

# Het nut van de orale prednisonetest bij de behandeling van COPD in de eerste lijn

Niels Chavannes, Tjard Schermer, Emiel Wouters, Reinier Akkermans, Richard Dekhuijzen, Jean Muris, Chris van Weel, Onno van Schayck

## Inleiding

Het begrip *chronic obstructive pulmonary disease* (COPD) verwijst naar diverse groepen patiënten. Het gaat om patiënten met chronische bronchitis of emfyseem, met obesitas dan wel ernstige depletie, met volledig irreversibele obstructie of met een gedeeltelijk reversibele component naast een persisterende obstructie. Volgens de internationale GOLD-definitie,<sup>1</sup> maar ook in de dagelijkse praktijk, vallen al deze groepen onder het heterogene ziektebeeld COPD. In veel (therapeutische) COPD-trials past men strikte toelatingscriteria toe om populatiehomogeniteit te waarborgen,<sup>2,3</sup> wat de generaliseerbaarheid beperkt.<sup>4</sup> Uit grote prospectieve onderzoek-

ken blijkt dat hooggedoseerde inhalatiecorticosteroiden de progressieve achteruitgang van de longfunctie bij COPD niet klinisch relevant verlagen.<sup>2,3,5,6</sup> Deze gerandomiseerde onderzoeken excludeerden om methodologische redenen echter alle patiënten met enige vorm van reversibiliteit.<sup>7</sup> In de dagelijkse praktijk gebruikt men de orale prednisonetest veelal om patiënten met een respons op orale steroiden te identificeren, waarbij men aanneemt dat dit een gunstig effect van inhalatiecorticosteroiden voorspelt. Het is voornamelijk onduidelijk welk deel van de COPD-populatie een persisterende obstructie met een reversibele component op bronchodilatatie vertoont. Schattingen lopen uiteen van 10 tot

## Samenvatting

Chavannes NH, Schermer TRJ, Wouters EFM, Akkermans RP, Dekhuijzen PNR, Muris JWM, et al. Het nut van de orale prednisonetest bij de behandeling van COPD in de eerste lijn. *Huisarts Wet* 2010;5:272-6.

**Doel** We gebruikten de orale prednisonetest om te achterhalen welke COPD-patiënten baat konden hebben bij behandeling met inhalatiesteroïden. Eerdere onderzoeken hadden betrekking op geselecteerde patiënten die niet representatief zijn voor de grote groep COPD-patiënten die onder behandeling staan van een huisarts.

**Method** We includeerden rokers en voormalige rokers met chronische bronchitis of COPD. Voorafgaand aan randomisatie ondergingen zij een orale prednisonetest (14 dagen 30 mg) in een driejarige gerandomiseerde klinische trial (COOPT-trial). We verrichtten voor en na de prednisonetest longfunctiemetingen. Responders en non-responders classificeerden we aan de hand van (inter)nationale criteria. Met behulp van analysetechnieken voor herhaalde metingen vergeleken we daarna de effectiviteit van geïnhaleerd fluticason (FLU) ten opzichte van placebo. Uitkomstmaten waren kwaliteit van leven (Chronic Respiratory Disease Questionnaire), exacerbatiefrequentie en eensecondvolume (FEV<sub>1</sub>) na luchtwegverwijding.

**Resultaten** We randomiseerden 286 patiënten uit 44 huisartspraktijken. Negen tot 16% van de COPD-populatie classificeerden we als responder, afhankelijk van de gebruikte criteria. Gemiddeld bereikten responders niet het minimaal klinisch relevante verschil op de kwaliteit van leven, al vonden we een borderline significant effect van FLU (0,29 punten/jaar,  $p = 0,05$ ). We zagen mogelijk klinisch relevante reducties in exacerbatie-

frequentie (rate ratio 0,67) en FEV<sub>1</sub>-achteruitgang (39 ml/jaar), maar deze bereikten geen statistische significantie.

**Conclusie** De orale prednisonetest onderscheidde een beperkt aantal eerstelijnspatiënten met COPD bij wie geen klinisch relevant effect van inhalatiesteroïden op de kwaliteit van leven optrad. Daarnaast zagen we geen significante effecten op exacerbatiefrequentie of longfunctiedaling.

