



Vermindert het onmiddellijke gebruik van hoge dosissen LABA/inhalatiecorticosteroiden tijdens een bovensteluchtweginfectie de incidentie van COPD-exacerbaties?

Referentie

Stolz D, Hirsch HH, Schilter D, et al. Intensified therapy with inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists at the onset of upper respiratory tract infection to prevent chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:1136-46. DOI: 10.1164/rccm.201709-1807OC

Duiding

Alain Van Meerhaeghe, Service de Pneumologie et GERHPAC, Hôpital Vésale, CHU-Charleroi ; Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB

Respiratoire infecties zijn de meest frequente uitlokkende factor voor acute COPD-exacerbaties. Met dank aan genetische amplificatietechnieken zoals PCR schat men dat tussen de 30 en 60% van de exacerbaties uitgelokt worden door virale infecties die verantwoordelijk zijn voor het grootste deel van de bovenste luchtweginfecties (1,2).

In de huidige studie includeerde men 450 COPD-patiënten (gemiddelde leeftijd van 67 jaar (SD 9 jaar); 35% actieve rokers, gemiddelde ESW na bronchodilatatie van 54% (SD 16,85% van de voorspelde waarde, hoofdzakelijk GOLD-stadium II tot III), positieve reversibiliteitstest bij 7% van de geïncludeerde deelnemers, en met minstens 1 exacerbatie in het voorbije jaar (3). Na inclusie kregen de patiënten budesonide 200 μ g/formoterol 6 μ g 2 x/dag, een dosis die ze moesten blijven nemen tijdens de volledige duur van de studie. Andere behandelingen werden niet gewijzigd, in het bijzonder werd LAMA door 66% van de deelnemers verder ingenomen. Bij de eerste symptomen van een bovenste luchtweginfectie - gedefinieerd als het optreden of het verergeren van minstens een van de volgende symptomen: rinorroe of neusobstructie, postnasale drip, niezen -, werd hen gevraagd om ofwel budesonide 400 μ g/formoterol 12 μ g 2x/dag in te nemen (= een verdubbeling van de onderhoudsdosis) ofwel een placebo volgens het randomisatieschema en dat gedurende 10 dagen. Ook werd een nasopharyngeale en bucale wisser afgenomen. De belangrijkste analyse gebeurde volgens ITT, studieuitvallers beschouwde men als patiënten met een acute COPD-exacerbatie (*supplementen, pagina 11*).

De **primaire uitkomstmaat** – incidentie van exacerbaties geassocieerd aan een bovenste luchtweginfectie – was niet significant verschillend tussen de twee armen (14,6% versus 16,2%; HR van 0,77 met 95% BI van 0,46 tot 1,33; $p=0,321$). Wat de secundaire uitkomstmaten betreft, was het risico van ernstige exacerbaties (waarvoor hospitalisatie vereist was) verminderd met een HR van 0,28 (met 95% BI van 0,11 tot 0,74; $p=0,01$). In een tweede stap evalueerde men de primaire en secundaire uitkomstmaten binnen vooraf bepaalde **subgroepen**, gedefinieerd volgens de ernst van COPD. In deze analyse was de effectgrootte nog groter en significant naarmate de COPD ernstig was en de **BODE-score** ≥ 2 was. Tot slot was het effect statistisch significant wanneer de uitgeademde NO-fractie hoger of gelijk was aan 15,5 ppm (wat wijst op de aanwezigheid van een inflammatie met eosinofielen van de bronchiale mucosa). Signaleren we dat in 53% van de bovenste luchtweginfecties en in 39% van de COPD-exacerbaties virussen gedetecteerd werden (*supplementen, pagina 28*).

Deze studie haalt een klinisch relevant en interessant probleem aan. Inderdaad, ondanks de aanbevelingen van GOLD 2019, worden inhalatiecorticosteroiden nog zeer veel voorgeschreven voor COPD, ook in België waar meer dan 70% van de COPD-patiënten inhalatiecorticosteroiden gebruikt (4,5). Deze inhalatiemedicatie is geassocieerd met pneumonie en alleen hoge dosissen op korte termijn (10 dagen) geven om een exacerbatie te vermijden is intellectueel verleidelijk (6). Men moet echter voorzichtig blijven omwille van het volgende: de primaire uitkomstmaat van de studie werd niet bereikt, en de significante resultaten van de vooraf bepaalde subgroepen volgens de ernst van COPD, vermenigvuldigen de statistische testen en doen zonder correctie de mogelijkheid van vals-positieven toenemen. Bovendien, ook al is er een verband tussen de meeste bovenste luchtweginfecties en exacerbaties, blijft een omgekeerde causaliteit (de exacerbatie die de virale infectie faciliteert) voor enkele patiënten niet volledig uitgesloten (7).

Een nieuw grootschalig onderzoek, eventueel beperkt tot de meest ernstige gevallen van COPD, en met een duidelijke precisering van de chronologie van elke bovenste luchtweginfectie en exacerbatie zou onze kennis hierover kunnen doen toenemen.

Besluit

Bij patiënten met een COPD-graad II of III onder een onderhoudsbehandeling met de associatie inhalatiecorticosteroiden/LABA (en dikwijls ook LAMA), is niet aangetoond dat het gedurende 10 dagen nemen van budesonide 400 µg/formoterol 12 µg 2x/dag, een verdubbeling van de onderhoudsbehandeling, bij het begin van de symptomen van een bovenste luchtweginfectie effectief is op het vlak van de incidentie van exacerbaties. Het vermindert wel het risico van ernstige exacerbaties (waarvoor hospitalisatie vereist is), maar dit was een secundaire uitkomstmaat waarvoor bevestiging noodzakelijk is.

Voor de praktijk

Laten we voor de praktijk in het spoor van de GOLD-richtlijn de noodzakelijke reductie van inhalatiecorticosteroiden in de onderhoudsbehandeling van COPD onthouden (4). Tegelijkertijd kan men momenteel, in afwachting van bijkomend bewijs, de huisarts in het kader van een bovenste luchtweginfectie alleen aanraden om zijn beslissing (inhalatiecorticosteroiden/LABA al dan niet verhogen voor een korte periode) te baseren op zijn kennis over de patiënt die voor hem zit en op de ernst van de COPD.

Referenties

1. Thibaut HJ, Lacroix C, De Palma AM, et al. Toward antiviral therapy/prophylaxis for rhinovirus-induced exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: challenges, opportunities, and strategies. *Rev Med Virol* 2016;26:21-33. DOI: 10.1002/rmv.1856
2. Kherad O, Kaiser L, Bridevaux PO, et al. Upper-respiratory viral infection, biomarkers, and COPD exacerbations. *Chest* 2010;138:896-904. DOI: 10.1378/chest.09-2225
3. Stolz D, Hirsch HH, Schilter D, et al. Intensified therapy with inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists at the onset of upper respiratory tract infection to prevent chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:1136-46. DOI: 10.1164/rccm.201709-1807OC
4. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2018. Available from: http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf (website geraadpleegd op 14/08/2019).
5. Cataldo D, Derom E, Liistro G, et al. Overuse of inhaled corticosteroids in COPD: five questions for withdrawal in daily practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:2089-99. DOI: 10.2147/COPD.S164259
6. Crim C, Calverley PM, Anderson JA, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009;34:641-7. DOI: 10.1183/09031936.00193908
7. Hurst JR, Donaldson GC, Wilkinson TM, et al. Epidemiological relationships between the common cold and exacerbation frequency in COPD. *Eur Respir J* 2005;26:846-52. DOI: 10.1183/09031936.05.00043405