

Mag de toedieningsduur van corticosteroiden korter bij exacerbaties van COPD?

Klinische vraag

Achtergrond

De Belgische aanbeveling van BAPCOC raadt bij exacerbaties van COPD in de eerste plaats aan om er zich van te vergewissen dat de inhalatietechniek correct is en vervolgens, indien nodig, een behandeling te (her)starten met bronchodilatatoren of de dosis en/of de frequentie te verhogen, eventueel de toedieningsvorm te wijzigen en, bij onvoldoende respons, te starten met corticosteroiden, nl. 40 mg prednisolon (equivalent aan 32 mg methylprednisolon) gedurende 10 dagen¹. In de recentst gepubliceerde GOLD-richtlijn wijzen de auteurs er op dat de gegevens niet volstaan om met zekerheid een uitspraak te doen over de behandelingsduur met corticosteroiden². Deze richtlijn raadt een kuur aan van 40 mg prednisolon/dag gedurende 5 dagen, om het risico van ongewenste effecten zo klein mogelijk te houden. De GOLD-richtlijn is gebaseerd op een systematische review van de Cochrane Collaboration in 2011. In 2014 verscheen een update van deze Cochrane review die we hier bespreken.

Is een kortere toedieningsduur van corticosteroiden (maximum 7 dagen) even werkzaam als een klassieke behandelingsduur (meer dan 7 dagen) bij volwassenen met exacerbaties van COPD?



Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Referentie

Walters JA, Tan DJ, White CJ, Wood-Baker R. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2014, Issue 12.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Airways Group Specialised Register of Trials, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Cochrane Central Register of Controlled Trials (tot juni 2014)
- raadplegen van referentielijsten van de gevonden RCT's, literatuuroverzichten en registers van lopende studies (tot juli 2014).

Geselecteerde studies

- RCT's die een kortere behandelingsduur van corticosteroiden vergelijken met een langere (maximum 7 dagen versus meer dan 7 dagen); andere interventies (bronchodilatatoren en antibiotica) waren gestandaardiseerd
- exclusie van studies bij patiënten onder kunstmatige beademing, met astma of een andere respiratoire aandoening
- inclusie van 8 RCT's waarvan 5 in ziekenhuismilieu.

Bestudeerde populatie

- 582 patiënten (529 in ziekenhuismilieu, 28 tot 296 patiënten per studie), die zich aanmeldde op spoeddiensten (Zwitserland) met een exacerbatie van COPD
- gemiddelde leeftijd van 65 tot 73 jaar, 58 tot 84% mannen
- stadium van COPD: ernstig tot zeer ernstig (volgens de classificatie van de GOLD-richtlijn)
- korte kuur duurde 3 tot 7 dagen en de lange kuur 10 tot 15 dagen
- toediening van oraal prednisolon (5 studies, meestal 30 mg/dag); intraveneuze toediening in 3 studies
- definitie acute exacerbatie van COPD: iedere combinatie van toegenomen dyspneu, sputumvolume, purulent sputum, hoest of wheezing.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - ~ therapiefalen (nood aan bijkomende behandeling) over 10 tot 14 dagen
 - ~ herval: nieuwe exacerbatie of heropname omwille van COPD over 14 tot 180 dagen
 - ~ ongewenste effecten (gastro-intestinale bloedingen, gastro-intestinale reflux, congestief hartfalen, coronaire ischemie, slaapproblemen, breuk, depressie) over 10 tot 180 dagen
- andere klinische uitkomstmaten:
 - ~ hyperglykemie tijdens follow-up van 3 tot 14 dagen
 - ~ mortaliteit tijdens follow-up van 14 tot 180 dagen
 - ~ hospitalisatieduur tijdens follow-up van 3 tot 14 dagen
 - ~ kwaliteit van leven (QoL) tijdens follow-up van 30 dagen.

- ~ mortaliteit tijdens follow-up van 14 tot 180 dagen
- ~ hospitalisatieduur tijdens follow-up van 3 tot 14 dagen
- ~ kwaliteit van leven (QoL) tijdens follow-up van 30 dagen.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten: zie tabel
- andere klinische uitkomstmaten: geen significant verschil voor hyperglykemie, hospitalisatieduur, kwaliteit van leven en mortaliteit.

Tabel. Resultaten voor de primaire uitkomstmaten voor een korte behandelingsduur (3 tot 7 dagen) met systemische corticosteroiden versus een langere behandelingsduur (10 tot 15 dagen): aantal studies (aantal patiënten), Odds Ratio (95% BI) en GRADE-score voor de kwaliteit van de evidentie.

Uitkomstmaat	N (n)	OR (95% BI)	GRADE score
Therapiefalen	4 (457)	0,72 (0,36-1,46)	matig
Herval	4 (478)	1,04 (0,7-1,56)	matig
Ongewenste effecten	5 (503)	0,88 (0,46-1,7)	zwak

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de informatie uit een nieuwe, grote studie de overtuiging versterkt dat 5 dagen orale corticosteroiden volstaat voor de behandeling van volwassenen met COPD. Verder suggereert hun systematische review dat de kans laag is dat een korter durende behandeling (rond de 5 dagen) tot minder goede resultaten leidt dan een langer durende behandeling (10 tot 14 dagen). De kwaliteit van de meeste beschikbare evidentie is matig omwille van precisieproblemen; toekomstig onderzoek zou in belangrijke mate onze overtuiging over het effect kunnen beïnvloeden. Patiënten met milde tot matige COPD waren niet opgenomen in de studies van deze review. Verder onderzoek dat een conventionele langere duur met systemische corticosteroiden vergelijkt met een kortere behandeling bij volwassenen met acute exacerbaties van COPD, blijft noodzakelijk.