LUMC, afdeling Public Health en Eerstelijns Geneeskunde, Postbus 9600, 2300 RC Leiden: N.H. Chavannes, huisarts en associate professor. Maastricht Universiteit Medisch Centrum, Care and Public Health Research Institute: J.W.M. Muris, huisarts en associate professor; prof.dr. C.P. van Schayck, hoogleraar Preventieve Geneeskunde; afdeling Longziekten: prof. dr. E.F.M. Wouters, hoogleraar Longziekten. UMC St Radboud, Nijmegen, afdeling Eerstelijns Geneeskunde: T.R.J. Schermer, epidemioloog en onderzoekscoördinator; R.P. Akkermans, statisticus; prof.dr. C. van Weel, hoogleraar Huisartsgeneeskunde; afdeling Longziekten: prof.dr. P.N.R. Dekhuijzen, hoogleraar Longziekten.

Correspondentie: n.h.chavannes@lumc.nl

Mogelijke belangenverstremming: financiering door College voor Zorgverzekeringen (CvZ). Aanvullende financiering door het Nederlands Astma Fonds. Medicatie werd verstrekt door GlaxoSmithKline, Zambon en Boehringer-Ingelheim.

Dit artikel is een bewerkte vertaling van: Chavannes NH, Schermer TRJ, Wouters EFM, Akkermans RP, Dekhuijzen PNR, Muris JWM, et al. Predictive value and utility of oral steroid testing for treatment of COPD in primary care: the COOPT Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:431-6. Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

### Wat is bekend?

- ▶ COPD is een veelvoorkomend, heterogeen ziektebeeld in de eerste lijn.
- ▶ Er is behoefte aan valide tests om behandelresultaten te kunnen voorspellen.

### Wat is nieuw?

- ▶ De orale prednisonetest onderscheidt een beperkt aantal eerstelijnspatiënten en kan daarbij een klinisch relevant effect van inhalatiesteroïden niet voorspellen.

30%, afhankelijk van de klinische setting.<sup>7-9</sup> Men neemt aan dat 20 tot 30% van de COPD-patiënten bij kortdurend oraal corticosteroïdengebruik een significante verbetering van de FEV<sub>1</sub> doormaakt.<sup>7,10-12</sup>

Als er sprake is van persisterende obstructie met mogelijk een reversibele component was het tot voor kort de gewoonte om de prednisonetest uit te voeren, al had men daarvan de validiteit niet vastgesteld en adviseerden diverse (inter)nationale richtlijnen verschillende afkappunten.<sup>1,13-16</sup> Als gevolg van deze situatie zijn er uitgebreide discussies geweest over de voorspellende waarde en bruikbaarheid van een prednisonestrespons binnen de COPD-populatie.<sup>7,9</sup> Kleine, kortdurende onderzoeken onder geselecteerde patiëntengroepen hebben verschillende regimes van prednisonests beschreven, wat resulteerde in een min of meer geaccepteerde vorm (14 dagen 30 mg prednison) in de diagnostische fase van COPD.<sup>17-20</sup> Dit regime heeft men echter nooit prospectief gevalideerd in een eerstelijns populatie.<sup>21</sup> Onderzoek bij patiënten met ernstig COPD zonder reversibiliteit heeft aangetoond dat de prednisonetest volgens de criteria van de American Thoracic Society (ATS) niet bruikbaar is.<sup>22</sup> Als gevolg hiervan concludeerde men dat de respons op een korte prednisonkuur een slechte voorspeller is van de langetermijnrespons op inhalatiesteroïden bij COPD. Met ons onderzoek wilden we nagaan in welke mate een positieve prednisonetest de klinische effectiviteit van inhalatiesteroïden (tweemaal daags fluticasonpropionaat 500 µg) versus placebo voorspelt in een eerstelijns populatie van COPD-patiënten, gedurende drie jaar follow-up.

