwerkingen
3. Effecten
4. Toepassingen
5. Besluit en praktische richtlijnen

1. Farmacokinetiek en - dynamiek

Macroliden:

Erythromycine (Erythroforte®/Erythrocine®)

Neomacroliden:

Azithromycine (Zitromax®)
Clarithromycine (Biclar®)
Roxithromycine

Farmacokinetiek en – dynamiek Erythromycine

- Absorptie: oraal: 18-45%
  Nuchter in te nemen (min. 30min)
- Distributie: minimaal in CSV, eiwitgebonden: Base: 73% to 81%
- Metabolisme: hepatisch via CYP3A4
- **T ½: 1.5-2 uur**; End stage renal disease: 5-6 uur
- Tijd tot piek in serum: 4 uur
- Excretie: primair faecaal; urine (2 tot 15%)

Farmacokinetiek en – dynamiek Azithromycine

- Absorptie: oraal: snel
- Distributie: goed in huid, longen, sputum, tonsillen, cervix
- Metabolisme: hepatisch
- Biologische beschikbaarheid: Oraal: 38%
- T1/2: **Oraal en IV: 68-72 uren**
- Excretie: Oraal en IV: Biliair => faeces, urine (6%)

Farmacokinetiek en – dynamiek Clarithromycine

- Absorptie:
  - Snel
  - Bij vertraagde vrijstelling (Biclar Uno®) is inname met de voeding vereist (als niet: vermindering van 30% AUC)
- Distributie: in de meeste weefsels
- Metabolisme: Partieel hepatisch via CYP3A4
- Biologische beschikbaarheid: ~50%
- T1/2: 3-7 uren; metaboliet: 14-OH-clarithromycin: 5-9 uren
- Excretie: Urine (20% to 40%; additioneel 10% to 15% als metaboliet); faeces (29% to 40% meest als metaboliet)

2. Bijwerkingen

MARIA MIDDELARES

AZ Sint-Vincentius DEINZE

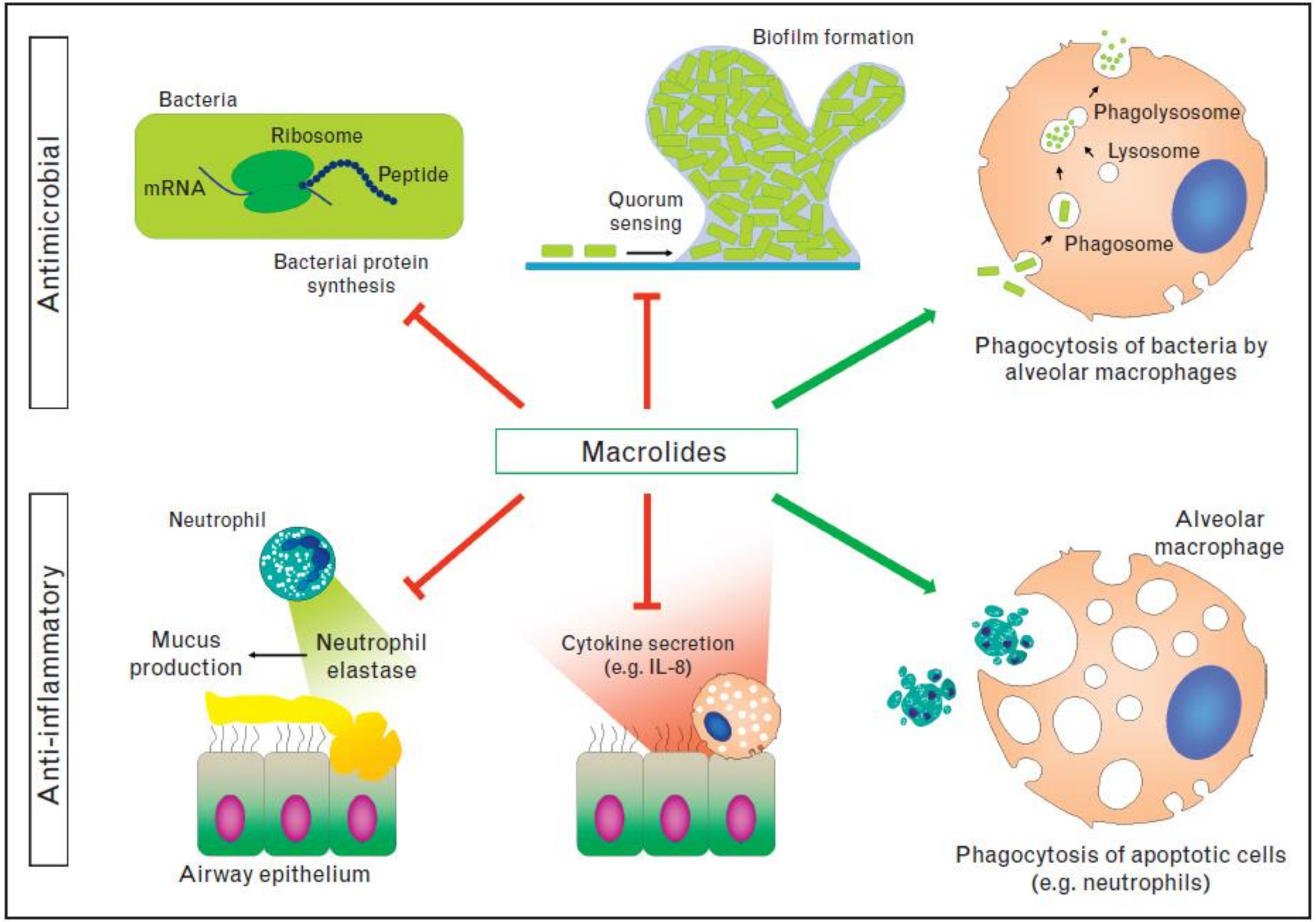
Bijwerkingen

- Gastro-intestinaal: nausea, diarree (>10%), abdominale pijn (2-10%)
- Hepatotoxiciteit: reversibele leverfunctiestoornissen, hepatitis, hepatische necrose en hepatisch falen. (<1%)
- QT-verlenging/cardiale events: torsades de pointes (<1%)
- Ototoxiciteit (niet courant beschreven in lage dosis) Albertstudie: 20% (placebo) vs 25% (AZM)
- Ontwikkelen van resistentie

3. Effecten van macroliden

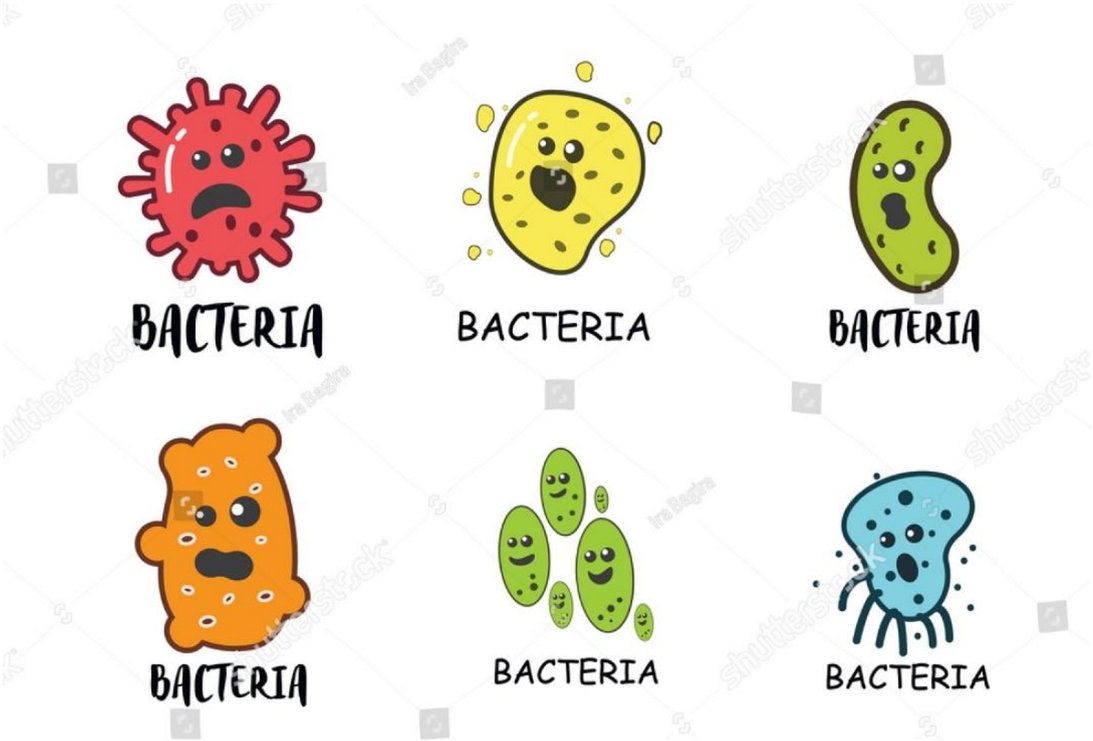
MARIA MIDDELARES

AZ Sint-Vincentius DEINZE



Brusselle G. et al., Current Opinion Pulm Med 2014

4. Toepassingen



MARIA MIDDELARES

AZ Sint-Vincentius DEINZE

Toepassingen

- Infecties met atypische kiemen
- CF/Mucoviscidose
- Non-CF bronchiëctasieën
- COPD
- Diffuse panbronchiolitis
- Bronchiolitis obliterans syndroom na (long)transplantatie
- Non-eosinofiel ernstig astma

