

Heeft carbocisteïne invloed op het aantal exacerbaties van COPD?

- **Klinische vraag** Treden er bij volwassen patiënten met COPD minder exacerbaties op wanneer zij in vergelijking met placebo gedurende één jaar 1,5 g carbocisteïne per dag innemen?
- **Achtergrond** Acute exacerbaties van COPD geven vaak aanleiding tot ziekenhuisopname en veroorzaken een significante toename van de mortaliteit¹. Voor verschillende farmaca werd nagegaan of zij de frequentie van exacerbaties bij COPD kunnen verminderen. De rol van mucolytica is voor deze indicatie omstreden^{2,3}.

Analyse
J. Buffels

Referentie

Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al. Effect of carbocisteïne on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008;371:2013-8.

Bestudeerde populatie

- 709 COPD-patiënten (ongeveer 50% in GOLD-stadium II) tussen 40 en 80 jaar (gemiddelde leeftijd 65 jaar), gerekruteerd in 22 medische centra (waarvan 20 ziekenhuizen) in China; 78% mannen; 17% gebruikte inhalatiecorticosteroiden
- inclusiecriteria: voorgeschiedenis van minstens twee COPD-exacerbaties in de voorbije twee jaar; klinisch stabiel gedurende vier weken vóór aanvang van de studie, Tiffeneau-index <0,7; ESW tussen 25% en 79% van de vooraf bepaalde waarde
- exclusiecriteria: astma, longchirurgie, zuurstoftherapie, longrevalidatie, gebruik van orale corticosteroiden, ernstige hart-, nier-, of leverziekte, glaucoom, alcohol en middelenmisbruik.

Onderzoeksopzet

- multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek
- interventie: twee tabletten carbocisteïne van 250 mg driemaal per dag gedurende één jaar
- controle: twee tabletten placebo driemaal per dag
- bestaande therapie voor COPD (zoals kort- en langwerkende bronchodilatoren en inhalatiecorticosteroiden) werd verder gegeven tijdens de studie
- systemische corticosteroiden, antibiotica, antitussiva en andere mucolytica dan carbocisteïne waren enkel toegestaan bij gedocumenteerde exacerbaties van COPD
- follow-up: driemaandelijke bezoeken gedurende één jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: frequentie van exacerbaties van COPD, gedefinieerd volgens de klassieke criteria van Anthonisen⁴, op basis van dagboekregistraties door de patiënten, na bespreking met hun behandelende arts en gevalideerd door de stuurgroep van de studie

- secundaire uitkomstmaten: frequentie van exacerbaties van COPD na correctie voor covariabelen, levenskwaliteit (SGRQ), longfunctieparameters en arteriële zuurstofsaturatie
- **intention to treat analyse.**

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: 1,01 exacerbaties per patiënt/jaar in de carbocisteïne-groep versus 1,35 per patiënt/jaar in de placebogroep; RR 0,75 (95% BI van 0,62 tot 0,92) op één exacerbatie in één jaar met carbocisteïne versus placebo; het verschil werd statistisch significant vanaf zes maanden behandeling
- correctie voor GOLD-stadium van COPD en concomitante medicatie veroorzaakte alleen mineure wijzigingen in de berekende risicoreductie
- verschil in totaalscore van SGRQ: -4,06 voor de carbocisteïne-groep versus -0,05 voor de placebogroep (verschil van -4 wordt als klinisch relevant beschouwd)
- geen significante verschillen in ESW en zuurstofsaturatie
- geen significante verschillen voor ongewenste effecten.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat mucolytica zoals carbocisteïne beschouwd dienen te worden als een waardevolle behandeling ter preventie van exacerbaties bij Chinese patiënten met COPD.

Financiering: Kyorin Pharmaceuticals, producent van carbocisteïne. De sponsor speelde geen rol in de studie-opzet, de dataverzameling en de analyse van de resultaten.

Belangenconflicten: Jin-ping Zheng kreeg op de conferentie 2007 van de European Respiratory Society een 'Best Poster Travel Grant' voor COPD-research.

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-55.
2. Sturtewagen JP. Orale mucolytica in de behandeling van COPD. *Minerva* 2002;31(3):144-8.
3. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3.
4. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
5. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease

(Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1552-60.

6. Sturtewagen JP. N-acetylcysteïne bij COPD. *Minerva* 2006;5(2):19-21.
7. Chevalier P. Number needed to treat. *Minerva* 2009;8(1):12.
8. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56:880-7.
9. Kerstjens H, Postma D. Chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Evid online* (search date March 2007).
10. Acute luchtweginfecties in de eerste lijn. *Folia Pharmacotherapeutica* 2008;35:82-4.
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD, Updated 2008.

Methodologische beschouwingen

De randomisering en blinding van deze studie zijn adequaat en duidelijk beschreven. De inclusie- en exclusiecriteria zijn eveneens duidelijk gedefinieerd. De auteurs corrigeerden de resultaten voor verschillende variabelen (zoals COPD-stadium, rookstatus en co-medicatie). Ze kozen voor COPD-exacerbaties als primaire uitkomstmaat. Deze uitkomstmaat werd ook gebruikt in de BRONCUS-studie om het effect van een ander mucolyticum (N-acetylcysteïne) te evalueren bij Europese COPD-patiënten^{5,6}.

