

Effecten van nedocromil bij patiënten met matig ernstige Cara

Een gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde trial

W. VAN HENSBERGEN
M. DE HAAN
J.Th.M. VAN EIJK

Van Hensbergen W, De Haan M, Van Eijk JThM. Effecten van nedocromil bij patiënten met matig ernstige Cara. Een gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde trial. *Huisarts Wet* 1993; 36(8): 247-51.

Samenvatting In dit artikel worden de resultaten besproken van een gerandomiseerde dubbelblinde trial waarin nedocromil wordt vergeleken met een placebo bij patiënten met matig ernstige Cara in de leeftijd van 18-45 jaar, die alleen bèta-mimetica 'zo nodig' gebruikten. De verschillen tussen de nedocromil- en placebo-groep werden geanalyseerd ten aanzien van de volgende effectparameters: de klachtscore, het bijgebruik van bèta-mimetica, piekstroomscores, FEV₁, FEV₁/VC en de histaminerempel. In totaal 49 patiënten werden uiteindelijk toegelaten. Er bleek een consistente trend ten gunste van nedocromil ($p < 0,001$ voor de piekstroomscore; $p > 0,05$ voor alle andere effectparameters). Bij 17 van hen bleken acceptatieproblemen: ongewenste symptomen, interventie niet gestaakt (5), interventie gestaakt wegens ongewenste symptomen (7) en interventie gestaakt wegens persoonlijke omstandigheden (5). In deze studie worden onvoldoende aanwijzingen gevonden voor de effectiviteit van nedocromil bij patiënten met matig ernstige Cara. Er zijn veel acceptatieproblemen. Het meest voorkomende ongewenste symptoom (toename klachten) moet worden toegeschreven aan de inhalator of het drijfgas.

Instituut voor Extramuraal Geneeskundig Onderzoek, Vakgroep Huisarts- en Verpleeghuisgeneeskunde, Faculteit der Geneeskunde, Vrije Universiteit, Postbus 7161, 1007 MC Amsterdam.
Dr. W. van Hensbergen, huisarts, onderzoeker; Prof. dr. M. de Haan, hoogleraar huisartsgeneeskunde; Prof. dr. J. Th. M. van Eijk, hoogleraar huisartsgeneeskunde.
Correspondentie: Dr. W. van Hensbergen.

Inleiding

Bij de behandeling van Cara nemen profylactische middelen een steeds belangrijker plaats in. Behandeling met alleen luchtwegverwijders is onvoldoende: deze middelen couperen de klachten weliswaar effectief, maar beïnvloeden de onderliggende ontstekingsreactie in de luchtwegen onvoldoende en hebben geen aangetoond gunstig effect op de prognose.¹

Nedocromil is een aan cromoglycaat verwant profylactisch middel voor Cara. Het zou ook de specifieke hyperreactiviteit beïnvloeden en daarmee een breder werkingsspectrum hebben dan cromoglycaat, dat vooral effectief is bij allergie en inspanningsastma.² *Holgate* concludeert in zijn overzichtsartikel dat nedocromil een veilig en effectief middel is.² Een recente internationale consensus ruimt een plaats in voor nedocromil bij patiënten met milde astma.³

Deze studie had ten doel de effectiviteit van nedocromil bij patiënten met matig ernstige Cara te beoordelen. De volgende hypothese werd getoetst: inhalatie van nedocromil door patiënten met matig ernstige Cara leidt tot minder luchtwegklachten, minder bijgebruik van bèta-mimetica en een betere longfunctie dan inhalatie van een placebo.

Methoden

Aan het onderzoek werd meegewerkt door 40 huisartsen in en rond Amsterdam. De studipopulatie werd beperkt tot patiënten die alleen 'zo nodig' luchtwegverwijders gebruikten, omdat de effecten van nedocromil kunnen worden verstoord door andere therapeutische schema's, zoals het gebruik van inhalatiecorticosteroiden, cromoglycaat of regelmatig gebruik van luchtwegverwijders. Patiënten van 18-45 jaar met aanwijzingen voor Cara in hun medisch dossier ontvingen de MRC-EGKS vragenlijst en ondergingen een lichamelijk en longfunctie-onderzoek in een hiervoor speciaal ingerichte bus. Patiënten met een subnormale FEV₁ (onder de voor hen voorspelde waarde minus 1,64 keer de residuale spreiding⁴) ondergingen

een reversibiliteitstest met salbutamol.