### Methode

De COOPT-trial is een dubbelblinde, dubbeldummy, gerandomiseerd placebogecontroleerde klinische trial met een driejarige follow-up, die tussen 1998 en 2004 plaatsvond in 44 huisartsenpraktijken in Zuidoost-Nederland.<sup>23</sup> Aan het onderzoek namen patiënten deel bij wie de huisarts chronische bronchitis of COPD had geconstateerd. Inclusie vond plaats wanneer de postbronchodilatatoire geforceerde eensecondewaarde (FEV<sub>1</sub>) tussen 40 en 90% lag en de FEV<sub>1</sub>/forced vital capacity (FVC) minder dan 88% (mannen) of 89% (vrouwen) bedroeg, volgens de destijds vigerende criteria van de European Respiratory Society (ERS).<sup>13</sup> Een duidelijke voorgeschiedenis van astma, allergische rhinitis of atopisch eczeem vormde een exclusiecriteria. Dat gold niet voor reversibiliteit op bronchodilatatie. Dit gerandomiseerde klinische

onderzoek kende drie groepen, waarbij fluticasonpropionaat en N-acetylcysteïne de interventiegroepen vormden, en de placebogroep de derde groep uitmaakte. Om de behandelingsgroepen per onderzoekscentrum te balanceren genereerde een onafhankelijke statisticus een randomisatielijst, die was gebaseerd op een blok grootte van drie voor behandelingsallocatie. Noch de onderzoekers, noch de patiënten waren op de hoogte van de groepstoewijzing.

In deze analyse vergelijken we de groep patiënten die het fluticasonpropionaat 500 microg tweemaal daags in de vorm van droogpoederinhalatie per Diskus kreeg met de placebogroep. We stelden de uitkomstmaten na drie jaar vast: kwaliteit van leven, gemeten met de Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ),<sup>24</sup> exacerbatiefrequentie en FEV<sub>1</sub> na luchtwegverwijding. Een exacerbatie definieerden we als een episode met een of meer ongeplande contacten met een huisarts of longarts wegens verslechtering van respiratoire symptomen.

De Medisch Ethische Commissies van de betrokken ziekenhuizen keurden het onderzoek goed en alle onderzoeksdeelnemers verleenden schriftelijke toestemming voor deelname.

### Onderzoekspopulatie

Aan de start van het onderzoek ging een wash-outperiode van drie maanden vooraf, met als doel een mogelijk effect van het stoppen van inhalatiesteroïden of N-acetylcysteïne te voorkomen. Gedurende deze wash-outperiode trok 12% van de oorspronkelijke onderzoekskandidaten zich terug. Uiteindelijk kunnen we de onderzoekspopulatie omschrijven als door de huisarts gediagnosticeerde COPD-patiënten, die niet verslechterden wanneer ze gedurende drie maanden met inhalatiesteroïden stopten. Voorafgaand aan randomisatie ondergingen alle patiënten de orale prednisonetest en verrichtten we voor- en nametingen van de longfunctie.

### De orale prednisonetest

De diagnostische prednisonetest definieert men doorgaans als FEV<sub>1</sub>-metingen voor en na 14 dagen 30 mg oraal prednisongebruik. Diverse (inter)nationale richtlijnen verschillen echter wat betreft de afkappunten voor een positieve respons. Zo beschouwt de ATS een toename van > 12% en 200 ml ten opzichte van baseline als een positieve respons,<sup>14</sup> terwijl de British Thoracic Society (BTS) een toename van > 15% ten opzichte van baseline als een positief resultaat ziet.<sup>15</sup> De ERS adviseerde aanvankelijk een toename ≥ 10% van de voorspelde eensecondewaarde in haar richtlijn,<sup>13</sup> maar heeft deze aanbeveling niet meer opgenomen in de ERS/ATS-richtlijnen uit 2004.<sup>25</sup> Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) stelde in 2001 dat COPD-patiënten met een postbronchodilatatoire FEV<sub>1</sub> < 80% van voorspeld een positieve respons vertoonden wanneer de verbetering boven 80% van voorspeld uitkwam.<sup>16</sup> Inmiddels heeft men specifieke criteria voor een positieve respons verwijderd uit de Britse NICE-richtlijn en de GOLD-richtlijn.<sup>26,1</sup>