1. Infecties met atypische kiemen: werkzaamheid

- Meeste Gram-positieve kokken
- *Bacteroides*-soorten
- *Legionella* species
- *Moraxella*-soorten
- *Chlamydia species*
- *Haemophilus influenzae*
- *Neisseria* species
- *Mycoplasma*-soorten
- *Bordetella pertussis*
- *Mycobacterium avium*-complex en andere atypische mycobacteriën.
- *Toxoplasma gondii.*
- *Cryptosporidium parvum*
- *Borrelia burgdorferi*
- *Pneumocystis jiroveci*
- *Entamoeba histolytica*

MARIA MIDDELARES

AZ Sint-Vincentius DEINZE

1. Infecties met atypische kiemen

- Bij CAP
- Bij sterke verdenking of bewijs van atypische infecties
- (zie ook deel 1 van deze avond, behandeling van pneumonie)

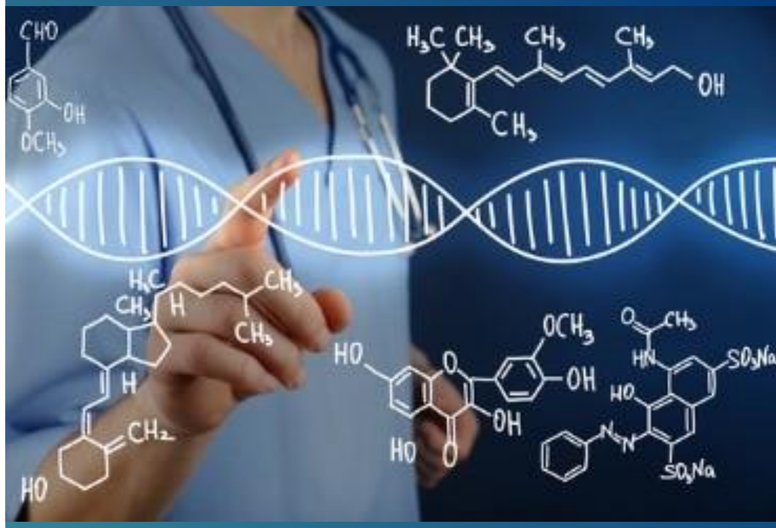
MARIA MIDDELARES

AZ Sint-Vincentius DEINZE

2. Mucoviscidose

- Mutatie in het cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gen.

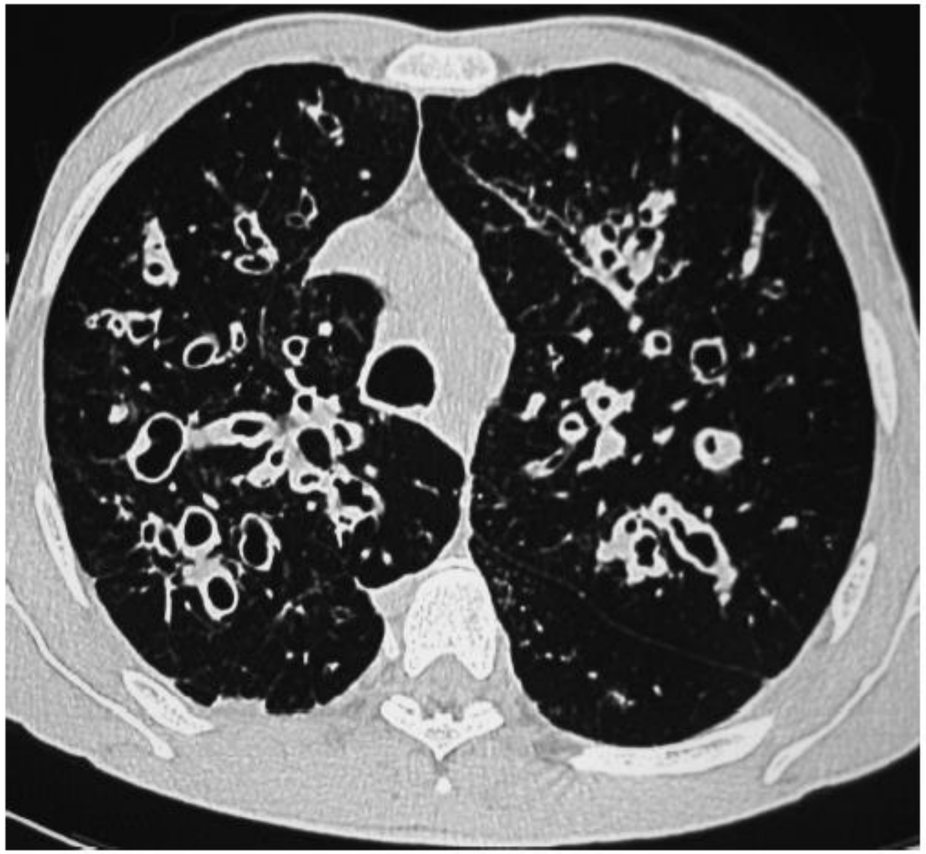
- Infl. respons (zelfs in afw. van infectie) :
  - neutrofiele infiltratie
  - pro-inflammatoire cytokineproductie

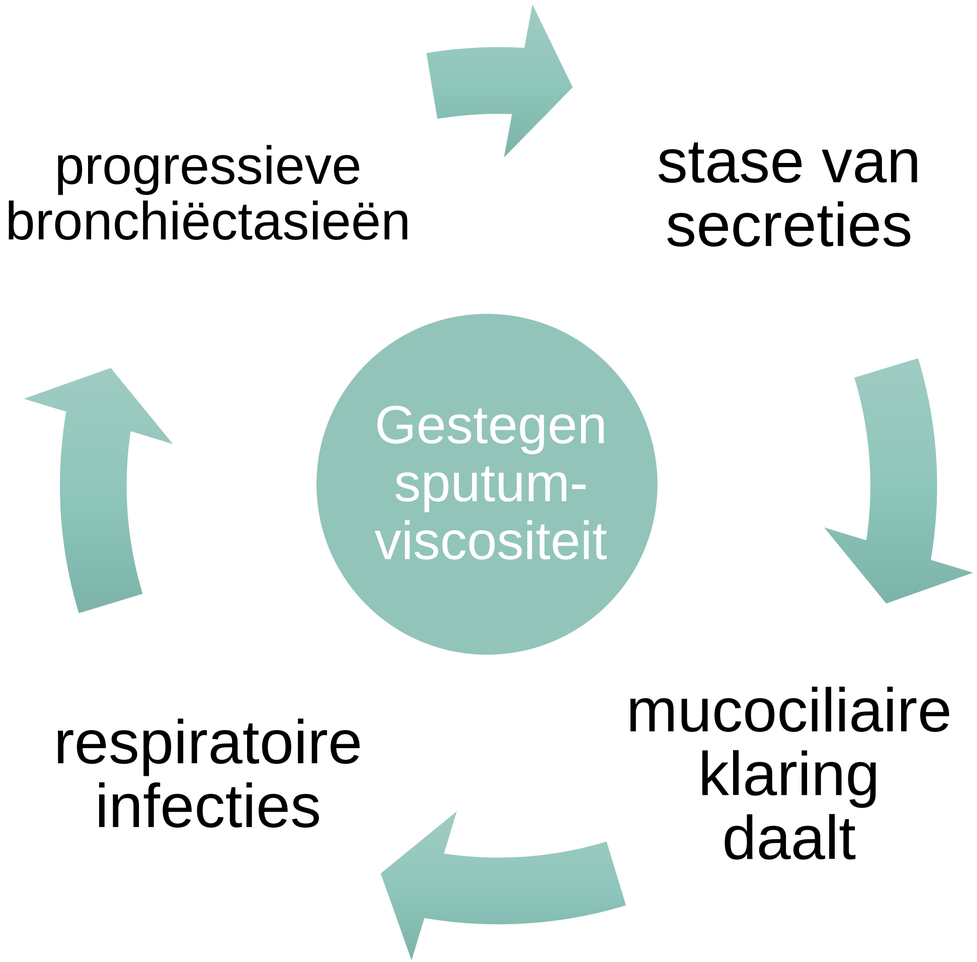


MARIA MIDDELARES

AZ Sint-Vincentius DEINZE

Cyclus





MARIA MIDDELARES

AZ Sint-Vincentius DEINZE

Southern et al., Cochrane review (meta-analyse), 2012

- Azithromycine 250 mg of 500 mg 3x/week (afh. van gewicht)
- Verbetering van de longfunctie
- Verminderd risico op exacerbaties
- Verminderde noodzaak tot opstarten antibioticatherapie
- Verminderde isolatie van S. aureus

