

Literatuur

1. Gilbody S, Whitty P, Grimshaw J, Thomas R. Educational and organizational interventions to improve the management of depression in primary care: a systematic review. *JAMA* 2003;289:3145-51.
2. Badamgarav E, Weingarten SR, Henning JM, et al. Effectiveness of disease management programs in depression: a systematic review. *Am J Psychiatry* 2003;160:2080-90.
3. Churchill R, Hunot V, Corney R, et al. A systematic review of controlled trials of the effectiveness and cost-effectiveness of brief psychological treatments for depression. *Health Technol Assess* 2001;5:1-173.
4. Laperche J, Chevalier P. Huisarts en verpleegkundige: partners in de opvolging van chronische patiënten? *Minerva* 2006;5(6):86.
5. De Cort P, Laekeman G. Apotheker en patiëntenzorg. *Minerva* 2007;6(1):1.

Combinatie van salmeterol en fluticason: geen reductie van mortaliteit bij COPD

Calverley PMA, 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.

Duiding: JP. Sturtewagen

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van een combinatietherapie met salmeterol en fluticason versus placebo of beide producten in monotherapie, op mortaliteit bij COPD-patiënten?

Achtergrond

Uit retrospectief onderzoek is gebleken dat bij COPD-patiënten de mortaliteit daalt door gebruik van inhalatiecorticosteroiden¹. Dit effect zou versterkt worden door de combinatie van inhalatiecorticosteroiden met langwerkende β_2 -mimetica².

Bestudeerde populatie

In 444 centra in 42 landen rekruteerde men 8 554 COPD-patiënten tussen 40 en 80 jaar, die rookten of hadden gerookt, met een voorgeschiedenis van minstens tien pakjaren. De diagnose van COPD was gesteld op basis van een $FEV_1/FVC < 0,70$, een pre-bronchodilatator $FEV_1 < 60\%$ van de voorspelde waarde en een toename van de $FEV_1 < 10\%$ dan voorspeld na inhalatie van salbutamol. Exclusiecriteria: astma of andere niet-COPD longaandoening, chronisch gebruik van orale corticosteroiden, gebruik van studiemedicatie in de afgelopen vier weken, recente exacerbatie waarvoor systemische corticosteroiden nodig waren. In de studie werden 6 184 patiënten van gemiddeld 65 jaar oud en een gemiddelde prebronchodilatator FEV_1 van 44% opgenomen. Meer dan de helft van de patiënten had in het jaar vóór inclusie inhalatiecorticosteroiden en/of langwerkende β_2 -mimetica gebruikt en 57% had een exacerbatie doorgemaakt.

Onderzoekopzet

In een multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd en placebogecontroleerd onderzoek werden de patiënten na een inlooperperiode van twee weken gedurende drie jaar verdeeld over vier behandelgroepen: placebo (n=1 524), salmeterol (n=1 521), fluticason (n=1 534)

of salmeterol + fluticason (n=1 533). Salmeterol 50 μ g en fluticason 500 μ g werden via een poederinhalator tweemaal daags toegediend. De patiënten werden om de twaalf weken teruggezien voor anamnese en klinisch onderzoek. Om de 24 weken werd een spirometrisch onderzoek uitgevoerd.

Uitkomstmeting

Primair eindpunt: tijd tot overlijden als gevolg van gelijk welke oorzaak. Secundaire eindpunten: de exacerbatiefrequentie (symptomatische verslechtering van COPD die een behandeling met antibiotica, systemische corticosteroiden en/of hospitalisatie vereist), de algemene gezondheidstoestand (**St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)**) en de resultaten van spirometrie. De analyse werd uitgevoerd volgens intention-to-treat.

