

18. Bischoff A, Hudelson P. Access to healthcare interpreter services: where are we and where do we need to go? *Int J Environ Res Public Health* 2010;7:2838-44.
19. Diamond LC, Schenker Y, Curry L et al. Getting by: underuse of interpreters by resident physicians. *J Gen Intern Med* 2009;24:256-62.
20. MedCom. <http://www.medcom.dk/default.asp?id=111348> (13. mar 2012).
21. Sprogproblemer mellem sundhedspersonalet og fremmedsprogede patienter. København: Sundhedsstyrelsen, 2007.
22. Bischoff E, Denhaerynck K. What do language barriers cost? An exploratory study among asylum seekers in Switzerland. *BMC Health Serv Res* 2010;10:248-54.
23. Karliner LS, Jacobs EA, Chen AH et al. Do professional interpreters improve clinical care for patients with limited English proficiency? *Health Serv Res* 2007;42:727-54.
24. Hampers LC, McNulty JE. Professional interpreters and bilingual physicians in a pediatric emergency department: effect on resource utilization. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:1108-13.
25. Jacobs EA, Shepard DS, Suaya JA et al. Overcoming language barriers in health care: costs and benefits of interpreter services. *Am J Public Health* 2004;94:866-9.
26. Lee LJ, Batal HA, Maselli JH et al. Effect of Spanish interpretation method on patient satisfaction in an urban walk-in clinic. *J Gen Intern Med* 2002;17:641-5.
27. Sundhedsstyrelsens Enhed for Tilsyn. Sprogproblemer mellem sundhedspersonalet og fremmedsprogede patienter. København: Sundhedsstyrelsen, 2007.
28. Bernstein J, Bernstein E, Dave A et al. Trained medical interpreters in the emergency department: effects on services, subsequent charges, and follow-up. *J Immigr Health* 2002;4:171-6.
29. Flores G, Laws B, Mayo SJ et al. Errors in medical interpretation and their potential clinical consequences in pediatric encounters. *Pediatrics* 2003;111:6-14.
30. Jacobsen B. *Tolkning i sundhedsvæsenet – status og forslag til forbedringer*. Aarhus: Aarhus Universitet, 2011.

## Sparsom effekt af langtidsbehandling med makrolider ved kronisk obstruktiv lungesygdom

Maria Jersild Jespersen<sup>1</sup>, Lone H. Mygind<sup>2</sup>, Jørgen Vestbo<sup>3,4</sup> & Jesper Sonne<sup>1</sup>

### STATUSARTIKEL

1) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital

2) Infektionsmedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital,

Aalborg Sygehus

3) Lungemedicinsk Afdeling J, Odense Universitetshospital

4) Klinisk Institut, Syddansk Universitet

På verdensplan er kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) den femtehyppigste dødsårsag, og WHO forudser, at dette tal vil stige, således at KOL forventes at blive den fjerdehyppigste dødsårsag i 2030 [1]. Akutte eksacerbationer øger faldet i lungekapaciteten ud over den akutte periode og forringer livskvaliteten hos patienterne [2]. Den vigtigste risikofaktor for udvikling af sygdommen er tobaksrygning.

Formålet med denne artikel er vha. en litteraturregennemgang at undersøge, hvorvidt langtidsbehandling med makrolider har en gavnlig effekt hos patienter med KOL. Baggrunden er, at makrolider i dag anvendes i stigende omfang af lungemedicinske afdelinger som periodevis behandling, og det er uvist, om der er evidens for dette. Frem til januar 2012 har vi på PubMed søgt efter studier, hvor man belyser effekten af langtidsbehandling med antibiotika af makrolidtypen hos denne patientgruppe.

### KRONISK OBSTRUKTIV LUNGESYGDOM

KOL er en inflammatorisk sygdom, som overvejende er medieret af neutrofile granulocytter og makrofager. Den inflammatoriske proces forværres i forbindelse med infektion, både viral og bakteriel, og især efter virale infektioner er eosinofile granulocytter til stede i luftvejene. Bakteriel kolonisering i de nedre luftveje er endvidere associeret med øget luftvejsinflammation og forekomst af eksacerbationer [1].

Behandlingen af KOL består primært af rygestop, fysisk aktivitet og medicinsk behandling i form af

langtidsvirkende bronkodilatorer og inhalationssteroid, som medvirker til at reducere antallet af eksacerbationer.