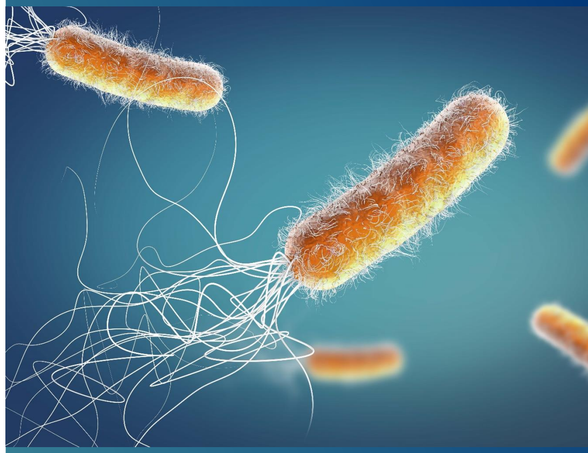
- Doch significante stijging van macroliden-resistentie
- (31 studies => 10 geïncludeerd: max. 12 maanden, meeste 6 maanden)

MARIA MIDDELARES

AZ Sint-Vincentius DEINZE

Saiman et al., Pediatr. Pulmonol., 2012

- Studie bij mucopatiënten zonder kolonisatie met P. Aeruginosa
  - ⇒ Geen winst in longfunctie
  - ⇒ Vermoedelijk dus voornamelijk actief tegen P. Aeruginosa
- Wel studie bij patiënten met goede longfunctie
- Geen directe werking tegen pseudomonas doch vermoedelijk omwille van biofilmformatie



Pseudomonas aeruginosa

MARIA MIDDELARES

AZ Sint-Vincentius DEINZE

3. Non-CF bronchiëctasieën

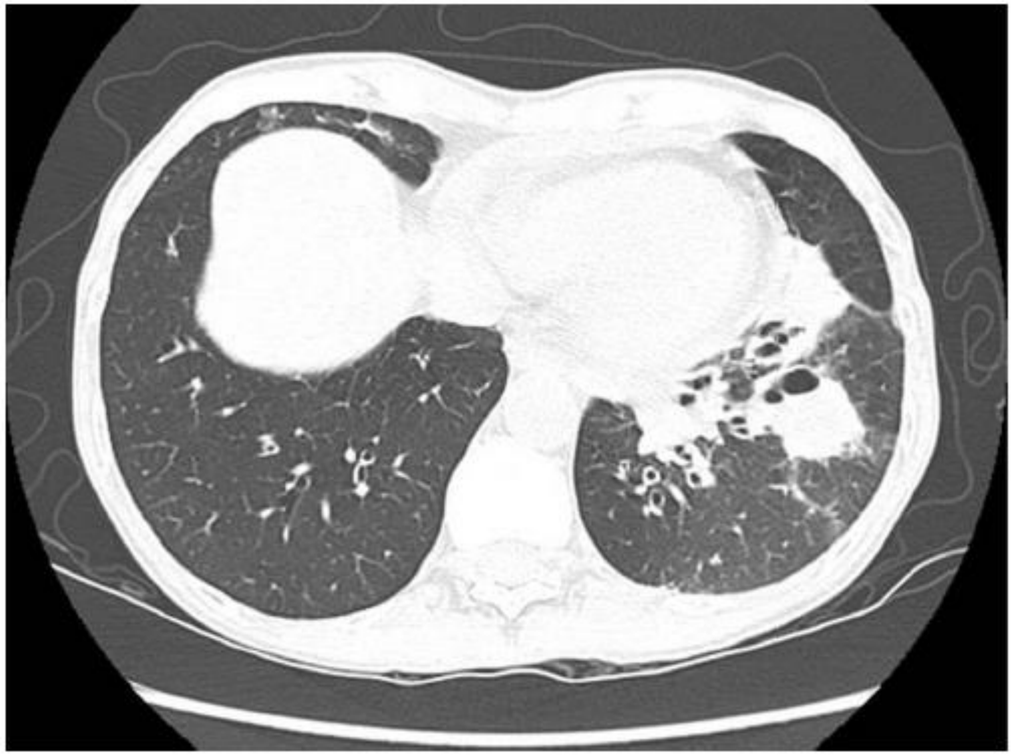


FIGURE 4 Bronchiectasis in a young patient with asthma complicated by allergic bronchopulmonary aspergillosis. Mucoid impaction and small nodular branching opacities were also present in the right lung.

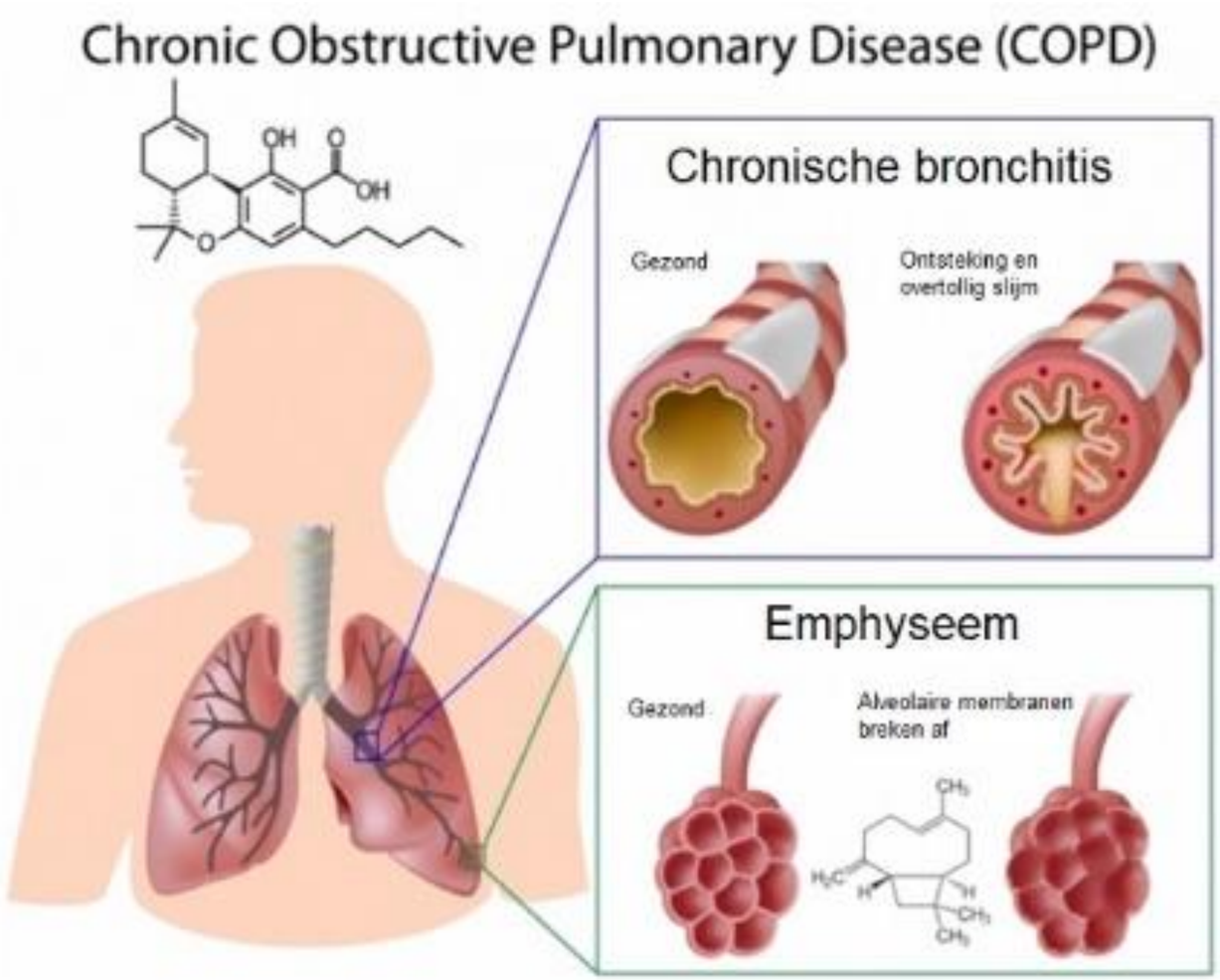
MARIA MIDDELARES

AZ Sint-Vincentius DEINZE

Wong et al. (EMBRACE), Lancet, 2012

- 141 patiënten
- Azithromycine 500 mg 3x/week vs. Placebo
- Aantal exacerbaties/6 maanden:
  - 0.59 (azithromycinegroep)
  - 1.57 (placebogroep)
- Geen effect op SGRQ of FEV1
- Algemeen: Klein aantal studies: enkel geïndiceerd bij frequente exacerbaties

4. COPD



MARIA MIDDELARES

AZ Sint-Vincentius DEINZE

Seemungal et al., Am J Resp Crit Care Med, 2008

- Doel: Vermindert een onderhoudstherapie met macroliden het aantal exacerbaties?
- Erythromycine 250 mg, 2 dd 1
- 109 patiënten

