

Achtergrond

Acute COPD-exacerbaties leiden op lange termijn tot een daling van de longfunctie¹, de functionele capaciteitsgraad² en de levenskwaliteit en zijn geassocieerd met een verhoogd sterfterisico³. De ernst van de acute inflammatoire respons op een luchtweginfectie is afhankelijk van pathogene factoren en gastheerfactoren en deze respons doet de lokale en systemische ontsteking bij COPD-patiënten in mindere of meerdere mate toenemen⁴. Corticosteroiden reduceren de luchtwegontsteking⁵ en kunnen op die manier een positieve invloed hebben op het verdwijnen van de klachten.

Wat is het effect van oraal of parenteraal toegediende corticosteroiden voor de behandeling van een acute COPD-exacerbatie?

Samenvatting

Duiding

Karin Elinck, huisarts in Merelbeke

Referentie

Walters JA, Tan DJ, White CJ, et al. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 9.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Ceraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED en PsycINFO
- handmatig zoeken in tijdschriften en abstracts van congressen
- referentielijsten van gevonden publicaties
- ClinicalTrials.gov, WHO trials portal.

Geselecteerde studies

- RCT's die voor de behandeling van een acute COPD-exacerbatie systemische corticosteroiden vergeleken met placebo (N=16; n=1 787) of orale corticosteroiden met parenterale corticosteroiden (N=4; n=298); bijkomende behandelingen (bv. bronchodilatatie en antibiotica) waren gelijk verdeeld tussen de studie-armen
- exclusiecriteria: studies bij patiënten met acuut astma.

Bestudeerde populatie

- 2085 patiënten met COPD (volgens de definitie van GOLD 2013⁶) en een acute functionele verslechtering (toegenomen dyspnoe en/of sputumproductie, sputumpurulentie, hoest, wheezing, symptomen/diagnose van een acute luchtweginfectie)
- de gemiddelde leeftijd bedroeg 68 jaar, 82% mannen, gemiddelde ESW 40% van de voorspelde waarde; overwegend gehospitaliseerde patiënten (waarvan 2 studies op een afdeling intensieve zorgen bij patiënten die nood hadden aan ventilatie) en 3 studies in de eerste lijn.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - ~ therapiefalen, gedefinieerd als noodzaak om de medicamenteuze behandeling op te drijven of om tijdens een ambulante behandeling gehospitaliseerd of naar de spoedopname verwezen te worden
 - ~ herval, gedefinieerd als noodzaak om na het beëindigen van de studiemedicatie voor een COPD-exacerbatie opnieuw behandeld of gehospitaliseerd te worden
 - ~ mortaliteit
- secundaire uitkomstmaten: ongewenste effecten, arteriële bloedgaswaarden (PaO₂ en PaCO₂), symptoomscores, longfunctie, levenskwaliteit, functionele capaciteitsgraad, hospitalisatieduur, duur van geassisteerde ventilatie
- resultaten uitgedrukt in **gemiddeld verschil** (MD) of **gestandaardiseerd gemiddeld verschil** (SMD) voor continue en in OR voor dichotome variabelen.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
 - ~ minder therapiefalen met systemische corticosteroiden dan met placebo (OR 0,48; 95% BI van 0,35 tot 0,67; N=9 met I²=32%; n=917) na een mediane behandelingsduur van 14 dagen
 - ~ geen verschil in herval tussen systemische corticosteroiden en placebo (N=5 met I²=0%; n=582) tijdens een opvolgperiode van 1 tot 4 maanden na het beëindigen van de acute behandeling
 - ~ geen verschil in mortaliteit tussen systemische corticosteroiden en placebo (N=11 met I²=0%; n=1 319) binnen een periode van 30 dagen na de start van de acute behandeling
 - ~ geen statistisch significante verschillen tussen orale en parenterale corticosteroiden.
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ meer verbetering in ESW en in dyspnoe met systemische corticosteroiden dan met placebo binnen de 72 u na de start van de behandeling (resp. MD van 140 ml met 95% BI van 90 tot 200; N=7 met I²=0%; n=649 en SMD van 0,35 met 95% BI van 0,05 tot 0,64; N=3 met I²=31%; n=178)
 - ~ geen verschil in levenskwaliteit (N=1) en in functionele capaciteitsgraad (N=1) tussen systemische corticosteroiden en placebo
 - ~ minder lange hospitalisatieduur voor patiënten die systemische corticosteroiden versus placebo kregen (MD van -1,22 dagen met 95% BI van -2,26 tot -0,18; N=2 met I²=46%; n=296)
 - ~ meer kans op hyperglykemie met systemische corticosteroiden versus placebo (OR van 2,79 met 95% BI van 1,86 tot 4,19; N=6 met I²=24%; n=804) en met parenterale versus orale corticosteroiden (OR van 4,89 met 95% BI van 1,20 tot 19,94; N=1).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er evidentie van hoge kwaliteit bestaat die het gebruik van systemische orale of parenterale corticosteroiden onderbouwt bij acute exacerbaties van COPD. Ze reduceren de kans op therapiefalen en herval binnen de maand, verkorten het ziekenhuisverblijf van patiënten die geen geassisteerde ventilatie op intensieve zorgen nodig hebben en leiden tot een snellere verbetering van longfunctie en symptomen. Op het vlak van therapiefalen, herval en mortaliteit is er geen bewezen voordeel van een parenterale versus een orale behandeling met corticosteroiden. Er is een toename in ongewenste effecten met systemische corticosteroiden en die toename is groter met een parenterale dan met een orale behandeling.

