

Wat is het voordeel van een draagbare luchtreiniger voor ex-rokers met COPD?

Referentie

Hansel NN, Putcha N, Woo H, et al. Randomized clinical trial of air cleaners to improve indoor air quality and chronic obstructive pulmonary disease health: results of the CLEAN AIR study. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205:421-30. DOI: 10.1164/rccm.202103-0604OC

Duiding

Thérèse Leroy, biologiste
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Kan het gebruik gedurende 6 maanden van een luchtreiniger voor fijne stofdeeltjes en stikstof (NO₂) in de thuisomgeving de levenskwaliteit, het risico van exacerbaties, de respiratoire symptomen en de longfunctie van ex-rokers met COPD verbeteren?

Achtergrond

Hoge concentraties fijne stofdeeltjes en stikstofoxiden (NO₂) binnenshuis worden in verband gebracht met een toename van respiratoire symptomen en van het risico van exacerbaties bij ex-rokers met COPD (1). Fijne stofdeeltjes met een diameter $\leq 2,5 \mu\text{m}$ vormen het grootste gezondheidsrisico (2). De GOLD-richtlijnen voor COPD bevelen adequate ventilatie en niet-vervuilende kookmethodes aan om de luchtverontreiniging binnenshuis te verminderen (3). Minerva duidde in 2004 een studie uitgevoerd bij 1 059 kinderen met astma waaruit bleek dat multifactoriële woningsanering (inclusief het gebruik van filters voor fijne stofdeeltjes) de symptomen van astma aanzienlijk verminderde (4,5). De studie van Hansel et al. is de eerste die het effect van een luchtreiniger onderzocht bij ex-rokers met COPD (6).

Samenvatting

Methodologie

- inclusiecriteria :
 - leeftijd ≥ 40 jaar
 - ex-rokers (zelfgerapporteerd, CO ≤ 6 pp, aantal pakjaren: ≥ 10 - gemiddeld 52,3)
 - matige tot ernstige COPD (FEV1/FVC $< 70\%$, FEV1 $< 80\%$)
 - slechte binnenluchtkwaliteit waarbij concentratie fijne stofdeeltjes (diameter $\leq 2,5 \mu\text{m}$ (PM_{2,5})) of $\leq 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (PM₁₀), NO₂ en nicotine in de omgevingslucht gedurende 2 tot 7 dagen gemeten voor aanvang van de studie
- exclusiecriteria :
 - chronisch gebruik van systemische corticosteroiden (≥ 3 maanden continu gebruik in een periode van 12 maanden)
 - andere chronische respiratoire aandoeningen, waaronder astma
 - niet thuiswonend (zoals resident in woonzorgcentrum), vooruitzicht op verhuizing
- in totaal includeerde men 116 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 65,7 jaar, die gemiddeld 52,3 jaar hadden gerookt, met een gemiddelde FEV1 53,9 (SD 17,5)% van voorspelde waarde; het geometrisch gemiddelde (met geometrische standaardafwijking) van de verontreinigingsconcentraties bij baseline bedroeg 13,02 (2,44) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ voor PM_{2,5}, 19,80 (2,20) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ voor PM₁₀ en 7,05 (2,47) ppb voor NO₂; bij ongeveer een kwart (25,9%) van de huishoudens kon nicotine in de omgevingslucht gedetecteerd worden; na randomisatie was er geen verschil in verontreinigingsniveaus tussen de behandelgroepen.

Studieopzet

Mon center dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee groepen:

- interventiegroep: 2 luchtreinigers (elk met een HEPA-filter voor fijne stofdeeltjes en een koolstoffilter voor NO₂) geplaatst in de slaapkamer en de kamer waar de patiënt de meeste tijd doorbrengt
- controlegroep: 2 placebo luchtreinigers zonder filters (zelfde uiterlijk, zelfde geluid)
- evaluatiebezoek vóór randomisatie, na 1 week, na 3 maanden en na 6 maanden (=einde van de interventie).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verandering in de globale score voor kwaliteit van leven berekend met de St Georges Hospital Respiratory Questionnaire (SGRQ) na 6 maanden (in vergelijking met baseline)
- secundaire uitkomstmaten: risico van exacerbatie, respiratoire symptomen, gebruik van noodmedicatie en 6 minuten wandelafstand (6MWD)
 - gebruik van SGRQ-subschalen, de COPD Assessment Test (CAT), de dyspneu-vragenlijst (mMRC), de Breathlessness, Cough and Sputum Scale (BCSS)
- meting van concentraties fijne stofdeeltjes (PM $\leq 2,5$ of ≤ 10 μm), NO₂ en nicotine in de binnenlucht
- intention-to-treat en per protocolanalyse (deelnemers die zich houden aan het protocol, dus meer dan 80% van de tijd luchtreinigers gebruiken)
- vooraf gespecificeerde subgroepanalyse naargelang tijd doorgebracht in huis, baseline FEV1, atopische status, eosinofielie, BMI.