MARIA MIDDELARES

AZ Sint-Vincentius DEINZE

Seemungal et al., Am J Resp Crit Care Med, 2008

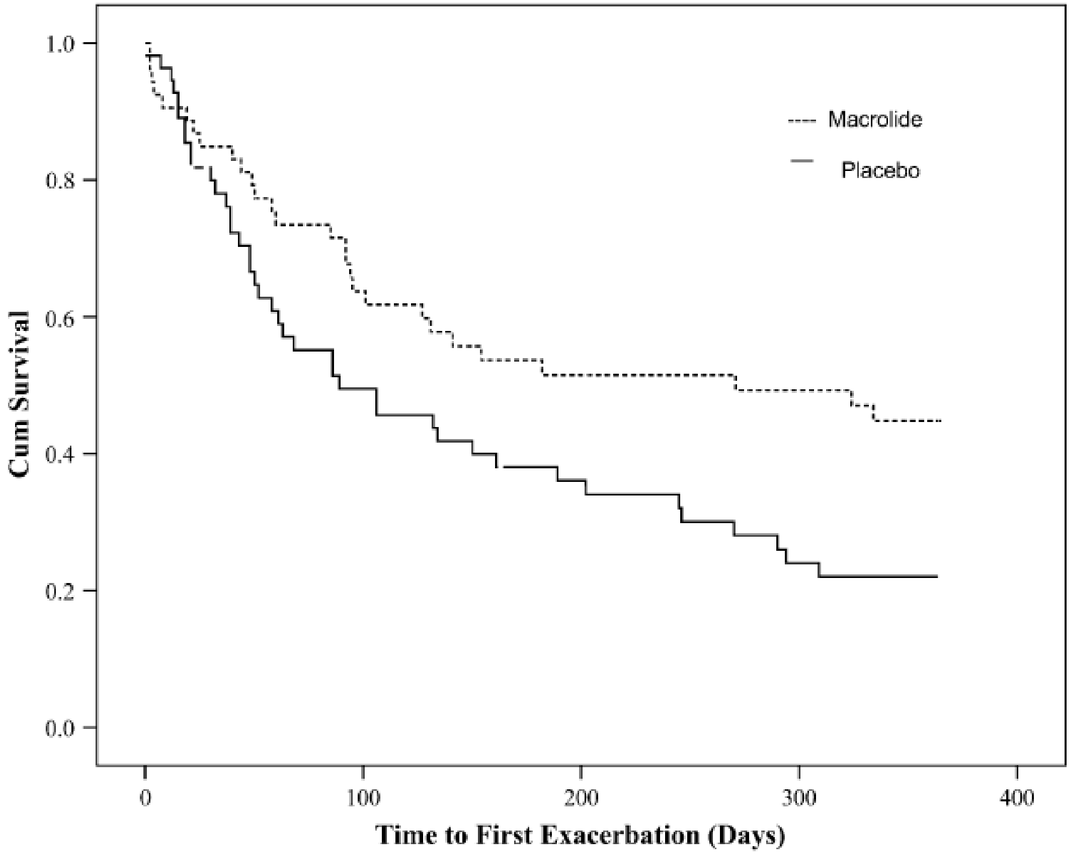


Figure 3. Kaplan-Meier curves showing the proportion of patients without an exacerbation (Cum Survival axis) versus time to the first exacerbation between macrolide and placebo arms of the study. Patients in the macrolide arm were less likely to have a first exacerbation than those in the placebo arm ($P = 0.02$).

MARIA MIDDELARES

AZ Sint-Vincentius DEINZE

Albert et al., NEJM, 2011

- Op zoek naar werkzaamheid en de veiligheid van een langdurige preventieve toediening van azithromycine bij patiënten met COPD (Gold ≥ II) en met verhoogd risico van exacerbaties.
- Azithromycine 250 mg 1 dd 1
- 1142 patiënten

MARIA MIDDELARES

AZ Sint-Vincentius DEINZE

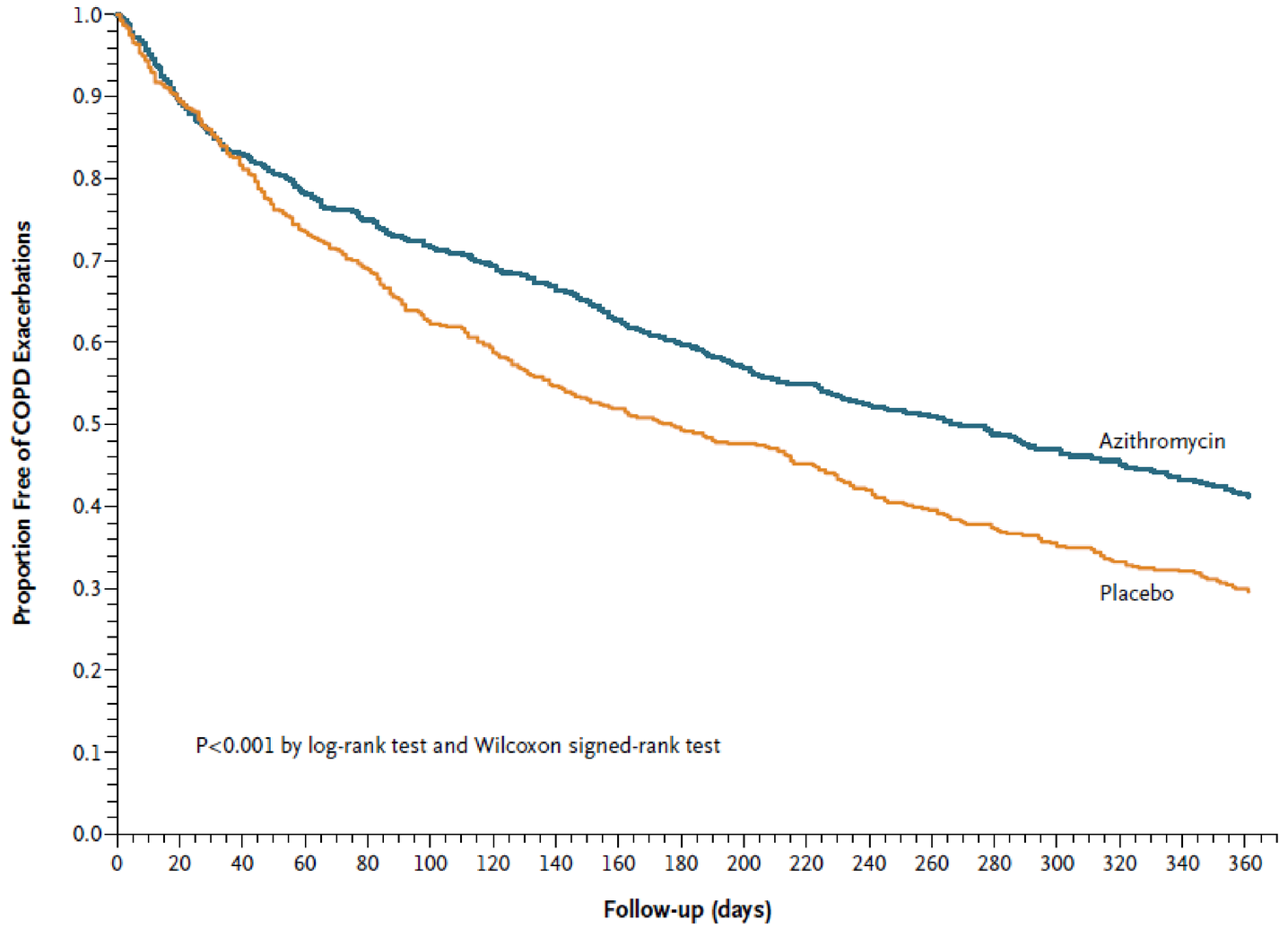


Figure 2. Proportion of Participants Free from Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) for 1 Year, According to Study Group.

The analyses were based on the participants who were randomly assigned to the group minus those who did not return for any follow-up assessment — 558 participants in the azithromycin group, of whom 317 (57%) had an acute exacerbation, and 559 in the placebo group, of whom 380 (68%) had an acute exacerbation.

