

Combinatietherapie van salmeterol en fluticason bij COPD

Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449-56.

Duiding: J. Buffels

SAMENVATTING

Klinische vraag

Is de combinatie van een langwerkende β_2 -agonist (salmeterol) en een inhalatiecorticosteroid (fluticason) beter dan beide geneesmiddelen in monotherapie in de behandeling van patiënten met COPD?

Achtergrond

Verschillende studies hebben aangetoond dat na drie tot vier maanden gebruik van langwerkende β_2 -agonisten de mate van luchtwegobstructie, de symptomen en de gezondheidstoestand van COPD-patiënten verbeteren. Inhalatiecorticosteroiden zouden de éénsecondewaarde (FEV₁ of ESW) verhogen, het aantal exacerbaties verminderen en de afname van de gezondheidstoestand vertragen. Het effect op lange termijn van een combinatietherapie werd nog niet onderzocht.

Bestudeerde populatie

Uit 196 poliklinieken werden COPD-patiënten gerekruteerd die beantwoordden aan de volgende inclusiecriteria: voorspelde FEV₁ van 25-70% vóór bronchodilatatie met een stijging van <10% na bronchodilatatie, Tiffenau-index <70% vóór bronchodilatatie, voorgeschiedenis van roken (≥ 10 pakjaren) en herhaaldelijke COPD-opstoten waarvoor antibiotica en orale corticosteroiden noodzakelijk waren (minstens één per jaar in de afgelopen drie jaar en minstens één in het jaar vóór aanvang van de studie). Exclusiecriteria waren: andere respiratoire aandoeningen, zuurstoftherapie, gebruik van systemische corticosteroiden, hoge dosissen inhalatiecorticosteroiden en antibiotica vier weken vóór aanvang van de studie. Uiteindelijk werden 1 465 COPD-patiënten van gemiddeld 63 jaar (ongeveer 73% man) in de studie opgenomen. Hun gemiddelde voorspelde FEV₁ bedroeg 44,2% (SD 13,7) tot 45,0% (SD 13,6). Er waren geen significante verschillen in basiskarakteristieken tussen de verschillende groepen.

Onderzoekopzet

De studie begon met een inloophase van twee weken waarin het gebruik van langwerkende β_2 -agonisten en inhalatiecorticosteroiden gestopt werd. De deelnemers die gedurende deze periode klinisch stabiel bleven, werden dubbelblind gerandomiseerd over vier behandelgroepen: één groep werd behandeld met de combinatie van 50 μ g salmeterol en 500 μ g fluticason (n=358), één groep kreeg 50 μ g salmeterol (n=374),

één groep kreeg 500 μ g fluticason (n=372) en één groep kreeg placebo (n=361). De medicatie werd gedurende 52 weken tweemaal daags met een poederinhalator toegediend.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was de FEV₁ na minstens zes uur onthouding van bronchodilatoren en twaalf uur onthouding van studiemedicatie. Andere spirometrietests die men uitvoerde waren: ESW na bronchodilatatie en vitale capaciteit vóór en na bronchodilatatie. Daarnaast vergeleek men het optreden van acute exacerbaties, de algemene gezondheidstatus op de **St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)** en parameters die door de patiënt dagelijks opgetekend werden: ochtendpiekstroomwaarde, gebruik van noodmedicatie, nachtelijk ontwaken, symptomen zoals kortademigheid, hoest, hoeveelheid en kleur van het sputum.

Resultaten

Na 52 weken nam de FEV₁ vóór bronchodilatatie toe in de interventiegroepen en daalde in de placebogroep. De toename van de FEV₁ in de combinatiegroep was significant groter dan deze in de andere groepen (*zie tabel*). Na 52 weken was er een significante daling in het aantal exacerbaties in alle interventiegroepen vergeleken met de placebogroep, maar niet tussen de actieve behandelingen onderling. In de groep met combinatietherapie was er in vergelijking met de andere interventiegroepen significant meer verbetering van kortademigheid en reductie van noodmedicatie. Voor hoest, hoeveelheid en kleur van het sputum, SGRQ-score (salmeterolgroep) en nachtelijk ontwaken (fluticasongroep) was er geen significant verschil. Behalve voor orofaryngeale candidiasis (meer in de groepen die fluticason gebruikten) waren er geen verschillen in optreden van ongewenste effecten.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat de combinatie van salmeterol en fluticason te verkiezen is boven monotherapie met salmeterol en fluticason, omdat deze de longfunctie en symptomen beter onder controle houdt, zonder toename van het aantal nevenwerkingen.