## Statistiek

We toetsten verschillen in longitudinale scores met betrekking tot kwaliteit van leven, exacerbatiefrequentie en postbronchodilatatoire FEV<sub>1</sub> volgens het *intention to treat*-principe. Daarbij maakten we gebruik van statistische technieken voor herhaalde metingen. We beschouwden het beloop in de placebogroep als een natuurlijk beloop, relatief aan de interventiegroepen. Voor statistische toetsing van verschillen in exacerbatiefrequentie hanteerden we een *correlated time-event-model* (GENMOD-procedure in SAS; poisson-distributie, *compound symmetry correlation structure*).<sup>27</sup> Om de effecten op de kwaliteit van leven te analyseren verrichtten we een longitudinale analyse op de CRO-totaalscore, terwijl we analyses voor de afname van herhaalde FEV<sub>1</sub>-metingen gebruikten voor verschillen in de jaarlijkse longfunctie. Het regressiemodel voor deze uitkomsten vormde het uitgangspunt voor de correlatie tussen herhaalde metingen (PROC MIXED in SAS, *compound symmetry correlation structure*).<sup>28</sup>

## Resultaten

Tabel 1 beschrijft de onderzoekspopulatie. Het aantal prednisontestresponders varieert van 25 (9%, ERS) tot 44 (16%, ATS), afhankelijk van de gebruikte richtlijn. Tot de responders behoort

een significant hogere proportie vrouwen in vergelijking met non-responders, althans volgens alle internationale richtlijnen, maar niet volgens de oude standaard van het NHG. In de NHG-respondergroep zijn er significante verschillen tussen het gemiddelde aantal pakjaren, de postbronchodilatatoire eensecondewaarde en de graad van luchtwegobstructie, en de non-reponders. Dit verschil is echter niet significant volgens de indelingen van de andere richtlijnen.

Tabel 2 bevat de langetermijneffectiviteit van fluticasonpropionaat versus placebo bij prednisontest-(non-)responders, gepresenteerd aan de hand van de verschillende richtlijnen. Uitkomstmaten zijn: exacerbatiefrequentie, kwaliteit van leven (CRO) en beloop van postbronchodilatatoire FEV<sub>1</sub>. Gemiddeld genomen vonden we geen klinisch relevante verschillen in kwaliteit van leven. Responders volgens de ERS-criteria ervoeren van fluticason een borderline significant effect op de kwaliteit van leven (0,29 punten/jaar, p = 0,05), en in mindere mate bij responders volgens de BTS-criteria (0,26 punten/jaar, p = 0,06). ATS-responders vertoonden geen enkel significant effect van langetermijngebruik van inhalatiesteroïden. Mogelijk klinisch relevante reducties in exacerbatiefrequentie (rate ratio 0,67) en FEV<sub>1</sub>-daling (39 ml/jaar) traden op bij BTS-responders, maar deze bereikten geen statistische

**Tabel 1** Populatiekarakteristieken van prednisontestresponders versus non-responders volgens (inter)nationale richtlijnen<sup>13-16</sup>

	Totale groep	ERS		ATS		BTS		NHG	
		resp.	non- resp.	resp.	non- resp.	resp.	non- resp.	resp.	non- resp.
Aantal (%)	286 (100)	25 (9)	261 (91)	44 (16)	242 (84)	35 (12)	251 (88)	26 (9)	260 (91)
Leeftijd (spreiding)	59,1 (34-76)	59	59	59	59	59	59	57	59
Geslacht (v/m)	77/209	12/13*	65/196	18/26*	59/183	16/19*	61/190	11/15	66/194
Roken (huidig/gestopt)	125/161	9/16	116/145	14/30	111/131	11/24	114/137	10/16	115/145
Pakjaren	28,2 (17,5)	29	28	29	28	31	28	20*	29
FEV <sub>1</sub> post-BD (% pred)	69,4 (15,6)	69	69	68	70	65	70	82*	68
FVC post-BD (% pred)	89,9 (17,7)	94	89	91	90	91	90	94	89
FEV <sub>1</sub> /FVC	62,6 (11,8)	60	63	61	63	58	63	71*	62
Reversibiliteit (%)	6,2 (5,1)	6	6	6	6	6	6	6	6
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,3 (4,4)	26	26	25	27	25	27	26	26

\*statistisch verschil tussen responders en non-responders p < 0,05

pred = predicted

ERS = European Respiratory Society 1995

ATS = American Thoracic Society 1995

BTS = British Thoracic Society 1997

NHG = Nederlands Huisartsen Genootschap 2001

BD = bronchodilatatoir

**Tabel 2** Langetermijneffectiviteit van fluticasonpropionaat versus placebo bij responders en non-responders op exacerbaties, kwaliteit van leven en longfunctie, volgens verschillende (inter)nationale richtlijnen<sup>13-16</sup>

