

Klinische vraag

Wat is het effect van inhalatiegeneesmiddelen in vergelijking met placebo bij volwassenen met stabiele COPD die deze geneesmiddelen chronisch gebruiken?

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

Wilt TJ, Niewoehner D, MacDonald R, Kane RL. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2007;147:639-53.

Noot vooraf: dit systematisch literatuuroverzicht gaat eveneens in op de evaluatie van respiratoire revalidatie en zuurstoftherapie. Deze topics bespreken we verder in "Het vervolg op..." blz 32.

Achtergrond

Meerdere recente publicaties hebben onze aandacht gevestigd op mogelijke complicaties met enkele behandelingen voor stabiele COPD. Hierbij gaat het vooral om de langwerkende β_2 -mimetica (LABA)^{1,2} en de inhalatiecorticosteroiden (ICS)^{3,4}. Deze geneesmiddelen blijven evenwel verder aanbevolen in de internationale richtlijnen (GOLD). Een nieuw systematisch literatuuroverzicht was dus zeer welkom.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, Cochrane Library.

Geselecteerde studies

- RCT's, gecontroleerde klinische studies, meta-analyses, reviews gepubliceerd sinds 2002
- evaluatie van: inhalatiegeneesmiddelen (β_2 -mimetica, anticholinergica, combinaties van beide, ICS, combinaties van ICS met LABA of met anticholinergica), longrevalidatie, ziektemanagement programma's, zuurstoftherapie
- minstens 50 personen per studiearm; studieduur van minstens drie maanden
- beperkt tot Engelstalige publicaties
- exclusie: studies die verschillende vormen van longrevalidatie evalueerden.

Bestudeerde populatie

- gebruikers van inhalatiemedicatie met een bevestigde diagnose van COPD, exacerbaties, respiratoire symptomen en een éénsecondewaarde (FEV₁) van minstens < 60% (meestal < 50%).

Uitkomstmeting

Klinische uitkomstmaten zoals vermeld in de oorspronkelijke studies: exacerbaties, gestandaardiseerde meting van de respiratoire gezondheidsstatus (St. George Respiratory Questionnaire SGRQ - Chronic Respiratory Disease Questionnaire CRDQ), hospitalisatie, overlijden.

Resultaten

- exacerbaties: winst versus placebo voor de verschillende geneesmiddelen uitgezonderd voor ipratropium; geen verschil in winst tussen de verschillende geneesmiddelen onderling, uitgezonderd voor tiotropium versus ipratropium in één enkele studie (zie tabel)
- respiratoire gezondheidsstatus (SGRQ-CRDQ): vermeld in 20 studies; geen klinisch relevante verbetering, uitgezonderd in 5 studies; tiotropium effectiever dan placebo in de secundaire analyses van twee studies
- hospitalisatie: weinig gerapporteerd; geen constante vermindering vastgesteld, geen definitieve vergelijkende conclusie mogelijk
- overlijden: primaire uitkomstmaat in één enkele studie; geen verschil voor de monotherapieën; gedaald risico met de combinatie LABA + ICS versus placebo of versus alleen ICS.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het gebruik van langwerkende inhalatiemedicatie, zuurstoftherapie en longrevalidatie winst opleveren voor volwassenen met hinderlijke respiratoire symptomen, voornamelijk dyspnoe en een FEV₁ < 60% van de voorspelde waarde.

Financiering: AHRQ, US Department of Health and Human Services, die geen enkele rol speelden bij de uitwerking van de studieopzet, het uitvoeren van de studie, de analyse van de resultaten en de beslissing tot publicatie.

Belangenvermenging: de tweede auteur ontving van verschillende farmaceutische firma's honoraria en betalingen voor 'consultancy'.

Tabel: Statistisch significante resultaten voor het effect van inhalatiemedicatie versus placebo of versus een ander inhalatiegeneesmiddel, op de uitkomstmaat 'minstens één exacerbatie minder', uitgedrukt in relatief risico met 95% betrouwbaarheidsinterval (95% BI) voor de gepoolde resultaten.

* één enkele studie

Actieve behandeling (aantal patiënten)	Vergelijkingproduct (aantal patiënten)	RR	95% BI
Tiotropium (2366)	Placebo (2196)	0,84	0,78 tot 0,90
LABA (5055)	Placebo (3624)	0,87	0,82 tot 0,93
ICS (1779)	Placebo (1778)	0,85	0,75 tot 0,96
Tiotropium (356)	Ipratropium (179)*	0,77	0,62 tot 0,95

Methodologische beschouwingen

De literatuurzoektocht gebeurde systematisch en gaat verder op een eerder onderzoek (2003)⁵. Alle RCT's (van vóór en na 2002) werden geïncludeerd in de verschillende meta-analyses. De auteurs evalueerden nauwkeurig de methodologische kwaliteit van de publicaties (concealment of allocation, blinding, analyse volgens intention to treat, duur van de follow-up, stopzetting van de behandeling en studieuitval, financieringsbron). Zij vermelden echter niet of ze bij inclusie in de meta-analyse ook rekening hielden met deze kwaliteitsscores. Zij voerden een heterogeniteitsanalyse uit (Chi² en I²-testen), gebruikten het random effects model en onderzochten of er sprake was van heterogeniteit (sensitiviteitsanalyse). Het is verbazingwekkend dat bij het systematisch zoeken naar chronische behandelingen voor stabiele COPD, theofyllines niet werden geëvalueerd. De auteurs vermelden dat alle studies (uitgezonderd zeven) werden gesponsord door de farmaceutische industrie.