Financiering

GlaxoSmithKline



Belangenvermenging

GlaxoSmithKline was betrokken bij de studieopzet, de verzameling en analyse van de gegevens en de

publicatie van het artikel. Twee auteurs zijn werknemer van GlaxoSmithKline en de zes andere ontvingen een studiebeurs van GlaxoSmithKline.

Tabel: FEV₁ vóór bronchodilatatie bij begin van de studie en na 52 weken.

	Placebo (n=361)	Salmeterol (n=372)	Fluticason (n=374)	Salmeterol + Fluticason (n=358)
FEV ₁ bij begin studie (SD)	1 266 (467)	1 245 (452)	1 260 (449)	1 308 (532)
FEV ₁ na 52 weken (SD) †	1 264 (11)	1 323 (11)	1 302 (11)	1 396 (11)
Verskil in FEV ₁ t.o.v. salmeterol + fluticason na 52 weken (95% BI)	-133 (-161 tot -105)	-73 (-101 tot -46)	-95 (-122 tot -67)	0

† Gecorrigeerd voor basiskarakteristieken

BESPREKING

Methode van de TRISTAN-studie

De waarde van langwerkende β_2 -agonisten ('long acting beta agonists' of LABA) in de behandeling van COPD is afdoende aangetoond¹. De precieze plaats van inhalatiesteroiden blijft tot op heden controversieel. De huidige richtlijnen adviseren het gebruik ervan bij patiënten met ernstig COPD (GOLD-stadium III, zie kader volgende blz.) die frequente exacerbaties vertonen². Er bestaan (vrij dure) combinatieproducten van beide klassen farmaca.

De TRISTAN-studie is een grote studie met een stevige methodologie: gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, in verschillende centra en van vrij lange duur. De inclusiecriteria voor de diagnose van COPD zijn correct en vergelijkbaar met andere studies. Een toename met maximaal 10% van het geforceerde expiratoire volume in één seconde (FEV₁) ten opzichte van de voorspelde waarde na toediening van β_2 -mimetica, sluit de overgrote meerderheid van astmapatiënten uit. Een reversibiliteitstest met corticosteroiden werd evenwel niet uitgevoerd. Men dient rekening te houden met het feit dat de studiepopulatie vóór de behandeling een gemiddelde FEV₁ had van ongeveer 45% van de voorspelde waarde, hetgeen overeenkomt met ernstig COPD (GOLD-stadium III). De effecten van de behandeling waren ook duidelijker in de groep met ernstig COPD, dan in de groep met matig ernstig en mild COPD. De besluiten uit de studie kunnen dus niet zomaar worden geëxtrapoleerd naar alle patiënten met COPD. Daarnaast was er een hoog percentage uitval (globaal 31%) en gebruikte men hoge dosissen fluticason (tweemaal 500 μ g per dag).

Effect op FEV₁?

De parameter met de beste correlatie voor de prognose ad vitam van patiënten met COPD is het verval van de FEV₁. De keuze van de FEV₁ als primair eindpunt voor deze studie is dan ook verantwoord, hoewel tegenstrijdig. Enerzijds definieert men COPD als een aandoening met weinig reversibele luchtwegobstructie, anderzijds hanteert men net deze parameter als

maat van succes voor de therapie, eerder dan de klinische uitkomstmaten. Tot op heden bleef stoppen met roken de enige therapeutische interventie die het natuurlijke verloop van COPD gunstig kon beïnvloeden. De systematische reviews³⁻⁵ over het effect van inhalatiesteroiden bij COPD toonden een gunstig effect op de FEV₁-waarde tijdens de eerste drie tot zes maanden van de therapie. Nochtans werd het verval van de longfunctie daarna niet meer door de medicatie beïnvloed. De meest recente systematische review⁴ vond een gunstig effect op de frequentie van de exacerbaties bij patiënten met ernstig COPD. Nevenwerkingen van langdurige inhalatie van corticosteroiden omvatten orofaryngeale candidiase en frequente ecchymosen. Eén grote RCT vond een verhoogde incidentie van osteopenie na inhalatietherapie met triamcinolon⁶.

De TRISTAN-studie is de eerste grootschalige RCT die aangeeft dat inhalatiesteroiden over een langere periode de achteruitgang van de FEV₁ kunnen vertragen bij patiënten met COPD. Dit is tegenstrijdig met de bevindingen van andere gelijkaardige trials^{6,7}. De combinatie van LABA met inhalatiecorticosteroiden verbeterde de FEV₁ na 52 weken significant meer dan behandeling met salmeterol of fluticason afzonderlijk. Verdere studies zijn nodig om dit resultaat te bevestigen en om te tonen of deze verschillen niet alleen statistisch significant, maar ook klinisch relevant zijn; met andere woorden of de toediening van deze combinatiepreparaten het verloop van ernstig COPD gunstig kunnen beïnvloeden.