Financiering van de studie Breathe Well Centre of Research Excellence, University of Tasmania (Australia); NHMRC Australia, Australian Satellite of the Cochrane Airways Group.

Belangenconflicten van de auteurs de vierde auteur was de hoofdonderzoeker van één studie geïncludeerd in deze review; over de 3 overige auteurs is er niets vermeld.

Methodologische beschouwingen

Zoals voor alle publicaties van de Cochrane Collaborati-on is ook dit systematisch literatuuronderzoek goed uit-gevoerd, met een uitgebreide zoektocht in de literatuur door 2 auteurs onafhankelijk van elkaar en een evalua-tie voor selectiebias, performance bias, detectiebias en **attrition bias**. In de studies door de auteurs geïnclu-deerd in hun meta-analyse was het risico van bias laag. De auteurs evalueerden ook de heterogeniteit (o.a. met de I^2 -test) en voerden sensitiviteitsanalyses uit met het random effects model versus het fixed effects model om risico's van bias en andere mogelijke confounders op te sporen.

De strikte methodologie staat in sterk contrast met de vele beperkingen van de geïncludeerde studies, wat de auteurs zelf ook erkennen. Vijf van de 8 studies zijn niet volledig publiceerd. Alleen 4 studies zijn duidelijk dub-bel blind uitgevoerd en in 1 studie zijn deelnemers noch onderzoekers geblindeerd. De duur van de opvolging is (te) kort en variabel, maar in 4 studies ook niet duidelijk vermeld. De criteria voor de inclusie van patiënten zijn niet homogeen en soms onduidelijk beschreven, vooral wat betreft de definitie van een exacerbatie.

Interpretatie van de resultaten

De betrouwbaarheidsintervallen van de resultaten zijn voor alle uitkomstmaten zeer breed, waardoor de klini-sche relevantie van de bevindingen vermindert.

Bv.: bij een kortdurende behandeling hebben 22 patiën-ten op 1000 minder therapiefalen, maar met een be-trouwbareheidsinterval van 51 minder tot 34 meer.

In de enige studie met voldoende power (314 patiënten) was een behandeling van 5 dagen niet inferieur aan een behandeling van 14 dagen voor het primaire eindpunt 'tijd tot een volgende exacerbatie' (HR=0,95), maar het betrouwbaarheidsinterval was wel breed: 0,66 tot 1,37. De **drempel voor non-inferioriteit** was vooraf vastge-legd op maximum 15% exacerbaties meer bij een korte kuur (65% versus 50%, of een HR van 1,515).

Niettegenstaande exacerbaties van COPD frequent

voorkomen, zijn de gegevens in dit systematisch litera-tuuronderzoek pover. Om eventuele verschillen op te sporen op het vlak van ongewenste effecten zijn de ge-gevens onvoldoende precies en van lage kwaliteit.

We kunnen de resultaten ook niet extrapoleren naar veel andere patiënten met exacerbaties van COPD die niet in de studies opgenomen waren: o.a. patiënten met matige COPD, patiënten onder kunstmatige beademing.

Op basis van al deze bemerkingen kunnen we ons aan-sluiten bij de besluiten van de auteurs zelf: de kwaliteit van de meeste beschikbare evidentie is matig omwille van precisieproblemen; toekomstig onderzoek zou in be-langrijke mate onze overtuiging over het effect kunnen beïnvloeden. Patiënten met milde tot matige COPD wa-ren niet opgenomen in de studies van deze review. Ver-der onderzoek dat een conventionele langere duur met systemische corticosteroiden vergelijkt met een kortere behandelingsduur bij volwassenen met acute exacerba-ties van COPD, blijft noodzakelijk.

Referenties

1. Elinck K, Vints A, Sibille Y, Gérard B. Aanpak van acute exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk. BAPCOC 2009.
2. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Pre-vention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
3. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstruc-tive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. JAMA 2013;309:2223-31.

Besluit van Minerva

Dit systematisch literatuuroverzicht met meta-analyse is van goede me-thodologische kwaliteit en toont geen verschil aan in werkzaamheid en ongewenste effecten tussen een korte kuur (3 tot 7 dagen) met syste-mische corticosteroiden en een langere kuur (10 tot 14 dagen) voor de behandeling van exacerbaties van ernstige tot zeer ernstige COPD.

Voor de praktijk

Bij exacerbaties van COPD en na falen van bronchodilatatie raadt de GOLD-richtlijn van 2015 een kuur aan van vijf dagen met systemische corticosteroiden², in de plaats van een behandeling van 10 tot 14 dagen. De hier besproken meta-analyse bevestigt deze aanbeveling, aangezien er geen verschil is tussen de beide behandelingsvormen, maar het is mo-gelijk dat nieuwe, goed opgezette studies deze vaststelling in vraag zullen stellen.