KOL-eksacerbationer influerer negativt på helbredsstatus, sygdomsprogression og mortalitet, og det er derfor et vigtigt mål for behandlingen, at antallet af eksacerbationer nedsættes. I Danmark findes der ca. 400.000 patienter med KOL, hvoraf de 40.000-60.000 har KOL i svær eller meget svær grad [3]. I Danmark indlægges der årligt ca. 23.000 personer med diagnosen KOL i eksacerbation [4].

### MAKROLIDER

Makrolider (azithromycin, clarithromycin, erythromycin og roxithromycin) er antibiotika, som både har antibakterielle og antiinflammatoriske egenskaber [5]. Ifølge den nationale rekommandationsliste er roxithromycin eller clarithromycin i Danmark anbefalet ved valg af makrolidantibiotika til behandling af atypisk pneumoni. Azithromycin er rekommanderet med forbehold og ikke primært til behandling af luftvejsinfektioner [6]. Det antibakterielle spektrum omfatter alle grampositive kokker (*Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae* og *Staphylococcus aureus*) og gramnegative diplokokker (*Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*), samt *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* og *C. trachomatis* o.a. [7].

Makrolider bliver anvendt som regelmæssig behandling i øget omfang ved andre kronisk inflammatoriske lungesygdomme, som f.eks. cystisk fibrose,



TABEL 1

Oversigt over de inkluderede studier.

| Studie                             | Design   | Varighed                               | Antal deltagere                             | Regimer  |
|------------------------------------|--|--|---|--|
| <i>Seemungal et al</i> , 2008 [11] | Dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret                  | 12 mdr.                                | Makrolid: 44<br>Placebo: 46                 | Erythromycin 250 mg dagligt eller placebo  |
| <i>Albert et al</i> , 2011 [10]    | Randomiseret, prospektivt, parallelle grupper, placebokontrolleret | 12 mdr.                                | Azithromycin: 495<br>Placebo: 502           | Azithromycin 250 mg dagligt eller placebo  |
| <i>Blasi</i> , 2009                | Multicenter, randomiseret<br>Ingen placebogruppe<br>Ublindet       | 6 mdr.s behandling<br>6 mdr.s followup | Azithromycin: 8<br><i>Standard care</i> : 5 | Standardbehandling (subkutant) eller standardbehandling + azithromycin 500 mg dagligt i 3 dage |
| <i>Suzuki et al</i> , 2001 [13]    | Prospektiv, randomiseret, placebokontrolleret, ublindet            | 1 md.s behandling<br>12 mdr.s followup | Erythromycin: 55<br>Placebo: 54             | Erythromycin 200-400 mg dagligt<br>Riboflavin 10 mg dagligt                                    |
| <i>Banerjee</i> , 2001             | Prospektivt, dobbeltblindet, placebokontrolleret                   | 3 mdr.                                 | Clarithromycin: 26<br>Placebo: 34           | Clarithromycin 500 mg dagligt<br>Placebo   |
| <i>He et al</i> , 2010 [15]        | Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret                  | 6 mdr.                                 | Erythromycin: 15<br>Placebo: 16             | Erythromycin 125 mg 3 × dagligt<br>Placebo   |
| <i>Pomares et al</i> , 2011 [16]   | Prospektivt interventionsstudie, med historisk kontrol             | 12 mdr.                                | Azithromycin: 20                            | Azithromycin 500 mg 3 × ugentligt  |
| <i>Mygind et al</i> , 2010 [17]    | Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret                  | 36 mdr.                                | Azithromycin: 287<br>Placebo: 288           | Azithromycin 500 mg 3 × månedligt  |

hvor man har set en forbedring i forceret eksspiration i første sekund (FEV1) på 3,6-6,2% samt et fald i antallet af eksacerbationer og forbruget af øvrige antibiotika [5, 8]. Det er derfor interessant, om man kan ekstrapolere denne viden til andre kroniske inflammatoriske luftvejssygdomme som f.eks. KOL.