Methodologische beschouwingen

De methodologische kwaliteit van deze systematische review is goed. De onderzoekers vertrokken van een duidelijke onderzoeksvraag. Er gebeurde een systematische literatuurzoektocht in verschillende gevalideerde databanken, aangevuld met een handmatige zoektocht om ongepubliceerde studies te traceren. Met een funnel plot kon men vaststellen dat de kans op publicatiebias klein was voor therapiefalen en mortaliteit. Twee onderzoekers selecteerden onafhankelijk van elkaar de studies op basis van vooraf bepaalde selectiecriteria. Voor de diagnose van COPD gebruikten ze de definitie van GOLD⁶. Sinds 2011 hanteert GOLD voor patiënten met COPD een nieuwe indeling in 4 groepen (ABCD) naargelang de klinische symptomen en/of het aantal exacerbaties. Bij de inclusie hield men echter geen rekening met de ernst van COPD en evenmin met de ernst van de acute exacerbatie. Twee auteurs gebruikten de 'Risk of bias' tool van de Cochrane Collaboration om de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies te bepalen. Het risico van bias in de toewijzing was onduidelijk in 6 studies en voor 10 studies was het onduidelijk of de toewijzing blind was gebeurd. Voor de vergelijking tussen systemische corticosteroiden en placebo was er slechts één studie die niet dubbelblind was uitgevoerd. Alleen klinisch homogene studies (gelijkaardige klinische vraag, onderzoekspopulatie, behandeling) werden gepoold met het fixed effects-model. Bij onverklaarde statistische heterogeniteit voerde men sensitiviteitsanalyses uit die de resultaten van het fixed effects-model vergeleken met het random effects-model of waarbij men rekening hield met het risico van bias of andere mogelijke confounders.

Interpretatie van de resultaten

Deze systematische review met meta-analyse toont aan dat na een acute exacerbatie van COPD de kans op therapiefalen ongeveer halveert door gedurende mediaan 14 dagen systemisch corticosteroiden (peroraal of pa-

renteraal) te gebruiken. De NNT zou 9 (95% BI van 7 tot 14) bedragen om één geval van therapiefalen tijdens de behandeling te voorkomen. Uit deze meta-analyse kunnen we echter de optimale behandelingsduur van systemische corticosteroiden niet afleiden. Een subgroepanalyse van de resultaten naargelang de ernst en/of het aantal exacerbaties kon niet worden uitgevoerd wegens het gebrek aan beschikbare gegevens. Een subgroepanalyse bij ambulante patiënten (N=2, n=167) kon wel de daling in therapiefalen (OR 0,37 met 95% BI van 0,19 tot 0,72) bevestigen. Eén van deze studies werd besproken in Minerva^{7,8}. We besloten dat een behandeling met corticosteroiden per os (prednison) de kans op herval binnen de maand verminderde, maar dat we deze vaststelling niet konden extrapoleren naar de huisartspraktijk omdat men in de studie patiënten includeerde die zich aanmeldde op een spoedgevallendienst. De 'ambulante' patiënten (n=slechts 27) van de andere studie⁹ werden gerekruteerd op basis van spirometriegegevens of via de spoeddienst.

