

NHG-Standpunt inhalatiecorticosteroiden bij matig ernstig COPD: GLUCOLD-onderzoek is geen reden voor wijziging advies in NHG-Standaard

De aanbevelingen voor het gebruik van inhalatiecorticosteroiden in de NHG-Standaard COPD hoeven niet te worden aangepast. Dat concludeert het NHG na bestudering van de resultaten van het GLUCOLD-onderzoek. In een recent persbericht melden twee hoogleraren longziekten dat het GLUCOLD-onderzoek *'heel duidelijk laat zien dat in een vroeg stadium van COPD, de medicatie goed werkt op de ontsteking en op de klachten van de patiënt. Huisartsen moeten zich realiseren dat het wel degelijk zinvol is om patiënten met een milde vorm van COPD inhalatiecorticosteroiden voor te schrijven'*. Omdat in de NHG-Standaard staat dat inhalatiecorticosteroiden alleen als proefbehandeling kunnen worden overwogen bij patiënten met frequente exacerbaties, leidt dit persbericht onder huisartsen mogelijk tot verwarring. Hieronder volgt een toelichting op het onderzoek en de conclusie van het NHG.

Wat is onderzocht?

GLUCOLD is een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek bij 101 patiënten met matig ernstig of ernstig COPD (GOLD 2 en 3) [Lapperre 2009]. De gemiddelde FEV1-waarde bij inclusie bedroeg 63%, 64 procent van de patiënten rookte en het gemiddelde aantal pakjaren van alle patiënten bedroeg 43. De follow-up bedroeg 30 maanden bij 86 patiënten. In het onderzoek werd het effect van een inhalatiecorticosteroid (ICS) en een langwerkend beta-2-sympathomimeticum nagegaan. Er werden vier behandelingen met elkaar vergeleken:

- 30 maanden fluticason 2 dd 500 microgram;
- 6 maanden fluticason 2 dd 500 microgram en 24 maanden placebo;
- 30 maanden fluticason 2 dd 500 microgram en salmeterol 2 dd 50 microgram;
- 30 maanden placebo.

De primaire uitkomstmaat was de anti-inflammatoire werkzaamheid van ICS op celniveau in de luchtwegen, onderzocht door middel van bronchoscopie en sputumafname. Secundaire uitkomstmaten waren klinische parameters zoals FEV1 daling, dyspneu score en kwaliteit van leven. Het effect van ICS op de reductie van bronchiale T-cellen en mestcellen was statistisch significant. Daarnaast liet fluticason gedurende 30 maanden vergeleken met 30 maanden placebo een statistisch significante afname van de FEV1 daling zien gedurende laatste 24 maanden van het onderzoek (verschil 86 ml/jaar, BI 43-129 ml/jr, $p < 0,001$). Onderlinge vergelijking van de andere behandelingen liet geen significante verschillen zien.

Bespreking

De bevinding over het effect van fluticason in vergelijking met placebo is opmerkelijk omdat in twee recente meta-analyses met zeer grote groepen patiënten op basis van deels dezelfde onderzoeken geen effect van ICS op de FEV1 werd daling waargenomen [Soriano 2007; Yang 2007]. Mogelijke verklaringen voor de afwijkende bevinding van het GLUCOLD-onderzoek zijn:

- Verschillen in de onderzochte populaties. De patiëntkenmerken in de meta-analyses waren echter niet wezenlijk verschillend met die van het GLUCOLD onderzoek.
- Verschillen in middelen en doseringen. In het GLUCOLD onderzoek werd een hoge dagdosis ICS gebruikt (1000 microg fluticason). In de meta-analyse van Soriano werd deze dagdosis in twee onderzoeken gebruikt [Burge 2000, Calverley 2003] terwijl in de andere onderzoeken een matige dagdosis ICS werd voorgeschreven. De studie van Burge (gemiddelde FEV1 50 %) liet daarbij geen significant effect zien op de FEV1 daling, de studie van Calverly (gemiddelde FEV1 45 %) wel.
- Vertekening door toeval. Uiteindelijk is de analyse van het GLUCOLD onderzoek gebaseerd op een vergelijking van 22 patiënten in de ICS groep en 20 in de placebogroep

(d.w.z. minder dan 1 % van de aantallen patiënten in de meta-analyses). Bovendien betreft het verschil in FEV1-daling tussen de fluticasongroep en de placebogroep een secundaire uitkomstmaat hetgeen doorgaans niet als doorslaggevend wordt beschouwd. Vertekening door toeval is dan ook de meest waarschijnlijke verklaring voor de afwijkende bevinding uit het GLUCOLD onderzoek.

Conclusie

De bewijskracht van het GLUCOLD-onderzoek is onvoldoende om de controverse over het effect van ICS bij COPD definitief te beslechten. Er blijft grote behoefte aan een medicament dat –uiteraard naast stoppen met roken - de versnelde daling van de FEV1 bij patiënten met COPD een halt toeroept. Vooralsnog is er geen aanleiding om de aanbeveling over het gebruik van ICS in de NHG-standaard COPD aan te passen.

R.M.M. Geijer, I.J.M.Smeele, Wiersma Tj

- Lapperre TS, Snoeck-Stroband JB, Gosman MME, et al. and the GLUCOLD (Groningen Leiden Universities Corticosteroids in Obstructive Lung Disease) Study Group. Effect of Fluticasone With and Without Salmeterol on Pulmonary Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Trial *Ann Intern Med* 2009;151:517-527.
- Soriano JB, Sin DD, Zhang X, et al. A Pooled analysis of FEV1 decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo. *Chest*. 2007;131:682-9.
- Yang IA, Fong K, Sim EHA, Black PN, Lasserson TJ. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD002991. DOI: 10.1002/14651858.CD002991.pub2.
- 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; 320:1297–1303.
- Calverley PM, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled trial [TRISTAN]. *Lancet* 2003; 361:449–456.