

Literatuur

1. Lal A, Gomber S, Talukdar B. Antipyretic effects of nimesulide, paracetamol and ibuprofen-paracetamol. *Indian J Pediatr* 2000;67:865-70.
2. Erlewyn-Lajeunesse MD, Coppens K, et al. Randomised controlled trial of combined paracetamol and ibuprofen for fever. *Arch Dis Child* 2006;91:414-16.
3. Nabulsi MM, Tamim H, Mahfoud Z, et al. Alternating ibuprofen and acetaminophen in the treatment of febrile children: a pilot study. *BMC Med* 2006;4:4.
4. Meremikwu M, Oyo-Ita A. Paracetamol for treating fever in children (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3.
5. Gare aux AINS chez les enfants fébriles. *Rev Prescrire* 2004;255:30.
6. Finken MJ, Sukhai RN. Acute nierinsufficiëntie na NSAID-gebruik bij 2 kinderen met subklinische dehydratie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:1861-4.
7. Hay AD, Redmond N, Fletcher M. Antipyretic drugs for children. *BMJ* 2006;333:3-4.
8. Kinderen met koorts: paracetamol of ibuprofen? *Folia Pharmacotherapeutica* 2005;32:61-2.

Reduceren inhalatiecorticosteroiden de mortaliteit bij COPD?

Sin DD, Wu L, Anderson JA, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:992-7.

Duiding: J. Buffels



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van toediening van inhalatiecorticosteroiden versus placebo op de mortaliteit bij patiënten met chronisch obstructief longlijden (COPD)?

Achtergrond

Uit verschillende grootschalige interventiestudies over de behandeling van chronisch obstructief longlijden (COPD) is gebleken dat inhalatiecorticosteroiden bij ernstig en zeer ernstig COPD (GOLD-klasse 3 en 4) de frequentie van exacerbaties significant reduceren en de ziektespecifieke kwaliteit van het leven verbeteren¹⁻⁷. Inhalatiecorticosteroiden leken de achteruitgang van de longfunctie echter niet af te remmen. Evenmin werd tot op heden een effect op de mortaliteit aangetoond.

Methode

Meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

De zoekstrategie is niet vermeld.

Geselecteerde studies

Alle gerandomiseerde en gecontroleerde studies waarin patiënten met stabiel COPD gedurende ten minste twaalf maanden inhalatiecorticosteroiden versus placebo toegediend kregen, kwamen in aanmerking. Zeven RCT's werden geïncludeerd.

Onderzoekspopulatie

In totaal werden 5 085 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 59,0 jaar (SD 9,3) (71% man) in de analyse opgenomen. De gemiddelde postbronchodilatator éénsecondewaarde (FEV₁) bedroeg 58,4% (SD 19,5) van de voorspelde waarde. Van de deelnemers was 9% geklasseerd in GOLD-klasse 4, 28% in klasse 3, 49% in klasse 2 en 15% in klasse 1. Bij inclusie rookte 69%. Inhalatiecorticosteroiden werden gebruikt door

2 543 patiënten. De andere 2 542 patiënten kregen een placebo.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was het effect op de globale mortaliteit. De analyse gebeurde op basis van de individuele patiëntgegevens volgens intention-to-treat. Subgroepanalyses werden uitgevoerd op basis van leeftijd, geslacht, postbronchodilatator FEV₁ en rookgedrag.

Resultaten

Gedurende een gemiddelde follow-up van 26 maanden (SD 15) werden 201 overlijdens (4% van de totale populatie) geregistreerd. In vergelijking met placebo was het risico op overlijden kleiner in de groep die inhalatiecorticosteroiden kreeg (HR 0,75; 95% BI 0,57 tot 0,99). Subgroepanalyse toonde een groter effect bij vrouwen (HR 0,46; 95% BI 0,24 tot 0,91), ex-rokers (HR 0,60; 95% BI 0,39 tot 0,93) en postbronchodilatator FEV₁<60% (HR 0,67; 95% BI 0,48 tot 0,94). Voor mannen en actieve rokers waren de verschillen statistisch niet significant. Verder was het effect op de mortaliteit met inhalatiecorticosteroiden niet significant voor mild en matig ernstig COPD (GOLD-klasse 1 en 2), maar wel voor ernstig en zeer ernstig COPD (GOLD-klasse 3 en 4) (RR 0,66; 95% BI 0,45 tot 0,96).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat inhalatiecorticosteroiden de globale mortaliteit bij COPD reduceren. Verder onderzoek is nodig om uit te maken of het effect langer dan twee à drie jaar aanhoudt.