De resultaten in perspectief

We moeten de resultaten van de verschillende studies voorzichtig interpreteren, vooral wat betreft de ongewenste effecten. Het aantal geïncludeerde patiënten dat nadien niet werd gerandomiseerd, bedraagt gemiddeld 23% (indien vermeld) en in 19% van de gevallen is dit omwille van ongewenste effecten. Het feit dat er geen verschil is in ongewenste effecten op het einde van de studie moeten we in dit perspectief interpreteren. Voor alle studies samen is er geen verschil in incidentie van ernstige ongewenste effecten tussen de monotherapie- of de combinatietherapiegroepen in vergelijking met placebo. De auteurs herinneren er echter aan dat er in de omvangrijke TORCH-studie^{3,4} in totaal méér ongewenste effecten voorkwamen in de tiotropium- en de ICS-groep maar niet in de LABA-groep versus placebo. Er was echter geen verschil in ernstige ongewenste effecten, waaronder mortaliteit bij LABA. Dit in tegenstelling tot wat Salpeter et al.¹ besloten in hun meta-analyse, namelijk een verhoogd risico van overlijden met β_2 -mimetica. De hier be-

sproken meta-analyse kan dit niet bevestigen. De auteurs van deze meta-analyse vermelden dat slechts drie heterogene studies (I²=74%) het risico van pneumonie met ICS onderzochten. In twee studies is een stijging van het risico vastgesteld (RR 1,55; 95% BI 1,33 tot 1,80).

Voor de praktijk

De langwerkende bronchodilatoren (LABA en tiotropium) en de inhalatiecorticosteroiden hebben hun effectiviteit aangetoond voor sommige groepen van COPD-patiënten. Het bewijs van effectiviteit beperkt zich tot patiënten met respiratoire symptomen (vooral dyspnoe en frequente exacerbaties) en een FEV₁ < 60%, in de meeste studies zelfs < 50%. Het nut om patiënten zonder deze karakteristieken te behandelen, is dus niet aangetoond. De literatuur levert geen bewijs van meerwaarde van één van deze drie geneesmiddelenklassen. LABA's hoeven niet noodzakelijk gecombineerd te worden met ICS voor deze indicatie⁶. De klinische verbetering van COPD-patiënten correleert niet strikt met de spirometrische resultaten van de behandeling; zich baseren op dergelijke resultaten kan dus tot verkeerde inzichten leiden wat betreft de reële winst bekomen met inhalatiemedicatie⁷. Verwijzend naar de respiratoire gezondheidsstatus zoals vermeld door de patiënt, tonen de studies, op enkele uitzonderingen, na geen klinisch relevante verbetering met inhalatiebehandeling. De effectiviteit op lange termijn van deze behandelingen is nog steeds een vraagteken. Voor het gebruik van inhalatiecorticosteroiden bij COPD beschikken we over gegevens op langere termijn en over een synthese van deze gegevens⁸. Ook al tonen de ICS na de eerste zes maanden behandeling een verbetering in FEV₁ in vergelijking met placebo, na zes tot zesentwintig maanden is er geen significant verschil in achteruitgang van de FEV₁. We weten nog niet of dit ook opgaat voor de bronchodilatoren. Herinneren we er ook aan dat andere behandelingen, met uitzondering van rookstop, op lange termijn geen verbetering van de respiratoire achteruitgang bewezen hebben.

● Besluit Minerva

Dit systematisch literatuuroverzicht bevestigt de beschikbare bewijzen waarop de huidige praktijkrichtlijnen gebaseerd zijn. Daarin wordt het gebruik van inhalatiecorticosteroiden, langwerkende β_2 -mimetica of tiotropium in bepaalde stadia van stabiele COPD aanbevolen. Dit literatuuroverzicht toont echter ook aan dat de bewezen winst zich beperkt tot symptomatische patiënten (dyspnoe, frequente exacerbaties) met een FEV₁ van minstens < 60% (meestal < 50%). De literatuur toont geen verschil aan in winst tussen tiotropium, langwerkende β_2 -mimetica of inhalatiecorticosteroiden die voor deze indicatie afzonderlijk gebruikt kunnen worden. De meerwaarde van het combineren van de geneesmiddelen ten opzichte van de monotherapie is gering of onbestaande.

1. Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: anticholinergics, but not β -agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med* 2006;21:1011-9.
2. Sturtewagen JP, Chevalier P. Anticholinergica eerste keuze bij COPD? *Minerva* 2007;6(3):38-40.
3. Sturtewagen JP. Combinatie van salmeterol en fluticasone: geen reductie van mortaliteit bij COPD. *Minerva* 2007;6(5):72-4.
4. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
5. Sin DD, McAlister FA, Man SF, Anthonissen NR. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *JAMA* 2003;290:2301-12.

6. Mayers I, Jacobs P, Marciniuk DD, Chuck A, Varney J. Long-acting β_2 -agonists (LABA) plus corticosteroids versus LABA alone for chronic obstructive pulmonary disease [Technology report no 83]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
7. Wilt TJ, Niewoehner D, Kim C, et al. Use of spirometry for case finding, diagnosis, and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Evid Rep Technol Assess* 2005;121:1-7.
8. Soriano JB, Sin DD, Zhang X, Camp PC, et al. A pooled analysis of FEV₁ decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo. *Chest*. 2007;131:682-9.