#### Makroliders rolle ved kronisk obstruktiv lungesygdom i stabil fase

Ved søgningen fandt vi syv randomiserede, kliniske studier, hvor man havde undersøgt effekten af langtidsbehandling med makrolider hos patienter med KOL (Tabel 1). Seks af studierne var placebokontrollerede. Studierne blev fundet ved søgning på PubMed og ved gennemgang af de fundne artiklers bibliografier. Ud over de beskrevne studier foreligger der et Cochranereview fra 2009, hvor man har undersøgt effekten af profylaktisk antibiotikabehandling (fortrinsvis med tetracykliner) ved kronisk bronkitis. Det blev konkluderet, at der var en lille, men statistisk signifikant effekt i form af reduktion af antallet af dage med eksacerbationer. Man fandt ikke, at profylaktiske antibiotika har en plads i standardbehandlingen pga. risikoen for resistensudvikling og risikoen for bivirkninger [9]. Alle de inkluderede studier er udført før 1970, og resultaterne anses ikke for at være ekstrapolerbare til i dag, da behandlingen af KOL har ændret sig betydeligt siden.

I et nyligt publiceret, blindet multicenterstudie fra august 2011 blev 1.142 patienter randomiseret til enten 250 mg azithromycin eller placebo dagligt i et

år i tillæg til deres vanlige behandling [10]. Her fandt man signifikant forskel i antallet af eksacerbationer på hhv. 1,48 pr. patientår i interventionsgruppen i forhold til 1,83 i placebogruppen ( $p < 0,01$ ). Endvidere var mediantiden til første eksacerbation i interventionsgruppen på 266 dage vs. 174 dage i placebogruppen ( $p < 0,001$ ). Til gengæld var forekomsten af hørenedsættelser hyppigere i azithromyngruppen end i placebogruppen (25% vs. 20%,  $p = 0,04$ ), det samme gjaldt forekomsten af makrolidresistente bakterier (81% vs. 41%,  $p < 0,001$ ). Som sekundært endepunkt havde man set på selvopfattet funktion målt på St. Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ). Her sås gennemsnitligt et større fald i score på SGRQ efter et års behandling i interventionsgruppen end i placebogruppen (2,8 vs. 0,6); et fald, der dog ikke oversteg den fastsatte klinisk signifikante grænse på fire point. Numerisk var der imidlertid flere personer i azithromyngruppen, som havde et fald på  $> 4$  point, end i placebogruppen. Et lignende resultat har man fundet i et dobbeltblindet studie fra 2008, hvor 109 patienter blev randomiseret til enten 250 mg erythromycin eller placebo dagligt i et år [11]. Her fandt man 81 eksacerbationer i interventionsgruppen vs. 125 i placebogruppen. Her så man også på forekomsten af inflammationsmarkører i ekspektoratet, men fandt ingen forskel mellem de to grupper.

I et randomiseret, ublindet, multicenterstudie fra 2009 havde man rekrutteret 22 trakeostomipatienter med svær KOL til behandling med 500 mg azithromycin eller placebo tre dage om ugen i seks måneder i

tillæg til deres vanlige behandling [12]. Her fandt man også signifikant forskel i antallet af eksacerbationer (2 vs. 12,  $p < 0,0001$ ) til fordel for azithromycin-gruppen.

I et andet ublindt studie så man på effekten af erythromycin (200-400 mg pr. dag) vs. inaktiv behandling i form af 10 mg riboflavin pr. dag i en måned hos 109 patienter med KOL [13]. Herefter blev patienterne observeret i 12 måneder, og antallet af almindelige forkølelser blev registreret. Baggrunden var, at forkølelser ofte går forud for en eksacerbation. Her fandt man signifikant færre forkølelser (67 vs. 245,  $p = 0,0002$ ) i interventionsgruppen. Det samme gjaldt antallet af eksacerbationer (14 vs. 64,  $p < 0,0001$ ).

Fra 2004 foreligger der et prospektivt, dobbeltblindt studie, som blev udført med en population bestående af 67 patienter, som blev randomiseret til enten clarithromycin 500 mg pr. dag eller placebo i tre måneder [14]. I studiet var det primære endepunkt helbredsstatus vurderet ud fra SGQR, og de sekundære endepunkter var hhv. sputumbakteriologi og eksacerbationsrate. Der blev ikke påvist nogen forskel mellem grupperne.

I et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie fra 2010 indgik der 36 patienter til seks måneders behandling med enten 125 mg erythromycin tre gange dagligt eller placebo [15]. De primære endepunkter var antallet af eksacerbationer samt antallet af neutrofile granulocytter i ekspektoret. I gruppen, som fik erythromycin, var der pr. patient/seksmånedersfollowup gennemsnitligt 0,61 mod 1,11 eksacerbationer i placebogruppen.

