

Klinische vraag

Wat is bij patiënten met ernstige of zéér ernstige COPD de relatieve effectiviteit van de associatie van LABA (salmeterol 50 µg tweemaal per dag) en inhalatiecorticosteroiden (fluticason 500 µg tweemaal per dag) versus inhalatie van tiotropium (18 µg per dag) ter preventie van exacerbaties en gerelateerde uitkomstmaten?

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, et al; INSPIRE Investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:19-26.

Achtergrond

Het voornaamste doel van een onderhoudsbehandeling bij COPD is de preventie van acute exacerbaties, belangrijkste oorzaak van morbiditeit en mortaliteit. De richtlijnen gebaseerd op de meest recente literatuur bevelen artsen aan om bij symptomatische patiënten met stabiele COPD met een éénsecondewaarde (FEV₁) < 60% van de voorspelde waarde, één van de volgende monotherapieën voor te schrijven: langwerkende β₂-mimetica, langwerkende anticholinergica of inhalatiecorticosteroiden (sterk aanbevolen, bewijs van hoge kwaliteit)¹. Een vergelijking van de effectiviteit van de combinatie LABA + inhalatiecorticosteroiden versus tiotropium werd nog niet gepubliceerd.

Bestudeerde populatie

- 1 323 patiënten tussen 40 en 80 jaar (gemiddelde: 64 jaar), tabagisme van minstens 10 pakjaren, voorgeschiedenis van COPD-exacerbaties, postbronchodilatator FEV₁ < 50% (gemiddeld 39%) van de voorspelde waarde, reversibiliteit van maximaal 10% onder salbutamol en een score van minstens twee op de **dyspnoe-schaal van de Modified Medical Research Council**.
- exclusie: andere ademhalingsproblemen, langetermijn zuurstoftherapie.

Onderzoeksoptzet

- dubbelblinde, dubbel-dummy, gerandomiseerde studie
- inclusieperiode van twee weken met stopzetting van gebruikte inhalatiegeneesmiddelen; toediening van oraal prednisonol (30 mg per dag) en inhalatie van salmeterol (50 µg tweemaal per dag)
- interventie: inhalatie van salmeterol 50 µg tweemaal per dag in vaste combinatie met fluticason 500 µg tweemaal per dag (SFC-groep, n=658) + placebo versus tiotropium 18 µg per dag (n=665) + placebo
- andere toegelaten geneesmiddelen: kortwerkende β₂-mimetica, systemische corticosteroiden, antibiotica
- follow-up na twee en acht weken en vervolgens om de twaalf weken na randomisatie (met één keer op twee spirometrisch onderzoek)
- studieduur: twee jaar
- analyse volgens intention to treat.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: frequentie van exacerbaties (= beroep doen op het gezondheidszorgsysteem: orale corticosteroiden en/of antibiotica of hospitalisatie)
- secundaire uitkomstmaten: respiratoire gezondheidsstatus (**St. George Respiratory Questionnaire - SCRQ**), FEV₁ twee uur postdosis, mortaliteit, ongewenste effecten en studieuitval.

Resultaten

- 29% meer studieuitval met tiotropium dan met SFC; p=0,005 voor het verschil
- jaarlijkse aantal exacerbaties: 1,28 met SFC versus 1,32 met tiotropium; rate ratio 0,967; 95% BI 0,836 tot 1,119; p=0,656
- SCRQ: statistisch significant verschil in het voordeel van de SFC-groep: -2,1 eenheden; 95% BI -0,1 tot -4,0; p=0,038
- significant lagere mortaliteit met SFC (3%) dan met tiotropium (6%); p=0,032 voor het verschil
- meer (klinisch gediagnosticeerde) longontstekingen met SFC; p=0,008.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat er geen verschil is in aantal exacerbaties tussen een behandeling met salmeterol/fluticason versus tiotropium. De studieuitval in de tiotropium-groep is groter. Op gebied van (respiratoire) gezondheid en overlijden stellen ze wel een relatief voordeel vast voor de combinatie salmeterol/fluticason.

Financiering: GlaxoSmithKline Research and Development LTD analyseerden de resultaten en financierden de publicatie via professionele schrijvers.

Belangenvermenging: drie auteurs verklaren van verschillende farmaceutische firma's subsidies, honoraria en onderzoeksfondsen ontvangen te hebben; twee auteurs zijn of waren medewerkers van GlaxoSmithKline.

1. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, et al; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007;147:633-8.
2. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56:880-7.
3. 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.
4. Sturtewagen JP. Combinatie van salmeterol en fluticason: geen reductie van mortaliteit bij COPD. *Minerva* 2007;6(5):72-4.
5. 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.
6. Sturtewagen JP, Chevalier P. Anticholinergica eerste keuze bij COPD? *Minerva* 2007;6(3):38-40.
7. Chevalier P. De rol van inhalatiemedicatie in de behandeling van stabiele COPD. *Minerva* 2008;2008;7(2):18-9.
8. Oversteegen L, Rovini H, Belsey MJ. Respiratory drug market dynamics. *Nat Rev Drug Discov* 2007;6:695-6.