Criteria voor toelating tot de inlooperperiode van vier weken waren: matig ernstige Cara (graad 2-4 volgens Van der Lende,⁵ reversibele obstructie (>15 procent toename van de FEV₁ na inhalatie van salbutamol^{6,7}), niet continu onder specialistische zorg, geen zwangerschap (splanen), alleen gebruik van bèta-mimetica 'zo nodig' en geen aandoeningen die de longfunctie beperken (decompensatio cordis, longemfyseem, ernstige misvormingen van de thorax).

Gedurende de inlooperperiode vulden de patiënten twee keer daags een dagboek in. Zij beantwoordden per dag acht vragen over de ernst van hun luchtwegklachten: wakker door kortademigheid, wakker door hoest of piepen op de borst, de hele nacht wakker, 's nachts bèta-mimeticum gebruikt, kortademigheid gedurende het grootste deel van de dag, hoesten of piepen op de borst gedurende het grootste deel van de dag, beperking van het dagelijks functioneren ten gevolge van luchtwegklachten en overdag bèta-mimeticum gebruikt. Verder registreerden zij 's ochtends en 's avonds de piekstroom (beste waarde van drie pogingen) en het aantal keren dat zij de vorige nacht of dag een bèta-mimeticum hadden geïnhaaleerd. De klachtscore van de inlooperperiode werd berekend door één punt te tellen voor elk positief antwoord per dag op de acht gestelde vragen.

Alleen patiënten met een klachtscore van meer dan 10 punten werden ingesloten voor de interventieperiode van 16 weken; anders zou tezeer het risico van verdunning van het effect dreigen. Alle patiënten gaven informed consent.

De ingesloten patiënten werden *at random* (1:1) toegewezen aan de nedocromil- of de placebo-groep. Het dubbelblinde karakter van de trial werd gewaarborgd door voor beide therapiegroepen dezelfde inhalator te gebruiken. De code nedocromil/placebo bleef geheim totdat de laatste patiënt volledig was vervolgd. Patiënten inhaleerden drie keer daags 4 mg nedocromil of drie keer daags een placebo. De huidige toedieningsvorm van nedocromil met smaakcorrigen was ten tijde van het onderzoek nog niet beschikbaar.

Longfunctieonderzoek werd verricht aan het begin en einde van de inlooperperiode en aan het einde van de interventieperiode. De spirometrische waarden (FEV₁% voorspeld en FEV₁/VC% voorspeld) werden vergeleken met de referentiewaarden van de EGKS.⁴ De histaminedrempel (PC₂₀FEV₁) werd bepaald conform de richtlijnen van *Eiser et al.*;⁸ een lage histaminedrempel betekent dat de patiënt ernstig hyperreactief is. Aan het einde van de inlooperperiode werd het allergieprofiel bepaald middels RAST's (huisstofmijt, graspollen, boompollen, kat, hond, knaagdieren, vogels, Aspergillus en Alternaria).

Tijdens de interventieperiode hielden de patiënten eenzelfde dagboek bij als tijdens de inlooperperiode. De hiermee longitudinaal verzamelde effectparameters werden berekend over de laatste 12 weken van de interventieperiode, omdat nedocromil enige weken tijd nodig heeft om effect te sorteren. De klachtscore van de interventieperiode werd op dezelfde wijze berekend als de klachtscore van de inlooperperiode. De piekstroomscore van de interventieperiode was het gemiddelde van de dagscores van de 40e, 54e, 68e, 84e, 96e en 110e dag; de piekstroom-dagscore was het gemiddelde van de waarde 's ochtends en 's avonds.

Het bijgebruik aan bèta-mimetica werd berekend door de dagelijks opgegeven aantallen inhalaties op te tellen. Als ten aanzien van deze parameters gegevens gedeeltelijk ontbraken, werd de score berekend over de periode waarover wel gegevens waren, naar evenredigheid omgerekend naar een score voor twaalf weken. Indien van een patiënt over minder dan zes weken gegevens beschikbaar waren, werden deze buiten de analyse gelaten.