Resultaten

- 51 patiënten (87,9%) in de interventiegroep en 43 (74,1%) patiënten in de controlegroep voltooiden de studie en werden geïncludeerd in de ITT-analyse; 42 patiënten in de interventiegroep en 40 patiënten in de controlegroep werden geïncludeerd in de per-protocolanalyse.
- resultaten voor de primaire en secundaire uitkomstmaten :
 - volgens intention-to-treatanalyse:
 - primaire uitkomstmaat:
 - geen statistisch significant verschil tussen de 2 groepen qua verandering in de SGRQ-totaalscore na 6 maanden versus baseline
 - secundaire uitkomstmaten:
 - voordeel van het gebruik van een luchtreiniger ($p < 0,05$) met betrekking tot:
 - de SGRQ-subschaal 'symptomen' (β^* van -7,7 met 95% BI van -15,0 tot -0,37)
 - respiratoire symptomen (BCSS, β^* van -0,8 met 95%-BI van -1,5 tot -0,1)
 - aantal matig ernstige exacerbaties (incidentieratio van 0,32 met 95% BI van 0,12 tot 0,91)
 - gebruik van noodmedicatie (incidentieratio van 0,54 met 95% BI van 0,33 tot 0,86)
 - geen statistisch significant verschil voor de andere secundaire uitkomstmaten
 - volgens per protocolanalyse:
 - primaire uitkomstmaat:
 - statistisch significant verschil tussen de 2 groepen qua verandering in de SGRQ-totaalscore na 6 maanden versus baseline (β^* van -4,76 met 95% BI van -9,2 tot -0,34)
 - secundaire uitkomstmaten:
 - voordeel van het gebruik van een luchtreiniger ($p < 0,05$) met betrekking tot

- de SGRQ-subschaal ‘symptomen’ (β^* van -12,4 met 95% BI van -20,75 tot -4,02)
- respiratoire symptomen (BCSS, β^* van -0,86 met 95% BI van -1,61 tot -0,11)
- de 6 minuten wandeltest (β^* van 87,5 met 95% BI van 0,06 tot 174,9)
- aantal matig ernstige exacerbaties (incidentieratio van 0,17 met 95% BI van 0,03 tot 0,98)
- geen statistisch significant verschil voor de andere secundaire uitkomstmaten
- na 6 maanden was er in de actieve behandelgroep een significante afname in kleine stofdeeltjes en NO₂ terwijl in de controlegroep geen enkele verandering kon worden vastgesteld
 - PM_{2,5}: -53,5% (95% BI van -63,4% tot -41,0%); p<0,001
 - PM₁₀: -46,0% (95% BI van -56,5% tot -33,1%); p<0,001
 - NO₂: -28,0% (95% BI van -40,4% tot -12,9%); p=0,001
- er was een significant verschil tussen de groepen wat betreft reductie van fijne stofdeeltjes en NO₂-waarden; dit verschil werd bereikt binnen een week na randomisatie en bleef behouden na 3 en 6 maanden
- de vooraf gespecificeerde subgroepanalyse liet een meer uitgesproken voordeel zien bij deelnemers die meer tijd binnenshuis doorbrachten en meer dan 80% van de tijd luchtreinigers gebruikten.

(*) β 's voor SGRQ en 6MWD: de vermindering van de gezondheidsstatus en het trainingsvermogen door een toename van de comorbiditeitsscore met één punt.

Besluit van de auteurs

Dit is de eerste milieu-interventiestudie uitgevoerd bij ex-rokers met COPD die de potentiële gezondheidsvoordelen aantoont van draagbare luchtreinigers met hoog rendement. Het effect is meer uitgesproken bij de meest therapietrouwe personen die de meeste tijd binnenshuis doorbrengen.

Financiering van de studie

Studie gefinancierd door het National Institute of Environmental Health Sciences en het National Heart, Lung, and Blood Institute; de sponsors hadden geen rol in de studieopzet, gegevensverzameling, gegevensanalyse, gegevensinterpretatie noch in het schrijven van het rapport; de luchtreinigers werden gedoneerd door Austin Air Cleaners, dat niet betrokken was bij de studieopzet, de analyse noch de voorbereiding van het manuscript.

Belangenvermenging van de auteurs

Tijdens de studie ontving de eerste auteur onderzoekssubsidies en zat zij in de adviesraad van Astra Zeneca en Boehringer Ingelheim; zij ontving ook een subsidie van Mylan; de andere auteurs ontvingen studiefinanciering van officiële instellingen (NIH, COPD Foundation, NHLBI, EPA).