Uitkomstmaten	Totale groep	ERS		ATS		BTS		NHG	
		resp.	non- resp.	resp.	non- resp.	resp.	non- resp.	resp.	non- resp.
Exacerbaties (aantal/ jaar)	FLU 0,98 Pla 0,73	0,71 1,04	0,93 0,70	0,56 0,73	0,96 0,73	0,63 0,94	0,95 0,70	0,96 0,69	0,91 0,73
Rate ratio	1,30	0,68	1,33	0,77	1,32	0,67	1,36	1,39	1,25
Kwaliteit van leven (punten/jaar)	FLU +0,15 Pla +0,13	+0,30 +0,01	+0,14 +0,13	+0,29 +0,09	+0,14 +0,13	+0,29 +0,03	+0,14 +0,13	+0,09 +0,13	+0,16 +0,12
Jaarlijks verschil (punten)	+0,02	+0,29*	+0,01	+0,20	+0,01	+0,26	+0,01	-0,04	+0,04
FEV <sub>1</sub> -change (ml/jaar)	FLU -59 Pla -60	-67 -97	-58 -56	-61 -69	-59 -58	-60 -99	-59 -55	-91 -48	-56 -61
Jaarlijks verschil (ml)	+1	+30	-2	+8	-1	+39	-4	-43	+5

\* p = 0,05; een statistisch verschil tussen responders en non-responders p < 0,05 kwam niet voor.

ERS = European Respiratory Society 1995

ATS = American Thoracic Society 1995

BTS = British Thoracic Society 1997

NHG = Nederlands Huisartsen Genootschap 2001

FLU = fluticasonpropionaat

Pla = placebo

significantie. Deze niet-significante effecten waren vergelijkbaar (rate ratio 0,68, FEV<sub>1</sub>-daling 30 ml/jaar) bij ERS-responders, maar veel kleiner bij ATS-responders (rate ratio 0,78, FEV<sub>1</sub>-daling 8 ml/jaar) en afwezig bij NHG-responders.

### Beschouwing

Voor zover wij weten is dit het eerste prospectieve onderzoek dat in een eerstelijns populatie aan de hand van diverse criteria de respons op langetermijninhalatiesteroïden vergelijkt. We classificeerden tussen 9 en 16% van de COPD-populatie als een responder, afhankelijk van het gebruikte criterium. Gemiddeld vonden we geen klinisch relevante verschillen in ziektespecifieke kwaliteit van leven (gemeten met de CRQ). Responders volgens de voormalige ERS-richtlijn (FEV<sub>1</sub>-toename > 10% van voorspeld) ervoeren gedurende drie jaar behandeling een borderline significant effect van inhalatiesteroïden op de CRQ (0,29 punt/jaar,  $p = 0,05$ ). We vonden een vergelijkbaar, maar niet-significant effect op de CRQ bij de voormalige BTS-richtlijn (0,26 punt/jaar,  $p = 0,06$ ), terwijl ATS-responders minder effect vertoonden (0,20 punt/jaar). Mogelijk klinisch relevante reducties in exacerbatiefrequentie (rate ratio 0,67) en FEV<sub>1</sub>-daling (+ 39 ml/jaar) zagen we bij responders volgens de BTS-richtlijn, maar deze bereikten geen statistische significantie. Vergelijkbare resultaten vonden we bij de ERS-responders (rate ratio 0,68 en + 30 ml, respectievelijk), maar deze waren van een lagere orde als we de ATS-criteria hanteerden (rate ratio 0,77 en + 8 ml, respectievelijk). De voormalige NHG-richtlijn voor de prednisontest lijkt weinig nut te hebben, aangezien deze een groep COPD-patiënten selecteert die geen enkel effect van langetermijninhalatiesteroïden zal ervaren (CRQ -0,04 punt/jaar, rate ratio 1,39 en FEV<sub>1</sub>-daling -43 ml/jaar).