Wanneer acceptatieproblemen (onvoldoende therapietrouw, ongewenste symptomen) bleken, stimuleerden de onderzoekers de patiënten zoveel mogelijk de interventie toch voort te zetten. Bij patiënten die de interventie desondanks staakten, werd nagegaan of zij dit deden vanwege ongewenste symptomen of persoonlijke omstandigheden, zoals verhuizing of drukte op het werk (en dus niet ziekte).

Verschillen tussen de beide therapiegroepen werden getoetst met de chi-kwadraat-, Mann-Whitney of Student t-toets; de keuze van de toets hing af van het meetniveau van de parameter en de verdeling ervan in de groepen. De vergelijkbaarheid van beide groepen werd ten aanzien van de volgende potentiële confounders tweezijdig getoetst: leeftijd, geslacht, allergieprofiel, longfunctie vóór randomisatie, ernst Cara conform *Van der Lende*, klachtscore van de inlooperperiode, gemiddelde piekstroomdagscore van de inlooperperiode en bijgebruik bèta-mimetica tijdens de inlooperperiode. Bij de vergelijking op effect-

parameters werd eenzijdig getoetst. Als grens voor statistische significantie werd een p-waarde <0,05 aangehouden.

Als een van de potentiële confounders scheef verdeeld bleek over de groepen, werd covariantie-analyse gebruikt om voor deze uitgangssituatie te corrigeren. Indien niet aan de voorwaarden voor covariantie-analyse werd voldaan, werden analyses binnen strata van de confounder uitgevoerd.

Conform het 'intention to treat'-principe werden de gegevens van patiënten die de inhalaties gestaakt hadden, meegenomen in de analyse.

Tabel 1 Weigeringen en uitsluitingen in diverse fasen van het onderzoek

Aangeschreven na analyse medisch dossier	409
<i>Weigeringen</i>	
- non-respons	138
- MRC-EGKS-vragenlijst: niet bereid tot deelname	85
- geen informed consent verkregen	6
- teruggetrokken tijdens inlooperperiode	10
Totaal weigeringen	239-
<i>Uitsluitingen bij start inlooperperiode</i>	
- ernst Cara conform Van der Lende 0 of 1	6
- ernst Cara conform Van der Lende 5	4
- andere therapie dan alleen bèta-mimetica zonodig	32
- regelmatige specialistische zorg	4
- regelmatige specialistische zorg en andere therapie dan alleen bèta-mimetica zonodig	21
- zwangerschap(splannen)	9
- thoraxafwijkingen*	2
- irreversibele obstructie	14
Totaal uitsluitingen bij start inlooperperiode	92-
<i>Uitgesloten tijdens of bij einde inlooperperiode</i>	
- corticosteroiden voorgeschreven voor exacerbatie†	2
- dagkaarten incorrect ingevuld	1
- onvoldoende ernstige klachten	25
Totaal uitgesloten tijdens of bij einde inlooperperiode	28-
Aantal gerandomiseerde patiënten	50
Uitgesloten na randomisatie (wegens zwangerschap)	1-
Patiënten voor trial	49

* Er werden bij lichamelijk onderzoek geen andere aandoeningen gevonden die de longfunctie beperken dan thoraxafwijkingen.

† Voor de behandeling van exacerbaties tijdens de inlooperperiode werden buiten bèta-mimetica geen andere middelen voorgeschreven dan corticosteroiden.

Resultaten

De insluitingsprocedure begon met het versturen van de MRC-EGKS vragenlijst

in september 1988; de laatste patiënt werd voor de interventieperiode ingesloten in maart 1989.

In totaal werden 409 patiënten bena-

derd. Hiervan weigerden 239 in diverse fasen deelname aan het onderzoek, terwijl 121 patiënten niet aan de insluitcriteria voldeden (tabel 1). Vijftig patiënten (28 vrouwen en 22 mannen) werden uiteindelijk gerandomiseerd in twee therapiegroepen van elk 25 patiënten; 49 van hen volbrachten het onderzoek en hun gegevens konden worden geanalyseerd. Respondenten (op de MRC-EGKS-vragenlijst, 271) en non-respondenten (138) verschillen niet qua leeftijd en geslacht.