Voor de andere primaire uitkomstmaten (herval na 1 tot 4 maanden follow-up en mortaliteit) kon men geen statistisch significante winst aantonen met systemische corticosteroiden versus placebo. Wat de secundaire uitkomstmaten betreft, vond men een klinisch relevante toename van de ESW op korte termijn¹⁰ en een klinisch niet-relevante afname van dyspnoe. Met systemische corticosteroiden was er in vergelijking met placebo een toename van hyperglykemie. Na een follow-up van 2 tot 26 weken vond men een NNH van 7 met 95% BI van 5 tot 12.

Referenties

1. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-52.
2. Donaldson GC, Wilkinson TMA, Hurst JR, et al. Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Med* 2005;171:446-52.
3. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925-31.
4. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:2355-65.
5. Wedzicha JA. Oral corticosteroids for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000;55(Suppl1):S23-7.
6. GOLD Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD. URL: <http://www.goldcopd.org>.
7. 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.
8. Elinck K. Ambulante behandeling van COPD-exacerbaties met oraal prednison. *Minerva* 2004; 3(9): 141-3.
9. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, et al. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(2 Pt 1):407-12.
10. Donohue JF. Minimal clinically important differences in COPD lung function. *COPD* 2005;2:111-24.
11. Elinck K, Vints A, Sibille Y, Gérard B. Aanbeveling voor een goed gebruik van antibiotica: Aanpak van acute exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk. *Huisarts Nu* 2009;38:311-28.
12. Chronisch obstructieve longziekte (COPD). *Duodecim Medical Publications*. Laatste update: 8.9.2010.
13. NHC-Standaard COPD (Derde herziening). NHC-Werkgroep Astma bij volwassenen en COPD. *Huisarts Wet* 2015;58:198-211.

Financiering van de studie University of Tasmania; Commonwealth Department of Health and Aged Care, Australia.

Belangenconflicten van de auteurs twee auteurs verklaren onderzoek verricht te hebben dat door verschillende farmaceutische firma's werd vergoed.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse toont aan dat systemische corticosteroiden (peroraal of parenteraal toegediend) in vergelijking met placebo therapiefalen voorkomen bij acute exacerbaties van COPD. Versus placebo zag men geen effect op herval en mortaliteit, maar wel een toename in hyperglykemie. Er was geen verschil in effect tussen oraal en parenteraal toegediende corticosteroiden.

Voor de praktijk

Zowel de aanbeveling van Domus Medica¹¹, de Finse Duodecimrichtlijn¹², als de GOLD-richtlijn⁶ bevelen het dagelijks gebruik aan van orale corticosteroiden (zoals 30 tot 40mg prednisolon) gedurende 7 tot 14 dagen bij een acute COPD-exacerbatie, a fortiori bij patiënten met een ESW<50%. De meest recente NHC-standaard¹³ stelt voor om alleen orale corticosteroiden (zoals 30 tot 40 mg prednisolon) gedurende 7 tot 14 dagen te gebruiken als het gaat om een ernstige exacerbatie (minstens 1 van de volgende criteria: toename van dyspnoe in rust, moeite met uitspreken volledige zin, niet plat kunnen liggen; ademhalingsfrequentie >30/min; hartslag >120/min; gebruik van hulpademhalingspijpen en saturatie ≤92%) als er na 30 minuten geen verbetering is met herhaald gebruik van inhalatie van salbutamol en ipratropium. De hier besproken meta-analyse toont aan dat systemische corticosteroiden (peroraal of parenteraal toegediend) in vergelijking met placebo therapiefalen voorkomen bij acute exacerbaties van COPD. Welke dosis, toedieningsvorm, behandelingsduur het meeste effect heeft en of er een verschil bestaat in doeltreffendheid naargelang de ernst van de COPD of de acute exacerbatie, kunnen we uit deze meta-analyse niet opmaken.