Bewijs voor effect op symptoomcontrole?

Naast het effect op de prognose van COPD is ook de controle van symptomen en het effect op de globale levenskwaliteit van deze chronisch zieken van groot belang. Daarom zijn de secundaire eindpunten van de TRISTAN-studie zeker interessant. Wat was er voordien in dit verband aangetoond⁵? Bronchodilatoren vormen de hoeksteen in de symptomatische behandeling van stabiel COPD. Zowel anticholinergica als β_2 -

mimetica verbeteren aantoonbaar de klachten en de FEV₁ op korte termijn. Van beide klassen bestaan inmiddels kortwerkende (ongeveer vier uur) en langwerkende (meer dan twaalf uur) farmaca. We vonden geen systematische review van studies die de effecten van anticholinergica en β_2 -mimetica bij COPD vergelijken. De resultaten van verschillende RCT's hierover zijn niet consistent. Er bestaan weinig goede vergelijkende studies tussen kort- en langwerkende farmaca van dezelfde klasse. We kunnen veronderstellen dat voor de langwerkende producten in onderhoudsbehandeling de therapietrouw beter is. De werkzaamheid van LABA versus placebo is voldoende aangetoond¹. De eerste grote studie met tiotropium, een langwerkend anticholinergicum, toont een verminderde frequentie van exacerbaties en ziekenhuisopnames na één jaar⁸. De nevenwerkingen van geïnhaleerde bronchodilatoren zijn verwaarloosbaar in alle grote RCT's. De werkzaamheid van theofyllines op de FEV₁ is duidelijk aangetoond, maar het gebruik van deze farmaca wordt beperkt door de frequente nevenwerkingen.

Levenskwaliteit

In de TRISTAN-studie scoorde voor de klacht dyspnoe elke actieve behandeling (LABA, inhalatiecorti-

costeroïden, combinatie) beter dan placebo. Het combinatieproduct was daarbij significant beter dan elke component afzonderlijk. Dit is consistent met de gemiddelde stijging van de FEV₁ van 133 ml na 52 weken voor het combinatieproduct, waar de grens voor waarneembare beterschap bij COPD-patiënten geschat wordt op 112 ml⁹. Het combinatieproduct was echter niet beter dan salmeterol voor de symptoomscore 'hoest', en niet beter dan fluticason voor de symptoomscore 'nachtelijk ontwaken'. Elke actieve behandeling deed het aantal exacerbaties dalen en er werd daarin geen voordeel aangetoond voor het combinatieproduct.

De St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) is een complexe, maar algemeen aanvaarde schaal voor het meten van de levenskwaliteit bij patiënten met chronische aandoeningen van de luchtwegen. Een verbetering met vier punten wordt beschouwd als klinisch significant. De auteurs stellen terecht dat het combinatieproduct als enige therapie een verbetering meebracht van meer dan vier punten. Zij laten het echter na te vermelden dat met placebo een verbetering van meer dan twee punten werd bereikt. De klinische relevantie van de actieve behandeling op dit vlak kan dus in vraag worden gesteld.

GOLD-criteria			
Medicatie bij	GOLD-klasse	FEV ₁ (% voorspelde waarde)	Toevoegen aan de behandeling
Mild COPD	I	FEV ₁ >80% (en FEV ₁ /FVC<70%)	Kortwerkende bronchodilatator, wanneer nodig
Matig ernstig COPD	II (vroeger IIa)	50%<FEV ₁ <80% (en FEV ₁ /FVC<70%)	+ Langwerkende bronchodilatator
Ernstig COPD	III (vroeger IIb)	30%<FEV ₁ <50% (en FEV ₁ /FVC<70%)	+ Inhalatiesteroïden, indien herhaalde exacerbaties
Zeer ernstig COPD	IV (vroeger III)	FEV ₁ <30% (en FEV ₁ /FVC<70%)	+ Chronische O ₂ toediening, indien respiratoir falen

BESLUIT



Deze studie toont als eerste een mogelijke positieve invloed van een combinatie van een langwerkende β_2 -agonist met een inhalatiecorticosteroid op het ziektebeloop van patiënten met ernstig COPD (een FEV₁ van minder dan 50% van de voorspelde waarde). Verdere studies dienen dit nog te bevestigen. Het voordeel van de combinatietherapie op symptomen en levenskwaliteit van de patiënten is minder duidelijk. De internationale richtlijnen voor de medicamenteuze behandeling van stabiel COPD (GOLD) werden in 2003 na publicatie van deze studie aangepast en behouden de restrictie voor het voorschrijven van inhalatiesteroïden tot patiënten met ernstig COPD en frequente exacerbaties.