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze dubbelblinde RCT, met studieprotocol beschikbaar op [clinicaltrials.gov NCT02236858](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02236858), heeft een aantal methodologisch sterke punten. De inclusiecriteria zijn goed beschreven. De auteurs hebben er goed voor gezorgd dat patiënten, klinici en beoordelaars geblindeerd waren. De gebruikte SGRQ-vragenlijst is een internationaal gevalideerd instrument (7). Er zijn echter ook enkele zwakke punten. Het aantal in de ITT-analyse geïncludeerde deelnemers was lager dan het aantal dat nodig was om de verwachte power van 80% te bereiken om een verschil van 4,27 punten in de SGRQ-score tussen de 2 groepen te kunnen waarnemen. De methodes van rekrutering en randomisering zijn onvoldoende beschreven. De exclusiecriteria zijn in het artikel niet gerapporteerd, maar wel beschikbaar op [ClinicalTrial.gov](https://clinicaltrials.gov/). Niettegenstaande de kenmerken van de geïncludeerde patiënten

vergelijkbaar waren, had de groep met de actieve interventie (luchtreiniger) een hoger percentage blanke deelnemers dan de placebogroep. De concentraties vervuilde stofdeeltjes waren echter wel gelijkmatig verdeeld over de twee onderzoeksgroepen. Het valt op dat de inclusie van patiënten in deze studie lang duurde, namelijk van april 2014 tot januari 2019. De ITT-analyses kunnen in vraag worden gesteld: terwijl men in elke groep 58 patiënten includeerde, focuste men in de analyse van de resultaten voor de primaire uitkomstmaat alleen op patiënten die de follow-upperiode van 6 maanden voltooiden, wat dus neerkomt op 51 patiënten in de interventiegroep en 43 in de placebogroep. De per protocolanalyse had betrekking op patiënten die de luchtreiniger ten minste 80% van de tijd gebruikten. Tot slot werd de buitenshuis doorgebrachte tijd door de patiënten zelf gerapporteerd en niet verder geobjectiveerd.

Beoordeling van de resultaten

De gekozen uitkomstmaten waren consistent met het doel van de studie en klinisch relevant voor de patiënt (8). De intention-to-treatanalyse toonde geen effect van luchtreinigers op de primaire uitkomstmaat 'kwaliteit van leven' (globale SGRQ-score), maar wel op bepaalde secundaire uitkomstmaten zoals matige exacerbaties en gebruik van noodmedicatie. Een per protocolanalyse die zich beperkte tot patiënten met een therapietrouw van meer dan 80% toonde een verbetering van 4 eenheden op de globale SGRQ-score, ruim boven het minimale klinisch relevante verschil (9). Een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse toonde een dosisafhankelijk effect bij patiënten die meer tijd thuis doorbrachten. Ook patiënten met een lagere FEV1 hadden meer kans om voordeel te halen uit de interventie. Hoewel de intention-to-treatanalyse van deze studie geen verbetering kon aantonen van luchtzuivering op de primaire uitkomstmaat kwaliteit van leven, zijn de andere resultaten dus wel bemoedigend. Het gebrek aan power van de studie, in combinatie met de relatief korte duur, zou een mogelijke verklaring kunnen zijn voor de gevonden resultaten. Verdere studies zijn dus nodig om de voordelen van dergelijke luchtreinigers te bevestigen of te ontkrachten. Nieuwe studies worden idealiter uitgevoerd in verschillende regio's om rekening te kunnen houden met variaties in de kwaliteit van de buitenlucht, alsook over een langere periode waardoor men kan nagaan in hoeverre de waargenomen gunstige effecten aanhouden. De auteurs stellen zich de vraag of de reductie van fijne stofdeeltjes (PM_{2.5}) of eerder de reductie van stikstofdioxide (NO₂) heeft bijgedragen tot de verbetering van de symptomen. Een latere stratificatieanalyse, gepubliceerd in 2023, toonde dat de klinisch significante verbetering van de respiratoire gezondheid van personen met COPD geassocieerd was met de reductie van fijne stofdeeltjes (PM_{2.5}) in gebouwen (10). Ook de vermindering van allergenen dankzij HEPA-filters zou een rol kunnen spelen (11).

Ten slotte, stel dat we aannemen dat een toekomstige studie aantoont dat luchtreinigers een reëel klinisch voordeel opleveren bij COPD, moeten ook andere aspecten onderzocht worden: worden deze toestellen best voorbehouden voor zwaar vervuilde regio's?; vormen de kosten van dergelijke toestellen en de noodzaak van een goede therapietrouw mogelijk belangrijke hinderpalen?

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De internationale GOLD-richtlijn van 2023 over COPD maakt geen melding van het gebruik van luchtreinigers. Deze richtlijn beveelt wel voldoende ventilatie en niet-vervuilende kookmethodes aan (bewijs niveau B) (3). De WHO beveelt een fijnstofniveau aan van $\leq 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (12).

Besluit van Minerva

Deze dubbelblinde RCT met heel wat methodologische tekortkomingen en onvoldoende power toont dat het gebruik van een draagbare luchtreiniger bij ex-rokers met COPD de primaire uitkomstmaat, met name de totale SGRQ-score, niet verbetert. Men zag wel een statistisch significante verbetering in secundaire uitkomstmaten, zoals het aantal matige exacerbaties, respiratoire symptomen en het gebruik van noodmedicatie. Deze resultaten zijn eerdere hypothesevormend en verdere, grootschaligere studies zijn nodig om de voordelen van deze luchtreinigers te bevestigen.

Referenties zie website