Fra 2011 foreligger der et prospektivt interventionsstudie med historisk kontrol, hvor man beskriver effekten af behandling med 500 mg azithromycin tre gange ugentligt i 12 måneder hos 20 patienter med svær KOL og minimum fire eksacerbationer pr. år [16]. Effektmålene var antal eksacerbationer, antal

hospitaliseringer og varighed af hospitaliseringerne. Som kontrol anvendte man disse parametre, som var målt hos studiepopulationen i året op til interventionsstart. I det år, hvor patienterne var i behandling, sås et totalt fald i antallet af eksacerbationer på 58,9% (fra 136 til 57). En patient udgik pga. gastrointestinale bivirkninger, ellers var behandlingen vellykket.

I et endnu ikke publiceret, placebokontrolleret studie fra 2010 randomiserede man 575 patienter, hvoraf de 287 fik 500 mg azithromycin dagligt i tre dage hver måned over en periode på tre år [17]. Som primært endepunkt var fald i FEV1, og som sekundært endepunkt var antal dage med eksacerbationer, mortalitet, funktionsniveau (SGRQ) og forekomst af bivirkninger. På primære endepunktet fandt man ikke signifikant forskel imellem grupperne. Der var signifikant færre dage med akutte eksacerbationer hos patienterne i interventionsgruppen (93 vs. 111 dage,  $p = 0,04$ ). Der var ingen forskel i livskvalitet eller mortalitet imellem de to grupper, men til gengæld var der øget forekomst af gastrointestinale bivirkninger i interventionsgruppen.

## DISKUSSION

Der blev fundet seks randomiserede kliniske studier og et prospektivt interventionsstudie, hvor man vurderede effekten af langtidsbehandling med et makrolid hos patienter med KOL. Alle de inkluderede patienter havde moderat til svær KOL. Der var divergerende effektmål, men i fem ud af de syv studier havde man opgjort antallet af eksacerbationer. Endvidere havde man i fire studier evalueret tiden til første eksacerbation. I fire studier havde man helbredsstatus som enten primært eller sekundært effektmål.

Der var stor spredning i antallet af deltagere i studierne. Det gennemsnitlige deltagerantal lå på 246 deltagere (spændvidde: 20-1.142). Dette relativt høje gennemsnit er dog delvist betinget af et enkelt studie med 1.142 deltagere. Det relativt lave deltagerantal i størstedelen af studierne kan vanskeliggøre tolkningen af de konklusioner, som drages.

I studierne har man valgt forskellige makrolider. I fire af studierne anvendte man azithromycin, i tre erythromycin og i to clarithromycin. Roxithromycin er ikke undersøgt. Behandlingsregimerne var også divergerende, både hvad angår doseringsinterval og varighed af interventionsperiode: I størstedelen havde man daglige doseringer, i to studier havde man tre doseringer om ugen, og i et havde man tre doseringer om måneden. Interventionsvarigheden var i gennemsnit på 10,8 måneder (spændvidde: 1-36).

I størstedelen af studierne fandt man signifikant færre eksacerbationer i interventionsgruppen end i placebogruppen, og varigheden til første eksacerba-



## FAKTABOKS

I Danmark findes der ca. 400.000 patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), og der indlægges årligt ca. 23.000 patienter med diagnosen KOL i eksacerbation.

Akutte eksacerbationer øger faldet i lungekapaciteten ud over den akutte periode.

Makrolider er antibiotika med både antibakterielle og antiinflammatoriske egenskaber og anvendes regelmæssigt ved andre kroniske inflammatoriske lungesygdomme (f.eks. cystisk fibrose). De anvendes også i stigende omfang som periodevis behandling af patienter med KOL.

Evidensen ved periodevis behandling hos patienter med KOL er sparsom. De foreliggende studier giver ikke entydige resultater.

På det foreliggende er der ikke belæg for en generel rekommandation af langtidsbehandling/intermitterende behandling af patienter med KOL med makrolider.



Røntgenbillede af lunger hos en patient med kronisk obstruktiv lungesygdom. Foto: Colourbox.

tion var også længere i interventionsgruppen end i placebogruppen. Det er uklart, om effekten skyldes makroliders antibakterielle eller antiinflammatoriske effekt. Der er nye makrolider under udvikling, hvor disse to egenskaber søges adskilt.

I de fire studier, hvor man havde registreret selvopfattet funktionsniveau målt på SGRQ blev der ikke påvist signifikant forskel imellem interventionsgrupperne og placebogrupperne.