Resultaten

Van de 6 112 geïncludeerde patiënten overleden er 875 over een periode van drie jaar. In vergelijking met placebo was er geen significante daling van mortaliteit in de drie groepen. Er was wel een significante stijging in mortaliteit in de fluticasongroep versus de combinatiegroep (zie tabel 1). Vergeleken met de placebogroep waren er significant minder exacerbaties per jaar in de combinatie-, salmeterol- en fluticasongroep (zie tabel 2). Om één exacerbatie per jaar te vermijden moeten vier patiënten met de combinatie behandeld worden in plaats van placebo. SGRQ-score en FEV_1 waren significant meer verbeterd in de combinatiegroep versus de andere groepen. Het risico van pneumonie was significant hoger in de combinatie- (19,6%) en de fluticasongroep (18,3%) dan in de placebogroep (12,3%; $p < 0,001$ voor het verschil met beide groepen) en de salmeterolgroep (13,3%). Er was geen verschil in optreden van fractures, cardiale incidenten en cataract tussen de vier groepen.



Tabel 1: Totale sterfte over drie jaar in de onderzoeksgroepen. Absolute risicoreductie (ARR) en hazard ratio (HR) van mortaliteit.

	Sterfte (%)	ARR vs placebo (%)	HR vs placebo (95% BI)	p-waarde	HR vs combinatie (95% BI)	p-waarde
Placebo	15,2					
Combinatie	12,6	- 2,6	0,825 (0,681 tot 1,002)	0,052		
Salmeterol	13,5	- 1,7	0,879 (0,729 tot 1,061)	0,18	1,068 (0,866 tot 1,235)	0,48
Fluticason	16,0	+ 0,8	1,060 (0,886 tot 1,268)	0,53	1,226 (1,066 tot 1,359)	0,007

Tabel 2: Aantal exacerbaties per jaar in de onderzoeksgroepen. Rate ratio (95% BI en p-waarde) van het aantal exacerbaties per jaar.

	Exacerbatie	Rate ratio versus placebo (95% BI)	p-waarde	Rate ratio versus combinatie (95% BI)	p-waarde
Placebo	1,13				
Combinatie	0,85	0,75 (0,69 tot 0,81)	<0,001		
Salmeterol	0,97	0,85 (0,78 tot 0,93)	<0,001	1,29 (1,21 tot 1,37)	<0,001
Fluticason	0,93	0,82 (0,76 tot 0,89)	<0,001	1,13 (1,02 tot 1,22)	0,02

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat de vermindering van de globale mortaliteit in de combinatiegroep versus de andere groepen niet statistisch significant was. Voor de secundaire eindpunten was er wel een statistisch significant voordeel.

Financiering

GlaxoSmithKline

Belangenvermenging

Alle auteurs ontvingen financiële steun van meerdere farmaceutische firma's waaronder GlaxoSmithKline. Twee werknemers van GlaxoSmithKline zaten in de stuurgroep die de studie opzette, het statistische plan goedkeurde en verantwoordelijk was voor het artikel. Een werknemer van de sponsor deed de statistische analyses.

BESPREKING

Methodologische beschouwingen

Op methodologisch vlak staat deze studie sterk. De analyse van de resultaten gebeurde volgens intention-to-treat en de analysemethodes waren vooraf gespecificeerd. Op basis van de resultaten van de ISOLDE-studie⁵ met fluticason, ging men uit van een mortaliteit in de placebogroep van 17% over drie jaar. Het aantal deelnemers dat nodig was voor een power van 90% voor het primaire eindpunt werd bereikt.

De onderzoeksvraag van deze studie is ongetwijfeld interessant. Immers, sinds geruime tijd adviseren richtlijnen inhalaticorticosteroiden te gebruiken bij COPD-patiënten, met name patiënten met een FEV₁<50% van de voorspelde waarde^{3,4} én frequente exacerbaties (bijvoorbeeld drie in drie jaar)³. Dit advies is gebaseerd op de vaststelling dat corticosteroiden bij dergelijke patiënten het aantal exacerbaties significant verminderen. Ze worden dan ook veel gebruikt, echter zonder bewijs dat hierdoor ook de mortaliteit afneemt. In deze langetermijnstudie probeerde men dit aan te tonen. Geïnspireerd door de resultaten van retros-

pectief onderzoek² opteerden de onderzoekers echter om in eerste instantie een combinatiebehandeling te vergelijken met placebo.