Het enige andere prospectieve langetermijnonderzoek naar de prednisontest, het tweedelijns ISOLDE-onderzoek,<sup>22</sup> concludeerde op basis van de ATS-criteria dat '... er geen relatie was tussen de kortetermijnrespons op prednison en de achteruitgang in FEV<sub>1</sub> of gezondheidstoestand'. In feite onderschrijven onze resultaten deze conclusie, aangezien we hoogstens een borderline statistisch resultaat vonden bij gebruik van de ERS-criteria, maar bij geen van de andere richtlijnen. In ons onderzoek varieerde de proportie eerstelijnsresponders van 9% (ERS) tot 16% (ATS), wat lager is dan wat we op basis van de internationale literatuur hadden verwacht. Het is mogelijk dat ons onderzoek achteraf gezien een te lage power had, aangezien de literatuur uitgaat van 20 tot 30% responders. Daarnaast kunnen we niet uitsluiten dat we de proportie responders in ons onderzoek hebben onderschat, want de COOPT-trial heeft om ethische redenen voorzien in een wash-outperiode. Hierbij excludeerden we gedurende drie maanden voorafgaand aan de start van het onderzoek patiënten die meer dan twee exacerbaties hadden nadat ze met inhalatiesteroïden waren gestopt.<sup>29</sup>

In tegenstelling tot de ISOLDE-onderzoekers vonden we in onze populatie bij baseline-meting een significant verschil in geslacht tussen responders en non-responders. Vrouwen lijken extra gevoelig voor het ontwikkelen van COPD als ze worden blootge-



Foto: Shutterstock/Cerijan Hoijer

steld aan dezelfde hoeveelheden tabak als mannen.<sup>30</sup> De proportie vrouwelijke COPD-patiënten die reageerden op de prednisontest was in onze populatie ook significant hoger dan die van de non-responders. Daarom is nader onderzoek nodig naar de mogelijke geslachtsverschillen bij COPD, aangezien eerdere onderzoeken door de recente epidemiologische verschuiving bij COPD waarschijnlijk onvoldoende vrouwen hebben gerekruteerd. De baseline-verschillen in longfunctie en rookgedrag tussen responders en non-responders die we uitsluitend bij de NHG-richtlijn vonden, berusten mogelijk op het gebruik van een gefixeerd afkap-punt als definitie van de respons (verbetering FEV<sub>1</sub> tot boven 80% van voorspeld). Dat heeft opvallend weinig voorspellende waarde, zoals uit de resultaten blijkt.

In dit onderzoek hanteerden we een duidelijke voorgeschiedenis van astma, allergische rinitis of atopisch eczeem als een exclusie-criterium. Reversibiliteit op bronchodilatatie was dat nadrukkelijk niet. We vonden echter geen relatie tussen de prednisonrespons en gemiddelde reversibiliteit op salbutamol, die met betrekking tot alle gehanteerde criteria en groepen goed te vergelijken was (zie tabel 1). Het is daarom uiterst relevant voor de klinische praktijk dat reversibiliteit op bronchodilatatie niet lijkt te corresponderen met prednisonresponsiviteit, aangezien men deze termen soms als parameters gebruikt van eenzelfde fenomeen. Onze gegevens suggereren dat een respons op orale steroïden is gerelateerd aan een onderliggend inflammatoir proces, dat fundamenteel verschilt van de respons op bronchodilatatie.

Onze resultaten suggereren een borderline significant effect op de CRQ bij ERS-responders, maar de vraag is of dit klinisch relevant is. Het minimale klinisch relevante verschil op de CRQ is 0,5 punten, wat duidelijk hoger ligt dan de 0,29 punten in ons onderzoek. Het resultaat kunnen we dus als marginaal beschouwen. Daarentegen lijken de exacerbatiefrequentie (32% lager dan placebo) en zelfs de FEV<sub>1</sub>-achteruitgang (30 ml minder dan placebo) wel klinisch relevant te zijn, zowel in de ERS- als in de BTS-groepen (respectievelijk 33% minder exacerbaties en 39 ml/jaar minder FEV<sub>1</sub>-daling). Deze uitkomsten bereiken echter geen statistische significantie en daarom kunnen we ze niet als een positief resul-

taat beschouwen. Bij gebruik van de NHG-richtlijn uit 2001 zien we slechts negatieve effecten op al deze parameters (CRO -0,04 punt/jaar, rate ratio 1,39 en FEV<sub>1</sub>-daling -43 ml/jaar), wat er in onze ogen terecht toe heeft geleid dat de orale prednison-test niet meer voorkomt in de herziene NHG-Standaard COPD.<sup>31</sup>

## Conclusie

De orale prednison-test onderscheidde een beperkt aantal eerste-lijnspatiënten met COPD, waarbij bleek dat inhalatiesteroïden geen klinisch relevant effect hebben op de kwaliteit van leven. Daarnaast vonden we geen significante effecten op exacerbatiefrequentie of longfunctiedaling.