Literatuur

1. Appleton S, Smith B, Veale A, et al. Long-acting beta-2 adrenoceptor agonists in stable chronic obstructive airways disease. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
2. Pauwels RA, Buist AS, Ma P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), Executive Summary Update 2004: p.12 at www.goldcopd.com.
3. van Grunsven PM, van Schayck CP, Derenne JP, et al. Long term effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* 1999;54:7-14.

4. Alsaedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med* 2002;113:59-65.
5. Kerstjens H, Postma D, ten Hacken J. Chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Evidence* 2004;11:2003-30.
6. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:1902-9.
7. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-303.
8. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002;19:209-16.
9. Redelmeier DA, Goldstein RS, Min ST, Hyland RH. Spirometry and dyspnea in patients with COPD. When small differences mean little. *Chest* 1996;109:1163-8.

Ambulante behandeling van COPD-exacerbaties met oraal prednison

Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003;348:2618-25.

Duiding: K. Elinck



SAMENVATTING

Klinische vraag

Leidt het ambulante gebruik van orale corticosteroiden bij patiënten met een acute COPD-exacerbatie tot een daling van het aantal recidieven?

Achtergrond

In twee RCT's met gehospitaliseerde patiënten kwam men tot het besluit dat systemische corticosteroiden de kans op herval na een acute COPD-exacerbatie verminderen^{1,2}. In een recente Cochrane Review echter, concludeerde men dat verder onderzoek naar de juiste plaats van systemische corticosteroiden in de ambulante behandeling van acute COPD-exacerbaties nog nodig is³.

Bestudeerde populatie

In tien spoedgevallendiensten selecteerde men 202 patiënten met een acute exacerbatie van COPD. Minstens twee van de volgende criteria waren aanwezig: een recente toename van dyspnoe of van sputumvolume of sputumpurulentie. Alle geïncludeerde patiënten waren gediagnosticeerd met COPD of hadden gedurende minstens één jaar last van chronische dyspnoe of productieve hoest. Gemiddeld waren de deelnemers ongeveer 69 jaar oud (SD 11) en hadden ze ongeveer 50 pakjaren gerookt (SD 28). Er was bewezen irreversibele luchtwegobstructie, de gemiddelde FEV₁ op het moment van de exacerbatie bedroeg 38% (SD 14) van de voorspelde waarde en de gemiddelde Tiffenau-index was 50 (SD 12). In beide groepen gebruikte ruim 50% inhalatiecorticosteroiden. Patiënten met astma, atopie, radiologische tekenen van pneumonie of congestief hartfalen, sterk ontregelde diabetes, nier-, lever- of hartfalen of patiënten die de afgelopen dertig dagen systemische

corticosteroiden hadden gebruikt, werden geëxcludeerd.

Onderzoeksopzet

De 147 patiënten die bereid waren om deel te nemen aan deze dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde studie werden verdeeld over twee groepen: een groep (n=74) nam gedurende tien dagen éénmaal daags een capsule met 40 mg prednison, de andere groep (n=72) kreeg dezelfde capsules met placebo. Alle patiënten namen daarnaast gedurende tien dagen tweemaal daags per os 160 mg trimethoprim met 800 mg sulfamethoxazol (of tweemaal daags 100 mg doxycycline in geval van allergie) en gedurende dertig dagen viermaal daags 200 µg salbutamol met 60 µg ipratropiumbromide via inhalatie met voorzetskamer.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was een onaangekondigd bezoek bij de huisarts of terugkeer naar de spoedgevallendienst omwille van toenemende dyspnoe binnen de dertig dagen na randomisering. De secundaire uitkomsten waren de verandering van FEV₁ (na bronchodilatatie), van ernst van dyspnoe en van levenskwaliteit. Analyse van de resultaten gebeurde volgens intention-to-treat.

Resultaten

De primaire uitkomstmaat kon voor zeven patiënten niet worden geanalyseerd (drie patiënten waren uit de studie gestapt, één was uit het zicht verdwenen en drie werden gehospitaliseerd voor een andere pathologie). De compliantie bedroeg 92% in de placebo-groep en 96% in de prednison-groep. In de prednison-groep recidiveerde 27%, vergeleken met 43% in de