De twee therapiegroepen bleken onderling goed vergelijkbaar, behalve ten aanzien van het geslacht en de gemiddelde piekstroomdagscore van de inlooperperiode. Voor de ongelijke uitgangssituatie werd gecorrigeerd via covariantie-analyse. Omdat ten aanzien van het geslacht niet aan de voorwaarden hiervoor werd voldaan, werd het therapie-contrast voor mannen en vrouwen separaat geanalyseerd. Deze analyse betreft overigens alleen de potentiële modificatie van de effecten van nedocromil door het geslacht; confounding kon worden uitgesloten, omdat geen samenhang werd gevonden met de afhankelijke variabelen. De enige uitzondering was de bij vrouwen significant lagere piekstroom, hetgeen echter een biologisch gegeven is. Daarom is deze bevinding niet op te vatten als een aanwijzing voor confounding.

De ene patiënt die na de randomisatie werd uitgesloten, bleek zwanger en staakte de inhalaties op ons advies; zij bleek nedocromil te hebben geïnhaald.

Bij 17 van de 49 patiënten waren er acceptatieproblemen (8 uit de nedocromil-groep, 9 uit de placebo-groep); 7 van hen staakten de interventie wegens ongewenste symptomen, 5 wegens persoonlijke omstandigheden; de overige 5 staakten de interventie niet.

Problemen met de therapietrouw kwamen voor bij 5 patiënten uit de nedocromil-groep en bij 7 uit de placebo-groep. Ongewenste symptomen kwamen voor bij 6 patiënten in beide groepen. Het patroon van de ongewenste symptomen kwam bij alle 12 patiënten overeen: direct na de inhalatie kreeg men luchtwegklachten,

Tabel 2 Verschil tussen de nedocromil- en placebo-groep ten aanzien van effectparameters

Parameter (eenheid)	nedocromil-groep			placebo-groep		
	n	mean rank		n	mean rank	
Klachtscore	23	20,4		21	24,6	
Bijgebruik bèta-mimetica	23	21,1		21	24,1	
Histaminedrempel (mg/ml)	23	22,4		19	20,4	
	n	ruw gem. (SD)	gecorr. gem.	n	ruw gem. (SD)	gecorr. gem.
FEV ₁ % voorspeld	24	94 (12)	-	21	91 (17)	-
FEV ₁ /VC % voorspeld	24	104 (15)	-	21	98 (13)	-
Piekstroomscore interventieperiode (l/min)*	23	505 (85)	464	21	397 (87)	437

Aantekeningen

n = aantal patiënten met valide gegevens per groep.

ruw gem: gemiddelde ongecorrigeerd voor gemiddelde piekstroomdagscore in de inlooperperiode;

gecorr. gem: gemiddelde gecorrigeerd voor gemiddelde piekstroomdagscore in de inlooperperiode.

* Verschil is significant (na correctie met covariantie-analyse indien van toepassing).

Tabel 3 Verschillen tussen de nedocromil- en placebo-groep ten aanzien van de klachtscore en piekstroomscore in de eerste t/m de vierde maand van de interventieperiode

Parameter (eenheid)	nedocromil-groep			placebo-groep		
	n	mean rank		n	mean rank	
<i>Klachtscore</i>						
1e maand	24	20,9		22	26,3	
2e maand	24	20,3		22	27,0	
3e maand	22	19,1		21	25,1	
4e maand	22	20,1		20	23,0	
	n	ruw gem. (SD)	gecorr. gem.	n	ruw gem. (SD)	gecorr. gem.
<i>Piekstroomscore (l/min)</i>						
12e dag*	23	493 (98)	451	22	380 (78)	422
40e dag*	24	500 (88)	458	21	392 (82)	433
68e dag*	22	512 (82)	473	21	399 (85)	437
96e dag	22	504 (83)	466	20	407 (98)	444

Aantekeningen

n = aantal patiënten met valide gegevens per groep.

ruw gem: gemiddelde ongecorrigeerd voor gemiddelde piekstroomdagscore in de inlooperperiode;

gecorr. gem: gemiddelde gecorrigeerd voor gemiddelde piekstroomdagscore in de inlooperperiode.