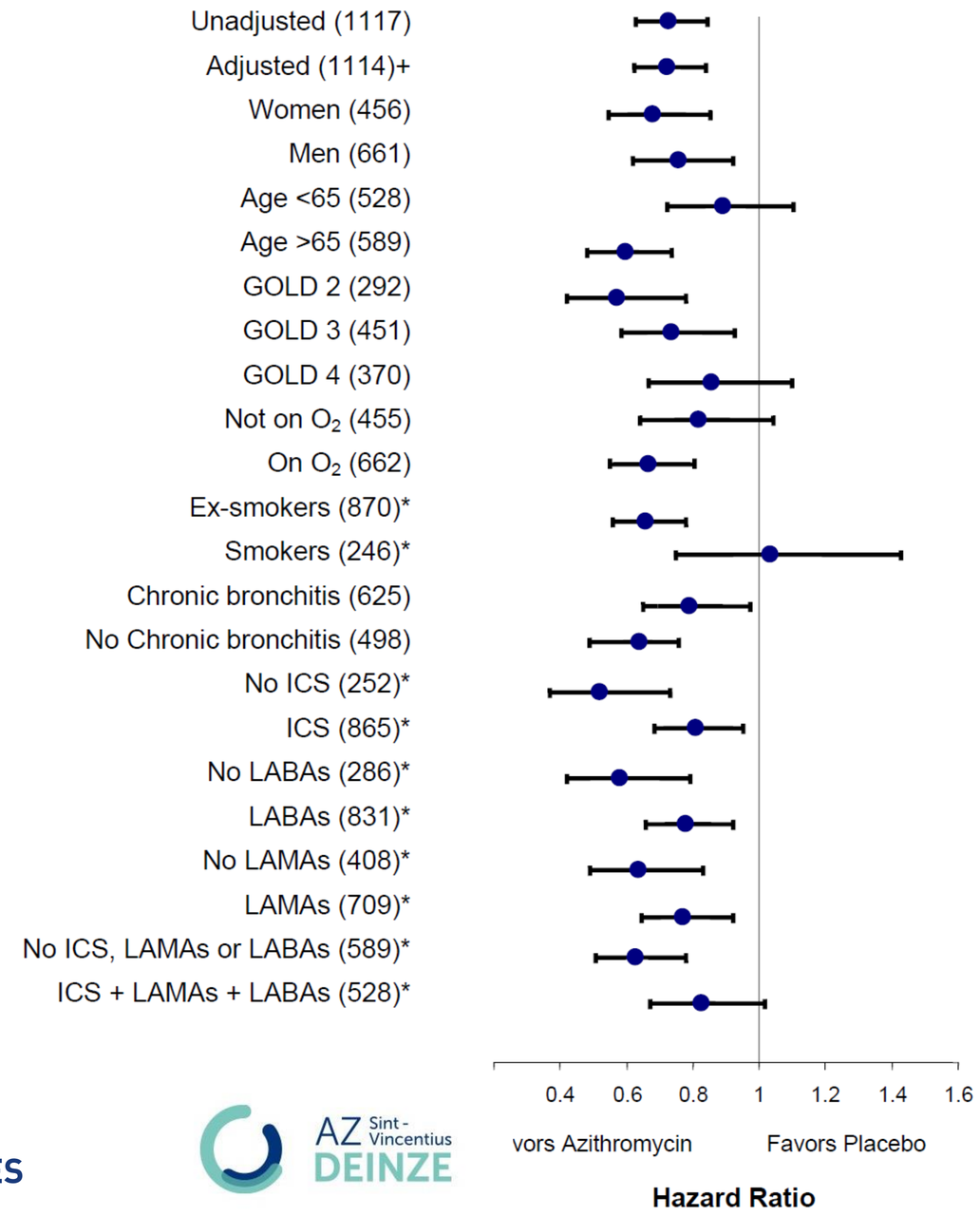
Albert – Resultaten (2)

- Subgroepanalyse:
  - Roken vs niet roken
  - Leeftijd
  - Gebruik van O2
  - Gold stadium
  - …

MARIA MIDDELARES

AZ Sint-Vincentius DEINZE

Section I. Subgroup analyses (total number performed = 22)



MARIA MIDDELARES

AZ Sint-Vincentius DEINZE

Columbus, Uzun et al., Lancet Resp Med, 2014

- Op zoek naar werkzaamheid en de veiligheid van een langdurige preventieve toediening van azithromycine bij patiënten met COPD (Gold ≥ II) en met verhoogd risico van exacerbaties (≥3/jaar).
- Azithromycine 500 mg 3x/week
- 92 patiënten