Interpretatie van de resultaten

De auteurs melden een relatieve risicoreductie van 25% voor het aantal COPD-exacerbaties in de carbocisteïne-versus de placebogroep. Omdat de resultaten gebaseerd zijn op een gecumuleerde incidentie van exacerbaties, is het onmogelijk om het resultaat te interpreteren in functie van een individuele patiënt. Voor sommige patiënten zal het aantal exacerbaties effectief dalen, terwijl voor de meeste patiënten het aantal exacerbaties zal stagneren⁷. 'Het aantal patiënten met minstens één opstoot minder' zouden we daarom kunnen beschouwen als de enige betrouwbare uitkomstmaat. De auteurs publiceerden wel een **Kaplan-Meier curve** met het aantal patiënten zonder exacerbatie gedurende één jaar, maar voerden geen statistische analyse uit.

Uit de regressie-analyse bleek dat COPD-stadium en co-medicatie (inhalatiecorticosteroiden en theofylline) het aantal exacerbaties significant beïnvloedde. Toch stelden de auteurs geen significante interactie vast tussen het effect van de behandeling met carbocisteïne en het COPD-stadium. Merken we in de kantlijn op dat de auteurs deze gegevens weergeven in een tabel, die niet overeenkomt met de tekst en verwarring schept tussen het aantal exacerbaties in functie van de verschillende COPD-stadia en het effect van de behandeling.

Het valt ook op dat de patiënten in deze studie minder corticosteroiden gebruikten dan aanbevolen, wat het resultaat kan vertekend hebben (16,7% tegenover 70% in de BRONCUS-studie).

Het positieve effect van carbocisteïne op de levenskwaliteit, gemeten op basis van de SGRQ-score (-4,06 punten tussen begin- en eindwaarde; SD 16,43), werd door de auteurs als klinisch significant beschouwd⁸. Het verschil tussen de verbetering in de carbocisteïne-groep en de verbetering in de placebogroep (slechts -0,05 punten tussen begin- en eindwaarde; SD 19,01) was echter niet significant. Tenslotte merken we op dat het aantal ongewenste effecten in de tekst niet overeen komt met deze in de tabel.

Andere studies

In augustus 2007 publiceerde de Cochrane Collaboration een herziening van een review over het gebruik van mucolytica bij chronische bronchitis en COPD³. De auteurs vermelden voor alle RCT's samen een NNT van 6 (95% BI van 5 tot 7) om één patiënt gedurende acht maanden vrij te houden van exacerbaties. Deze NNT is lager dan de geschatte NNT van 62 in de PEACE-studie. De heterogeniteit en de slechte kwaliteit van sommige van de 26 geïnccludeerde studies verzwakt echter de waarde van de Cochrane review. Tien studies onderzochten ook het aantal ziektedagen door COPD-exacerbaties. Voor deze uitkomstmaat was het gepoolde effect van mucolytica duidelijker dan voor het aantal exacerbaties: een daling met gemiddeld 0,3 tot 3,9 ziektedagen per patiënt per maand. Voor het effect op de levenskwaliteit leverde een behandeling met mucolytica geen significant voordeel op tegenover placebo. Ook voor ongewenste effecten en mortaliteit waren er geen verschillen. De methode van randomisatie was alleen in de BRONCUS-studie voldoende gedocumenteerd en adequaat bevonden. Deze studie vergeleek de toediening van 600 mg N-acetylcysteïne per dag gedurende één jaar met placebo bij 523 COPD-patiënten^{5,6}. De auteurs vonden geen significant verschil in frequentie van exacerbaties.

Voor de praktijk

Door als primair eindpunt niet te kiezen voor het aantal patiënten met minstens één exacerbatie minder, is het moeilijk om in de PEACE-studie het voordeel van behandelen of niet behandelen met carbocisteïne klinisch in te schatten. Daarenboven willen we er op wijzen dat we de resultaten van deze studie niet zonder meer kunnen extrapoleren naar de Belgische situatie omwille van de verschillen tussen beide populaties. Zo gebruikte de Chinese populatie in deze studie meer xanthines (30%) en minder inhalatiecorticosteroiden in GOLD-stadium 3 en 4 dan Belgische COPD-patiënten. De resultaten van de PEACE-studie leveren dan ook geen enkel sluitend argument op voor het systematische gebruik van mucolytica bij COPD. De conclusies van Clinical Evidence, GOLD en Folia Farmacotherapeutica, dat er op basis van de huidige gegevens onvoldoende argumenten zijn voor het systematische gebruik van mucolytica bij patiënten met COPD⁹⁻¹¹, blijven dus overeind.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat langdurige toediening van carbocisteïne in vergelijking met placebo het aantal exacerbaties van COPD in beperkte mate doet dalen bij Chinese patiënten. Er werd geen significante beterschap gezien van de levenskwaliteit en de longfunctie. Extrapolatie van de studieresultaten naar de Belgische context is minder evident. Er zijn momenteel geen argumenten om het systematische gebruik van mucolytica bij COPD aan te bevelen.