Methodologische bedenkingen

De methodologie van deze studie lijkt correct. De auteurs voerden onder meer een blokrandomisatie uit met correcte concealment of allocation. Er is geen belangrijk verschil in karakteristieken tussen de groepen, wat evenwel statistisch niet getoetst werd. De belangrijkste uitkomstmaat, COPD-exacerbaties, wordt op een ongewone manier gedefinieerd: nood aan orale corticosteroiden en/of antibiotica, of hospitalisatie. Dit opent de deur voor subjectieve keuzes, die echter in beide groepen gelijk zullen zijn. Dit komt vaak voor bij studies over COPD. Het aantal exacerbaties wordt gecorrigeerd naargelang de basiskarakteristieken van de patiënten, waaronder de ernst van COPD. De auteurs controleren therapietrouw voor de onderzochte medicatie via het meten van de resterende doses in de aerosols. In beide groepen bedraagt de therapietrouw méér dan 99%. Het belangrijkste probleem is de grote studieuitval: 34,5% met salmeterol/fluticason (SFC) en 41,7% met tiotropium. Dit verschil wordt duidelijk vanaf de dertiende week van de studie en veroorzaakt een vertekening. Er kan namelijk sprake zijn van een 'healthy survivor effect': patiënten met een achteruitgang van hun respiratoire status in het begin stoppen veel vroeger met hun behandeling, wat ook indirect wijst op een grotere effectiviteit van SFC versus tiotropium. We kunnen hier echter niet spreken van een echte vorm van bias zoals een **healthy worker bias**.

De betrokkenheid van de firma die de studie financiert is groot (analyse van de resultaten, financiering van de redactie van de publicatie door een gespecialiseerd bureau).

Interpretatie van de resultaten

Het gedwongen stopzetten van inhalatiecorticosteroiden (ongeveer 50% van de patiënten namen ICS) vóór inclusie in de studie zou de oorzaak kunnen zijn van de grotere studieuitval met tiotropium. De auteurs ontkrachten dit argument door hun resultaten te vergelijken met deze van andere studies waarbij een placebogroep verder inhalatiecorticosteroiden mocht innemen; de studieuitval met tiotropium zou vergelijkbaar zijn met de uitval in deze placebogroepen. Bijna 40% van de geïncludeerde patiënten had over twee jaar tijd niet minstens één (zoals omschreven) exacerbatie. Door de afwezigheid van een placebogroep is deze vaststelling echter moeilijk te interpreteren. Het verschil voor de gemiddelde verbetering op de SGRQ-score is statistisch significant, maar is klinisch niet relevant. Hiervoor is immers een drempel van 4 punten vereist². We moeten

nochtans vermelden dat het percentage patiënten met een klinisch relevante verbetering op de SGRQ-score hoger is in de SFC-groep (32% versus 27%). Er is eveneens een groter percentage overlijdens in de tiotropiumgroep dan in de corticosteroidengroep, ondanks het feit dat er zich meer (klinisch gediagnosticeerde) pneumonieën voordoen in de corticosteroidengroep. Dit verschil blijft bestaan in de subgroep van patiënten met een initiële cardiovasculaire pathologie, een groep die nochtans met LABA een groter risico zou hebben. Deze reductie in mortaliteit met LABA in combinatie met inhalatiecorticosteroiden moet nog bevestigd worden. De auteurs van de TORCH-studie³ die we eerder bespraken in Minerva⁴, stelden een tendens vast voor daling in sterfte. De resultaten van deze twee studies zijn dus tegengesteld aan deze van de meta-analyse die voor COPD-patiënten een stijging in overlijden suggereerde met LABA in vergelijking met placebo of anticholinergica^{5,6}.

Voor de praktijk

Deze studie toont aan dat er voor de uitkomstmaat exacerbaties geen verschil bestaat tussen een combinatiebehandeling salmeterol + fluticason versus tiotropium bij patiënten met COPD. Zij vervoegt aldus de lange reeks vergelijkingen die geen verschil vaststelden voor deze uitkomstmaat⁷: LABA versus tiotropium, LABA versus ipratropium, LABA versus inhalatiecorticosteroiden, combinatie LABA + inhalatiecorticosteroiden versus inhalatiecorticosteroiden versus LABA alleen. De praktijkrichtlijnen trekken hieruit duidelijke conclusies. Bij patiënten met symptomatische (exacerbaties) COPD en met FEV₁ <60% van de voorspelde waarde (in de meeste studies < 50% wat overeenkomt met ernstige tot zéér ernstige stadia van COPD) worden combinaties met verschillende inhalatiegeneesmiddelen slechts in beperkte mate aanbevolen, op basis van bewijs van matige kwaliteit. Dit terwijl het voorschrijven van één van deze inhalatiegeneesmiddelen in monotherapie voor dezelfde condities sterk wordt aanbevolen op basis van bewijs van goede kwaliteit¹. De voorschriften in de dagelijkse praktijk lijken van deze aanbevelingen af te wijken. Bij méér dan 50% van de patiënten met COPD (alle stadia) die een behandeling krijgen, wordt de vaste combinatie van LABA met inhalatiecorticosteroiden voorgeschreven. Dit is het geval zowel in België als op internationaal niveau⁸.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat er geen verschil bestaat tussen de combinatie van langwerkende β_2 -mimetica (salmeterol) + inhalatiecorticosteroiden (fluticason) versus tiotropium bij patiënten met ernstige tot zéér ernstige COPD. De richtlijnen gebaseerd op de meest recente literatuur bevelen artsen aan om bij symptomatische patiënten met stabiele COPD met een éénsecondewaarde < 60% van de voorspelde waarde (ernstige en zéér ernstige stadia) één van de volgende monotherapieën voor te schrijven: inhalatie van langwerkende β_2 -mimetica, langwerkende anticholinergica of inhalatiecorticosteroiden¹.