MARIA MIDDELARES

AZ Sint-Vincentius DEINZE

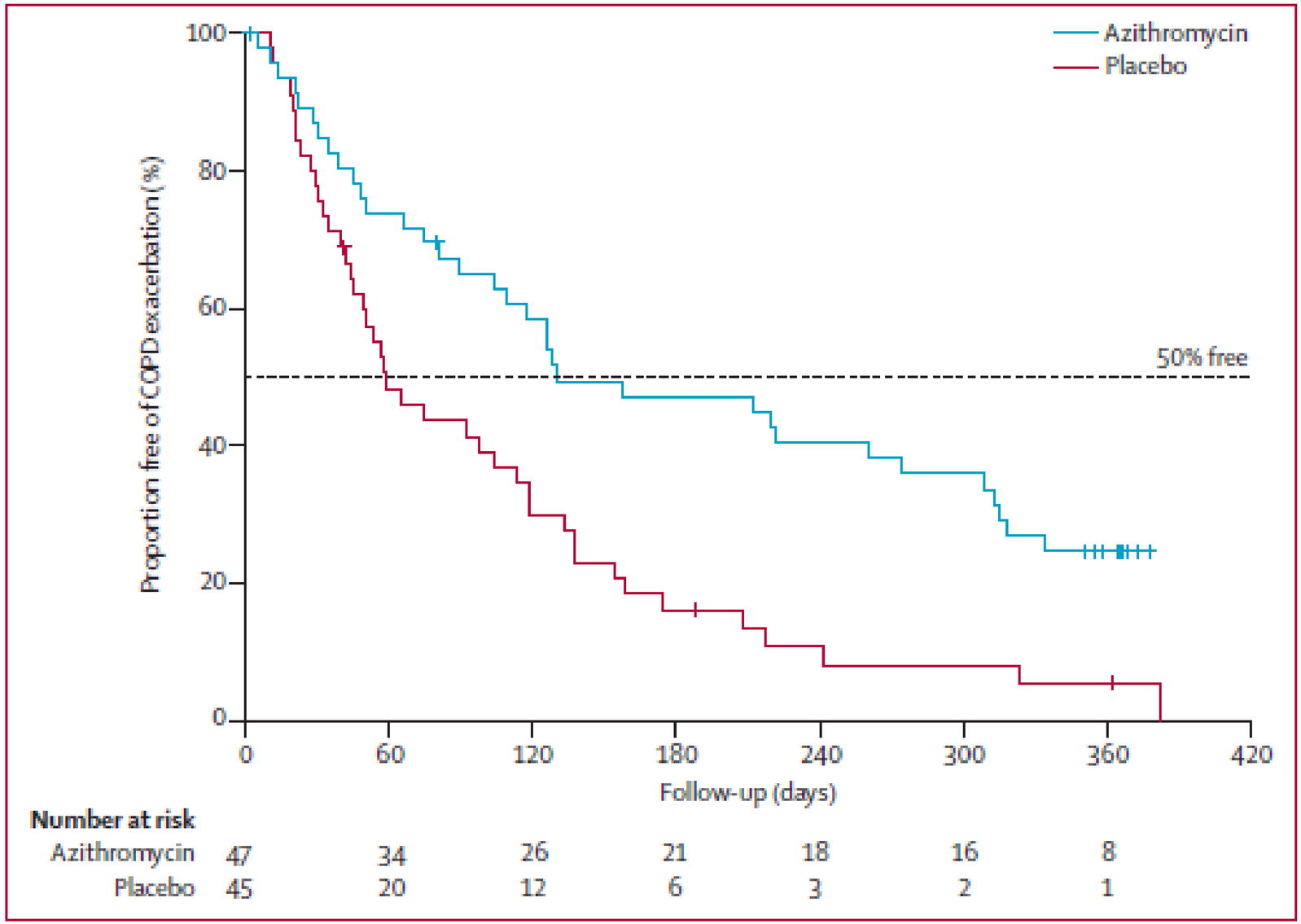


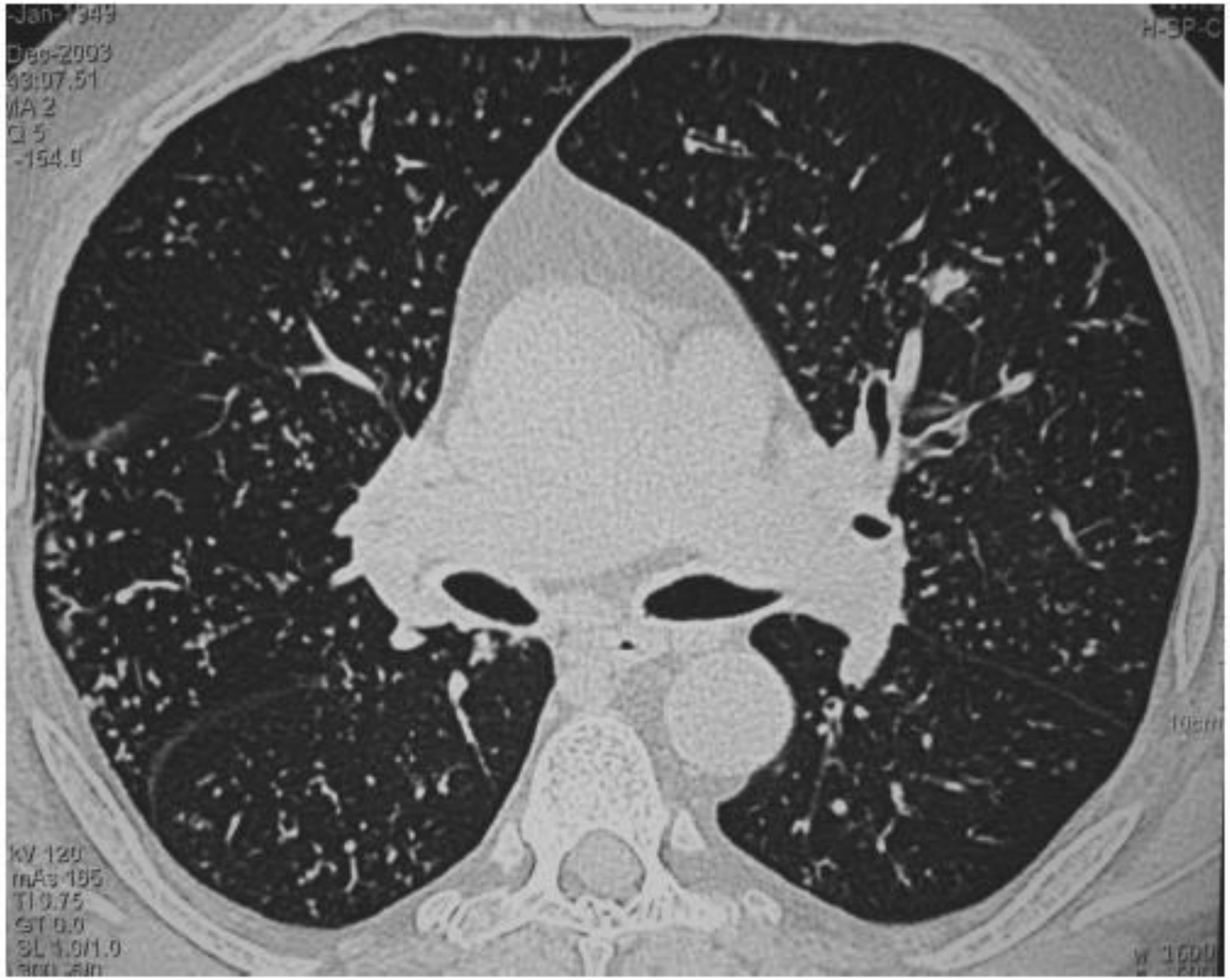
Figure 2: Proportion : exacerbations of COPD
COPD=chronic obstr

MARIA MIDDELARES

AZ Sint-Vincentius DEINZE

5. Diffuse panbronchiolitis (DPB)

- Progressieve inflammatoire luchtwegaandoening
- Chronische luchtweginfectie
- Vaak gecompliceerd met Ps. Aeruginosa, chronische hoest, dyspnoe, airflow limitation en chronische sinusitis



met tree-in-bud patroon.

MARIA MIDDELARES

AZ Sint-Vincentius DEINZE

Kudoh et al., Am J Respir Crit Care Med, 1998

- Symptoomverbetering
- Verbetering in overleving (10-jaarsoverleving: van 12-50% naar >90%)
- 63 patiënten (erythro)
- 24 patiënten (controle)

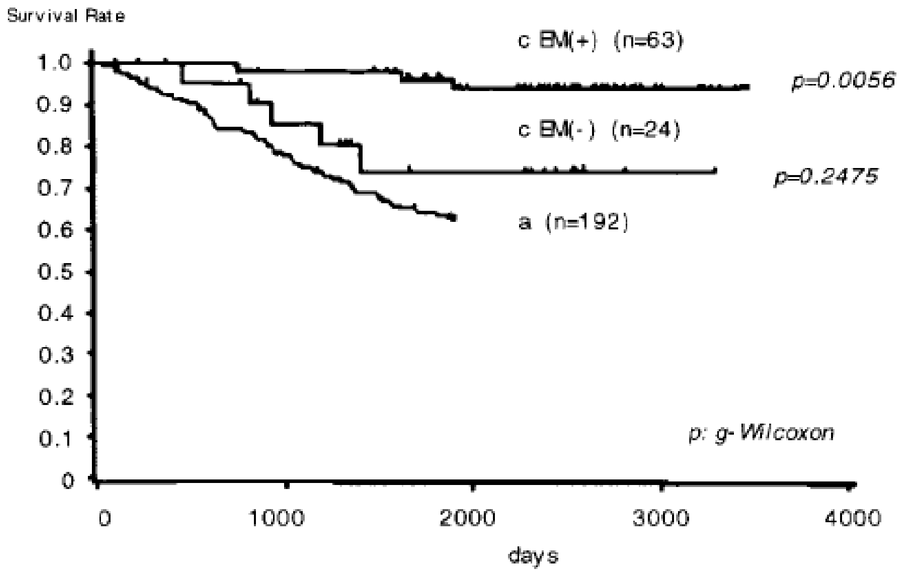


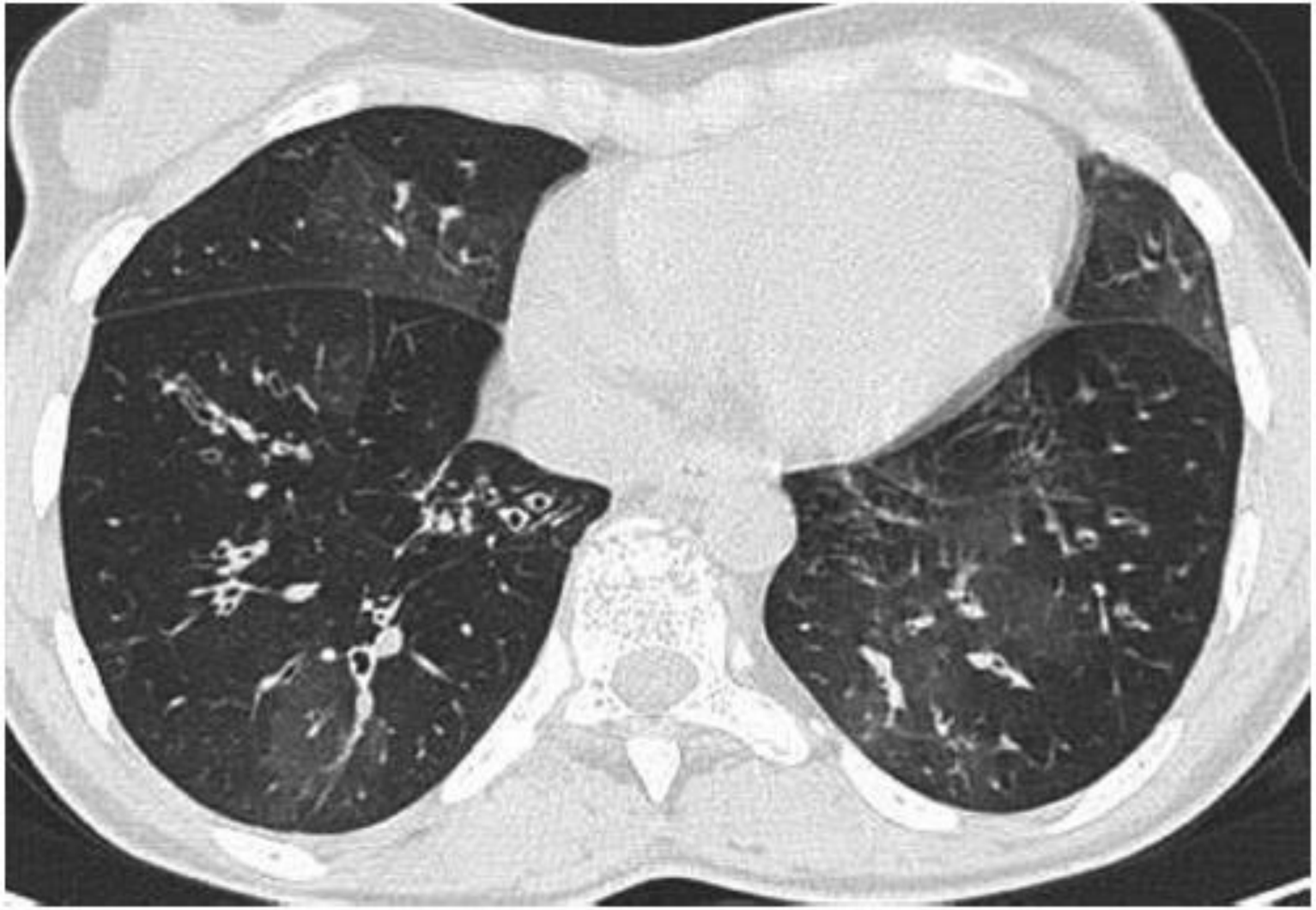
Figure 2. Contribution of treatment with EM on survival of patients with DPB. In patients in Group c treated with EM (n = 63) the survival ratio was significantly higher than in simultaneous patients without EM treatment (n = 24) (p = 0.0056). On the contrary, survival curves of patients in Group a (n = 192) who were not treated with EM before 1985 were not significantly different from those of non-EM-treated patients in Group c (p = 0.2475).