Financiering

Michael Smith/St Paul's Hospital Foundation for Health Research en een 'Canada Research Chair'

Belangenvermenging

Vijf van de veertien auteurs kregen honoraria voor spreekbeurten of onderzoeksfondsen van GlaxoSmithKline en/of AstraZeneca. Twee andere auteurs zijn

of waren werknemers van GlaxoSmithKline en twee auteurs maken deel uit van de adviesraad. Een auteur is in dienst bij AstraZeneca.

BESPREKING

Methodologie

Deze studie is de eerste die door pooling van data van eerdere studies tot een andersluidende conclusie komt, namelijk dat inhalatiecorticosteroiden gedurende twaalf maanden een gunstig effect hebben op de globale mortaliteit van patiënten met COPD. De auteurs berekenen voor inhalatiecorticosteroiden een relatieve risicoreductie op globale mortaliteit van ongeveer 25% tegenover placebo. Die is van dezelfde grootteorde als de reductie van het risico op coronair hartlijden door statines⁸. In de discussie benadrukken de auteurs dat de bevindingen met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd moeten worden. Geen enkele van de originele RCT's had mortaliteit als eindpunt en in vijf van de zeven studies waren geen mortaliteitscijfers bekend over patiënten die voortijdig uit de studie vielen. Het aantal patiënten dat de studie vroegtijdig verliet, is in dergelijke langlopende studies aanzienlijk: gemiddeld 27% in de groep behandeld met het actieve product en 37% in de placebogroep⁹. Het is niet duidelijk hoe de meta-analyse is uitgevoerd. De zoekstrategie en ongewenste effecten zijn niet vermeld. Daarbij rapporteert men alleen relatieve risicoreducties en geen absolute cijfers. Het berekenen van een NNT is nochtans belangrijk om conclusies te trekken voor

de praktijk, zeker bij chronische aandoeningen met een hoge prevalentie. Ook de subgroepanalyse vraagt enige reserve: voor geen enkel criterium kon men een statistisch significant verschil aantonen. Het mogelijke voordeel voor vrouwen en ex-rokers tegenover mannen en actieve rokers blijft hypothetisch. Verder is het merkwaardig dat de relatieve risicoreductie voor cardiovasculaire en respiratoire doodsoorzaken in deze studie kleiner is dan voor andere oorzaken, waaronder kanker. De auteurs geven daar geen plausibele verklaring voor.

Voor de praktijk

De huidige richtlijnen (GOLD) raden aan om het gebruik van inhalatiecorticosteroiden bij COPD te beperken tot symptomatische patiënten met ernstige en zeer ernstige stadia van de ziekte en met frequente exacerbaties¹⁰. Deze meta-analyse levert geen argumenten om inhalatiecorticosteroiden ook bij milde of matig ernstige COPD voor te schrijven. Verder onderzoek zal moeten bevestigen of er evidentie is om inhalatiecorticosteroiden systematisch toe te dienen bij alle patiënten met COPD GOLD-klasse 3 en -klasse 4. Voor alle patiënten met COPD heeft stoppen met roken in elk stadium van de aandoening een gunstig effect.

BESLUIT



Deze meta-analyse toont aan dat inhalatiecorticosteroiden bij patiënten met ernstige en zeer ernstige COPD (FEV₁ <50% van de voorspelde waarde) de mortaliteit kunnen reduceren. Er zijn echter belangrijke methodologische tekortkomingen. De huidige aanbeveling om toediening van inhalatiecorticosteroiden te beperken tot symptomatische patiënten met frequente exacerbaties dient daarom niet gewijzigd te worden. Verder onderzoek moet uitmaken of men inhalatiecorticosteroiden moet voorschrijven aan alle patiënten met ernstige COPD in GOLD-klasse 3 en 4.

Literatuur

1. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:1902-9.
2. Vestbo J, Srensen T, Lange P, et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1819-23.
3. 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.
4. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N Engl J Med* 1999;340:1948-53.
5. Calverley PM, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449-56.
6. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/ formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:74-81.
7. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:912-8.
8. Ebrahim S, Smith GD, McCabe C, Payne N, Pickin M, Sheldon TA, et al. What role for statins? A review and economic model. *Health Technol Assess* 1999;3(19):i-iv, 1-91.
9. Decramer M, Gosselink R, Rutten-Van Mülken M, et al. Assessment of progression of COPD: report of a workshop held in Leuven, 11-12 March 2004. *Thorax* 2005;60:335-42.
10. Pauwels R, Anthonisen N, Bailey W, et al. GOLD Executive Summary. Update 2005. www.goldcopd.com.