* Verschil is significant (na correctie met covariantie-analyse indien van toepassing).

meestal een benauwd gevoel en soms hoest. Eén patiënte vond bovendien 'dat haar bronchitis erger werd'. Inhalatie van een bèta-mimeticum gaf verlichting, zij het niet bij alle patiënten volledig, ondanks dat zij hiervan een hoge dosering gebruikten. Twee patiënten uit de nedocromil-groep klaagden over misselijkheid.

Ten aanzien van alle effectparameters valt het contrast uit ten gunste van de nedocromil-groep (tabel 2); alleen bij de piekstroomscore is het verschil echter significant. Correctie voor de ongelijke uitgangssituatie verkleint het contrast, maar het verschil blijft significant.

Analyse naar potentiële modificatie van het effect van nedocromil door geslacht laat zien dat de verschillen ten gunste van nedocromil ten aanzien van de klachtscore en piekstroomscore groter zijn bij vrouwen dan bij mannen.

Uit tabel 3 blijkt dat de verschillen tussen nedocromil- en placebo-groep het grootst zijn in de tweede en derde maand van de interventieperiode, en dat zij afnemen in de vierde maand.

Beschouwing

In dit onderzoek zijn onvoldoende aanwijzingen gevonden dat nedocromil effectief is bij patiënten met matig ernstige Cara. Bovendien hebben zich meer acceptatieproblemen voorgedaan dan in eerdere studies.

Voor de tegenvallende resultaten ten aanzien van de effectiviteit van nedocromil zijn twee mogelijke verklaringen van belang. Ten eerste zijn patiënten met relatief lichte klachten ingesloten. Deze verklaring wordt ook door Holgate genoemd.² Ten tweede speelt de kleine studiepopulatie een rol; als wij erin geslaagd zouden zijn meer patiënten voor het onderzoek in te sluiten, zou de trend die ten gunste van nedocromil werd gevonden, mogelijk ten aanzien van meer effectparameters significant zijn geweest. Holgate noemt nog een derde mogelijkheid – een te grote variabiliteit van de symptomen bij de toegelaten patiënten – maar deze ver-

klaring lijkt niet op te gaan voor onze studie, omdat wij een relatief homogene groep patiënten hebben ingesloten.

De acceptatieproblemen beruisten vooral op de ongewenste symptomen die de patiënten ondervonden. Deze symptomen hadden een negatieve invloed op de therapietrouw. Het meest voorkomende ongewenste symptoom (toename van klachten na inhalatie nedocromil/placebo) is niet te beschouwen als een bijwerking van nedocromil, omdat het in beide groepen even vaak gemeld werd. Het ligt meer voor de hand de verklaring te zoeken bij een hyperreactieve respons, die samenhangt met het drijfgas of met de hoge druk waaronder de inhoud van de inhalator in de luchtwegen verspreid wordt. De minder vaak gemelde misselijkheid is wel een bekende bijwerking van nedocromil.²

De problemen met de therapietrouw uit onze studie kunnen samenhangen met kenmerken van de studiepopulatie. Uit de literatuur is bekend dat de therapietrouw afneemt als patiënten minder ernstige klachten hebben.⁹⁻¹¹ Bovendien gebruiken de patiënten uit dit onderzoek alleen bèta-mimetica 'zo nodig' en waren zij niet gewend aan onderhoudsmedicatie.

Recent Nederlands onderzoek toont aan dat inhalatiecorticosteroiden bij patiënten met matig ernstige Cara wel effectief zijn.¹² De conclusie dat inhalatiecorticosteroiden een betere onderhoudsmedicatie voor patiënten met matig ernstige Cara zijn dan nedocromil, lijkt dan ook voor de hand te liggen. Toch zijn enkele kanttekeningen op hun plaats. Het onderzoek van Dompeling had een grotere studiepopulatie en een langere looptijd dan ons onderzoek, en de patiëntengroepen uit beide onderzoeken zijn niet goed vergelijkbaar. Bovendien is nog niet zoveel bekend over de effecten van inhalatiecorticosteroiden of nedocromil bij patiënten met matig ernstige Cara op langere termijn. Voor het bepalen van de definitieve keuze tussen inhalatiecorticosteroiden en nedocromil is dan ook een vergelijkend effect-onderzoek van voldoende omvang en met een voldoende lange looptijd nodig.