MARIA MIDDELARES

AZ Sint-Vincentius DEINZE

6. BOS na longtransplantatie

- Een van de meest frequente en meest ernstige noninfectieuze complicaties van chronische rejectie na (long)transplantatie
- Gekarakteriseerd door inflammatoire respons van terminale en respiratoire bronchiolen, lijdend tot verlittekening en totale occlusie van de luchtwegen



Mosaic attenuation, verdikte wand, gedilateerde subsegmentale bronchi

MARIA MIDDELARES

AZ Sint-Vincentius DEINZE

Verleden et al., Am J Resp Crit Care Med 2006
Gottlieb et al. Transplantation 2008

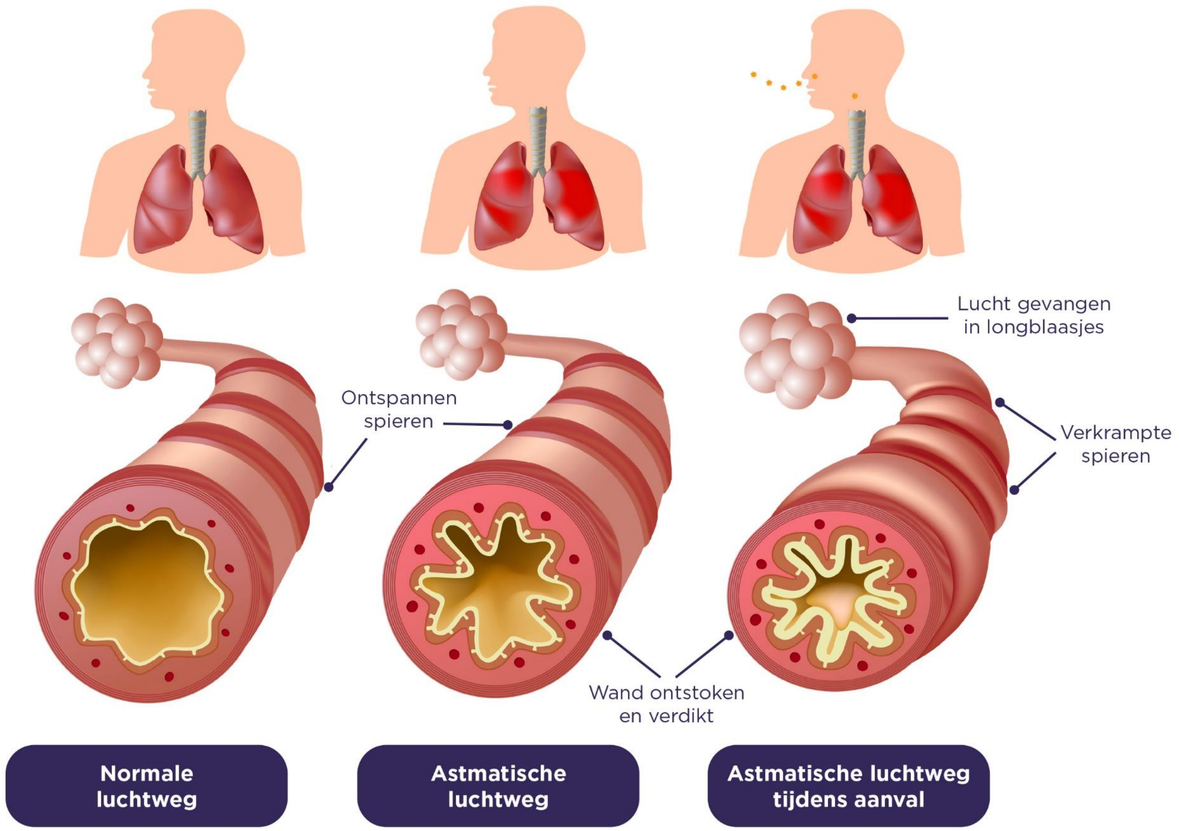
- 81 patiënten
- Azithromycine 250 mg 3x/week
- 30 % van patiënten => verbetering van de FEV1; betere overleving

- Dichotomy in klinische spectrum
  - Neutrofiel
  - Fibroproliferatief

MARIA MIDDELARES

AZ Sint-Vincentius DEINZE

7. Astma



MARIA MIDDELARES

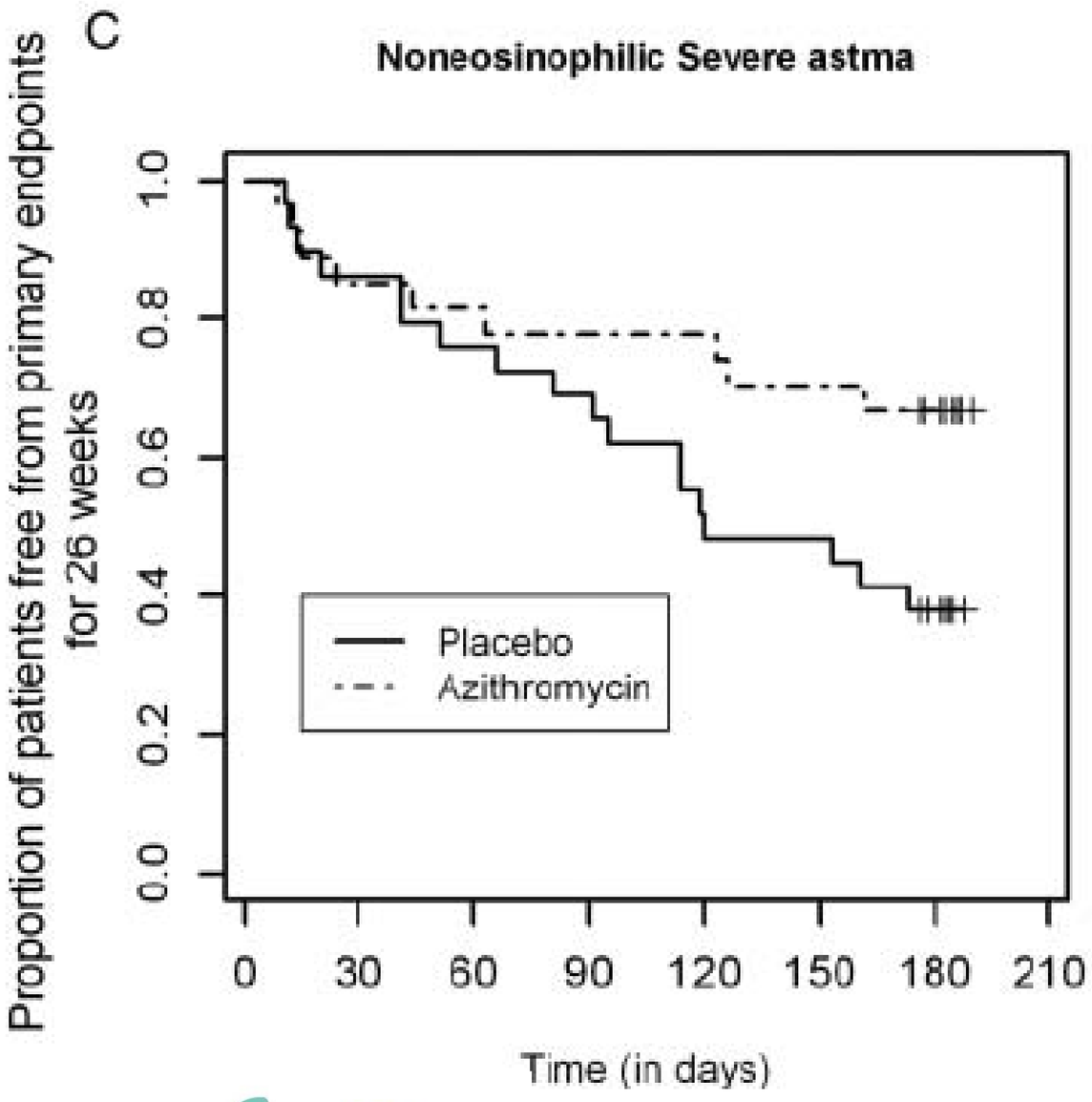
AZ Sint-Vincentius DEINZE

Brusselle et al, Thorax 2013 (AZISAST)

- 109 patiënten
- Bij non-eosinofiel ernstig astma met frequente exacerbaties
- Primaire eindpunten:
  - Acute exacerbaties
  - Lage respiratoire luchtwegeninfecties