Der er kun beskrevet få bivirkninger i studierne. De hyppigst forekommende er gastrointestinale gener (diare, mavesmerter etc.). I studiet af *Albert et al* er beskrevet en øget, men ikke signifikant forekomst af hørenedsættelse [10]. Hørenedsættelse og tinnitus er kendt som sjældne bivirkninger af behandling med azithromycin. Hos en del af patienterne var høretabet reversibelt. Denne tendens foreslås forklaret ved en overestimering af incidensen af hørenedsættelser pga. for stringente kriterier. Vurdering af hørelse var ikke rutine i de øvrige studier. Risikoen for høretab, såfremt denne reelt er forhøjet, må anses for at være en væsentlig faktor i behandlingsovervejelserne. Det samme gælder den øgede forekomst af makrolidresistente bakterier.

Det kan konkluderes, at der er sparsom evidens på området. I hovedparten af de foreliggende studier har man inkluderet få deltagere, interventionsperioden var relativt kort, og patienterne havde KOL i moderat til svær grad. Resultaterne indikerer imidlertid, at langtidsbehandling med lavdosismakrolid hos patienter med KOL kan have en gavnlig effekt på antal-

let af eksacerbationer og på varigheden imellem de enkelte eksacerbationer. I tidligere undersøgelser har man påvist, at antallet af eksacerbationer påvirker patienternes selvopfattede livskvalitet, idet flere eksacerbationer giver forringelse af livskvaliteten. Dette kunne dog ikke entydigt bekræftes i de refererede interventionsstudier. Endvidere er der set en øget forekomst af makrolidresistente bakterier, hvilket potentielt kan påvirke det generelle resistensmønster i negativ retning. På det foreliggende synes der ikke at være tilstrækkeligt belæg for en generel rekommandation af langtidsbehandling/intermitterende behandling med makrolidantibiotika til patienter med KOL. Det må dog overvejes, om denne behandling kunne være indiceret til udvalgte patienter, først og fremmest dem med hyppige eksacerbationer. Større, prospektive, randomiserede studier, som indbefatter patienter med forskellige grader af KOL, og hvor man i højere grad karakteriserer eksacerbationerne inden inklusion, hvad angår tegn på tilstedeværelse af bakteriel infektion, ville kunne bidrage til yderligere belysning af området.

**KORRESPONDANCE:** Maria Jersild Jespersen, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, Bispebjerg Bakke 23, 2400 København NV. E-mail: mjes0033@bbh.regionh.dk

**ANTAGET:** 3. juli 2012

**FØRST PÅ NETTET:** 3. september 2012

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

#### LITTERATUR

1. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach. Geneva: WHO, 2007.
2. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-52.
3. Løkke A, Fabricius PG, Vestbo J et al. Forekomst af kronisk obstruktiv lungesygdom i København. *Ugeskr Læger* 2007;169:3956-60.
4. Indikatorgruppen for kronisk obstruktiv lungesygdom. Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), 2011. [www.nip.dk](http://www.nip.dk) (17. jun 2012).
5. Saiman L. The use of macrolide antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:515-23.
6. Makrolider (J01FA). [www.irf.dk](http://www.irf.dk) (7. feb 2012).
7. Makrolider. <http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/185000> (16. nov 2011).
8. Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A et al. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(12):CD002203.
9. Staykova T, Black P, Chacko E et al. Prophylactic antibiotic therapy for chronic bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD004105.
10. Albert RK, Connett J, Bailey WC et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.
11. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR et al. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1139-47.
12. Blasi F, Bonardi D, Aliberti S et al. Long-term azithromycin use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and tracheostomy. *Pulm Pharmacol Ther* 2010;23:200-7.
13. Suzuki T, Yanai M, Yamaya M et al. Erythromycin and common cold in COPD. *Chest* 2001;120:730-3.
14. Banerjee D, Honeybourne D, Khair OA. The effect of oral clarithromycin on bronchial airway inflammation in moderate-to-severe stable COPD: a randomized controlled trial. *Treat Respir Med* 2004;3:59-65.
15. He ZY, Ou LM, Zhang JQ et al. Effect of 6 months of erythromycin treatment on inflammatory cells in induced sputum and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2010;80:445-52.
16. Pomares X, Monton C, Espasa M et al. Long-term azithromycin therapy in patients with severe COPD and repeated exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:449-56.
17. Mygind LH, Pedersen C, Vestbo J et al. A randomized, placebo-controlled 3 years study of prophylactic azithromycin in 575 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Resp J* 2010;36(suppl 54):S1018.