Over de betekenis van twee andere bevindingen uit dit onderzoek zijn nog geen

definitieve uitspraken te doen; de studiepopulatie was te klein om te kunnen concluderen dat vrouwen beter reageren op nedocromil dan mannen, en de duur van het onderzoek was te kort om te kunnen concluderen dat het effect van nedocromil afneemt met het verlopen van de tijd.

Literatuur

- 1 Postma DS. Reversibility of airflow obstruction [PhD Thesis]. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen, 1984.
- 2 Holgate ST. Clinical evaluation of nedocromil sodium in asthma. *Eur J Respir Dis* 1986; 69(Suppl 147): 149-59.
- 3 International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. *Eur Respir J* 1992; 5: 601-41.
- 4 Quanjer PhH, ed. Standardized lung function testing. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983; 19(Suppl 5): 1-95.
- 5 Van der Lende R, Jansen-Koster EJ, Knipstra S, et al. Definitie van Cara in epidemiologie en preventie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1975; 119: 1975-87.
- 6 Ries AL. Response to bronchodilators. In: Clausen JL, ed. *Pulmonary function testing. Guidelines and controversies*. New York: Academic Press, 1982.
- 7 Sourk PL, Nugent KM. Bronchodilator testing: confidence intervals derived from placebo inhalations. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 153-7.
- 8 Eiser NM, Kerrebijn KF, Quanjer PhH. Guidelines for standardization of bronchial challenges with (non specific) bronchoconstricting agents. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983; 19: 495-514.
- 9 Creer TL. Asthma therapy: a behavioral health care system for the respiratory disorders. New York: Springer, 1979.
- 10 Griffith S. A review of the factors associated with patient compliance and the taking of prescribed medicines. *Br J Gen Pract* 1990; 40: 114-6.
- 11 Ley P. The psychology of compliance. In: Osborne DJ, Gruneberg MM, Eiser JR, eds. *Research in psychology and medicine*. London: Academic Press, 1979.
- 12 Dompeling E. Diagnosis and treatment of patients with progressive airflow obstruction. Lelystad: Meditekst, 1993. ■

Abstract

Van Hensbergen W, De Haan M, Van Eijk JThM. Effects of nedocromil sodium in patients with mild airflow obstruction. A placebo-controlled randomized clinical trial. Huisarts Wet 1993; 36(7): 247-50.

This report describes the results of a double-blind randomized clinical trial in which nedocromil sodium is compared to a placebo in patients with mild airflow obstruction (asthma or COPD), 18 to 45 years of age, and using beta-mimetics on demand only. The nedocromil and placebo group were compared on the seriousness of the respiratory symptoms, the

extent of the use of beta-mimetics, peak flow scores, FEV₁, FEV₁/VC and the histamine threshold. 49 patients were eventually admitted. A nedocromil positive trend became apparent on all outcome parameters ($p < 0.001$ on the peak flow scores, $p > 0.05$ on all other outcome parameters). Acceptance problems appeared in 17 cases: intervention continued despite adverse events (5), intervention discontinued because of adverse events (7), intervention discontinued because of personal circumstances (5). This study does not support the effectiveness of nedocromil sodium in patients with mild airflow obstruction. Acceptance problems oc-

curred frequently. The most common adverse event was more respiratory symptoms, which should be attributed to the nedocromil inhaler or to the aerosol.

Key words Asthma; Chronic obstructive pulmonary disease; Family practice; Nedocromil sodium.

Correspondence Dr. W. van Hensbergen, Department of General Practice and Nursing Home Medicine, Faculty of Medicine, Free University, PO Box 7161, 1007 MC Amsterdam, The Netherlands.