MARIA MIDDELARES

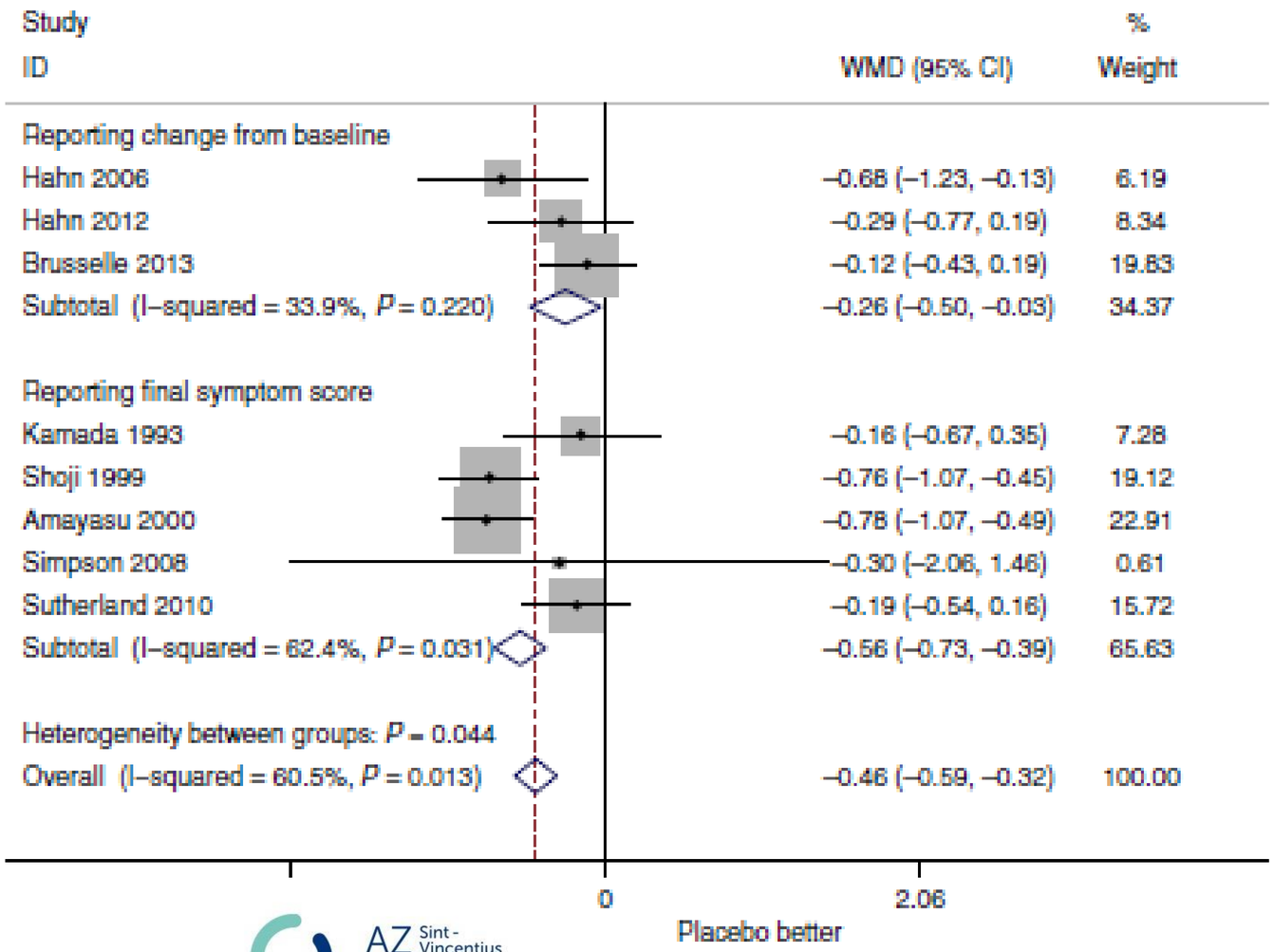
AZ Sint-Vincentius DEINZE



MARIA MIDDELARES

AZ Sint-Vincentius DEINZE

Reiter et al, meta-analyse:

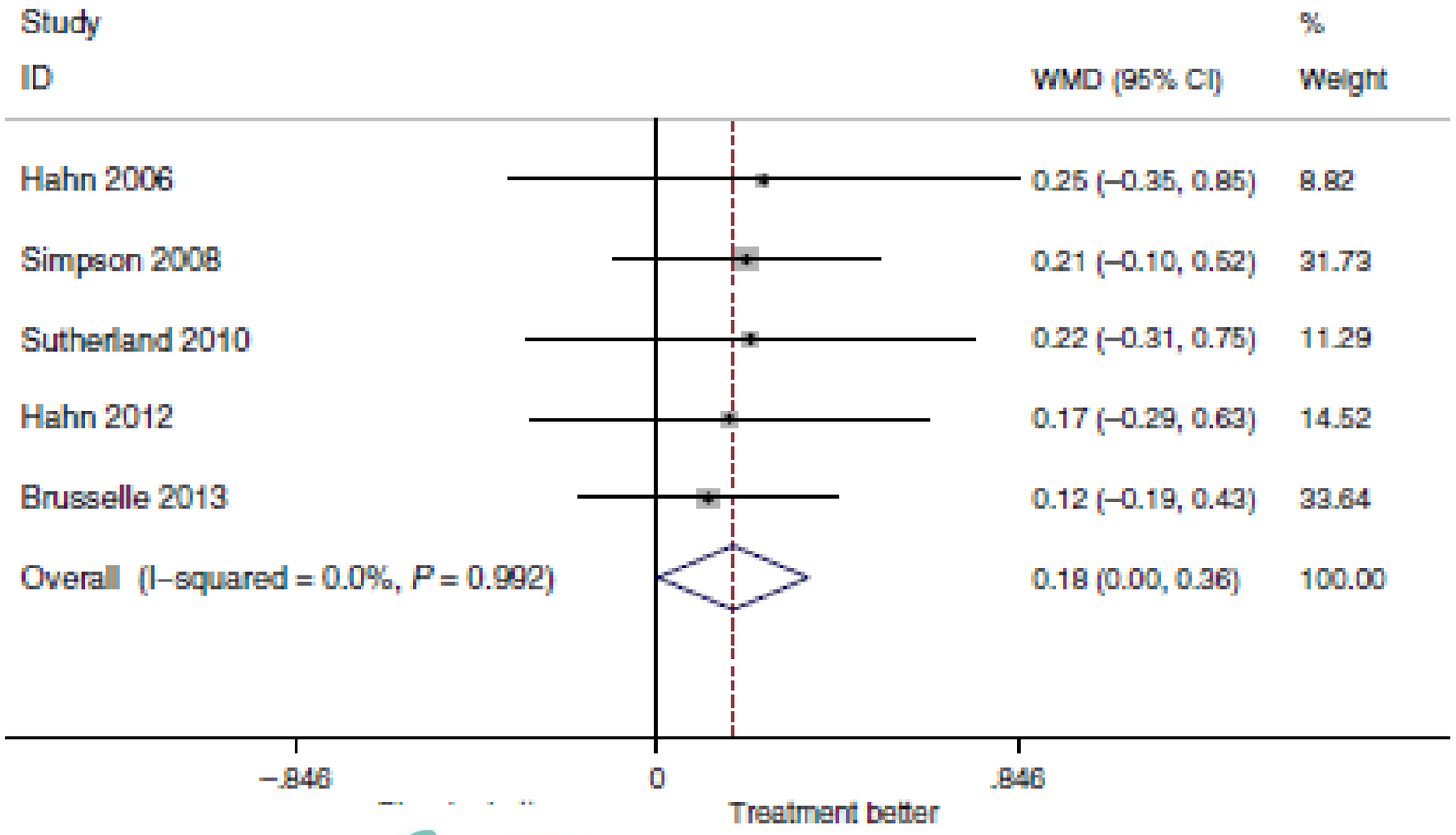


MARIA MIDDELARES

AZ Sint-Vincentius DEINZE

symptomen

Reiter et al, meta-analyse:



MARIA MIDDELARES

AZ Sint-Vincentius DEINZE

ffect op QOL

Besluit: toepassingen:

- Neutrofiele, chronische luchtweginfecties met bewezen effectiviteit:
  - CF (zeker wanneer chronische inflammatie met P. aeruginosa)
  - Non-CF bronchiëctasieën met frequente exacerbaties
  - COPD met frequente exacerbaties - niet-rokers
  - Diffuse panbronchiolitis
  - Bronchiolitis obliterans syndroom na (long)transplantatie (neutrofiele groep)
  - Non-eosinofiel ernstig astma met frequente exacerbaties

MARIA MIDDELARES

AZ Sint-Vincentius DEINZE

Praktische richtlijnen: korte termijn voorschrift

- Dosis: Azithromycine
- (afhankelijk van welke infectie je wenst te behandelen maar meestal, voor bijvoorbeeld atypische infecties)
  - 500 mg, 1x/dag gedurende 3 dagen
  - Of
  - 500 mg 1e dag, nadien 250 mg 1x/dag gedurende 5 dagen
  - Dosis dient niet te worden aangepast aan de nierfunctie

(bij Clarithromycine: dosis halveren als klaring < 30 ml/min)

MARIA MIDDELARES

AZ Sint-Vincentius DEINZE

Praktische richtlijnen: lange termijn voorschrift

- ECG te nemen
- Medicatie nakijken (QT-verlengende medicatie?)
- Leverfunctietesten controleren, wanneer?
- COPD: Roker of niet?
- Sluit infectie met mycobacterium uit (MAC, TBC)
- Attest pneumoloog

- Dosis: Azithromycine
  - 1e week 250 mg/dag
  - Vanaf 2e week 250 mg, 3x/week
  - Dosis dient niet te worden aangepast aan de nierfunctie
  - (bij Clarithromycine: dosis halveren als klaring < 30 ml/min)

MARIA MIDDELARES

AZ Sint-Vincentius DEINZE

Bedankt!

MARIA MIDDELARES

AZ Sint-Vincentius DEINZE