Interpretatie van de resultaten

Er was geen significante daling van de mortaliteit. Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat de studie 'underpowered' was door de onverwacht lagere mortaliteit in de placebogroep. Het is ook mogelijk dat een deel van de onderzoekspopulatie geen baat heeft bij de combinatiebehandeling. Er werden immers ook patiënten ingesloten die in het voorgaande jaar geen exacerbaties doormaakten. Volgens de GOLD-richtlijn is het doormaken van exacerbaties een criterium voor behandeling met inhalaticorticosteroiden³. Anderzijds worden de resultaten van eerdere studies bevestigd. Vergeleken met placebo geven alle actieve behandelingen een statistisch significante verbetering van de levenskwaliteit, behalve salmeterol alleen. Aan de klinische relevantie van een daling van 1,2 tot 3,1 op de 100 punten tellende SGRQ-sore kan echter getwijfeld worden. De significante toename van het

aantal pneumoniën in de groepen die met fluticason werden behandeld vraagt om verder onderzoek⁶.

Andere studies

Een recente meta-analyse toonde aan dat een behandeling met inhalatiecorticosteroiden het aantal exacerbaties significant vermindert in vergelijking met placebo⁷. Ook in de studie van Calverley et al. zijn er significant minder (milde en ernstige tezamen) exacerbaties en is de FEV₁-daling geringer in de actief behandelde groepen vergeleken met de placebogroep. Van deze

laatste FEV₁-daling kan ook weer de klinische relevantie in vraag gesteld worden. Subgroepanalyse leert dat COPD-gerelateerde overlijdens niet significant vaker voorkomen in de placebogroep dan in de actief behandelde groepen. Voorts waren er geen significante verschillen in de frequentie van andere ongewenste effecten, inclusief het aantal cardiovasculaire voorvallen in de groepen die salmeterol toegediend kregen. Dit is tegenstrijdig met de bevindingen van een meta-analyse van Salpeter et al.^{8,9}, waarin de veiligheid van langwerkende β_2 -mimetica in vraag wordt gesteld.

BESLUIT



De TORCH-studie kan bij COPD-patiënten geen reductie van de mortaliteit aantonen bij een behandeling met de combinatie van salmeterol en fluticason vergeleken met placebo of met beide producten in monotherapie. De bestaande richtlijnen over gebruik van inhalatiecorticosteroiden bij COPD blijven daarom gehandhaafd. Er zijn geen argumenten om bij COPD-patiënten systematisch combinatiepreparaten van β_2 -mimetica en corticosteroiden te gebruiken.

Literatuur

1. Sin DD, Wu L, Anderson JA, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:992-7.
2. Soriano JB, Vestbo J, Pride NB, et al. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J* 2002;20:819-25
3. www.goldcopd.com
4. National Institute of Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. NICE 2004. <http://guidance.nice.org.uk/CG12>
5. 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.
6. Rabe KF. Treating COPD – The TORCH trial, p values, and the dodo. *N Engl J Med* 2007;356:851-4.
7. Gartlehner G, Hansen RR, Carson SS, Lohr KN. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis of health outcomes. *Ann Fam Med* 2006;4:253-62.
8. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004;125:2309-21.
9. Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: anticholinergics, but not beta-agonists reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med* 2006;21:1011-9.

Astma en langwerkende β_2 -mimetica

Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, et al. Meta-Analysis: effect of long-acting β -agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006;144:904-12.

Duiding: P. Chevalier

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect op het optreden van ernstige exacerbaties en wat is de potentiële toxiciteit in de vorm van mortaliteit van langwerkende β_2 -mimetica (LABA) versus placebo in de behandeling van astma?

Achtergrond

Wanneer astma niet meer onder controle is met intermitterende (d.w.z. op geleide van de symptomen) toediening van een kortwerkend β_2 -mimeticum, wordt er aangeraden om te starten met inhalatiecorticosteroiden als standaardbehandeling ter pre-

ventie van exacerbaties¹. Als dit onvoldoende blijkt om een bevredigende astmacontrole te bekomen, kan toediening van een langwerkend β_2 -mimeticum (LABA) overwogen worden. Een mogelijke toxiciteit van LABA's is in de SMART-studie aan het licht gekomen².

Methode

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Cochrane Library,