## Literatuur

- 1 Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist CA, Calverley P, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-55.
- 2 Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised double blinded placebo-controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: The ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-1303.
- 3 Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999;340:1948-53.
- 4 Herland K, Akselsen JP, Skjongsberg OH, Bjermer L. How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger 'real life' population of patients with obstructive lung disease? *Respir Med* 2005;99:11-9.
- 5 The Lung Health Study Research Group. Effects of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:1902-9.
- 6 Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: A randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1819-23.
- 7 Calverley PMA. Inhaled corticosteroids are beneficial in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:341-2.
- 8 Nisar M, Walshaw M, Earis JE, Pearson MG, Calverley PM. Assessment of reversibility of airways obstruction in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1990;45:190-4.
- 9 Barnes PJ. Inhaled corticosteroids are not beneficial in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:342-4.
- 10 Chanez P, Vignola AM, O'Shaugnessy T, Enander I, Li D, Jeffery PK, et al. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1529-34.
- 11 Van Schayck CP, Grunsvan PM, Dekhuijzen PNR. Do patients with COPD benefit from treatment with inhaled corticosteroids? *Eur Respir J* 1996;9:1969-72.
- 12 Callahan CM, Dittus RS, Katz BP. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991;114:216-23.
- 13 Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). ERS consensus statement. *Eur Respir J* 1995;8:1398-420.
- 14 American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:S77-120.
- 15 The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. BTS Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997;52:S1-28.
- 16 Geijer RMM, Thiadens HA, Smeele IJM, Sachs APE, Bottema BJAM, Van Hensbergen W. NHG-Standaard COPD en Astma bij Volwassenen: Diagnostiek. *Huisarts Wet* 2001;44:107-17.
- 17 Weir DC, Grove RI, Robertson AS, Burge PS. Corticosteroid trials in non-asthmatic chronic airflow obstruction: a comparison of oral prednisolone and inhaled beclomethasone dipropionate. *Thorax* 1990;45:112-7.
- 18 Koyama H, Nishimura K, Mio T, Izumi T. Response to oral corticosteroid in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med* 1992;31:1179-84.
- 19 Weiner P, Weiner M, Rabner M, Waizman J, Magadle R, Zamir D. The response to inhaled and oral steroids in patients with stable chronic obstructive airway disease. *J Intern Med* 1999;245:83-9.
- 20 Davies L, Nisar M, Pearson MG, Costello RW, Earis JE, Calverley PMA. Oral corticosteroid trials in the management of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Q J Med* 1999;92:395-400.
- 21 Chavannes NH, Schermer TRJ, on behalf of the COOPT Study Group. Long-term inhaled steroid response testing should be done in heterogeneous COPD-population [letter]. *Thorax* 2003;58:648.
- 22 Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, on behalf of the Isolde Study Group. Prednisolone response in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from the ISOLDE study. *Thorax* 2003;58:654-8.
- 23 Schermer T, Chavannes N, Dekhuijzen R, Wouters E, Muris J, Akkermans R, et al. Fluticasone and N-acetylcysteine in primary care patients with COPD or chronic bronchitis. *Respir Med* 2009;103:542-51.
- 24 Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987;42:773-8.
- 25 Celli BR, MacNee W, Agusti A, Anzueto A, Berg B, Buist AS, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
- 26 National Institute for Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline for management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004;59:1-232.
- 27 Diggle PJ, Liang KY, Zeger SL. Analysis of longitudinal data. Oxford: Oxford University Press, 1994.
- 28 Twisk JWR. Applied longitudinal data analysis for epidemiology. Cambridge: Cambridge University Press, 2003.
- 29 Schermer TR, Hendriks AJ, Chavannes NH, Dekhuijzen PN, Wouters EF, Van den Hoogen H, et al. Probability and determinants of relapse after discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with COPD treated in general practice. *Prim Care Resp J* 2004;13:48-55.
- 30 Prescott E, Bjerg AM, Andersen PK, Lange P, Vestbo J. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study. *Eur Respir J* 1997;10:822-7.
- 31 Smeele IJM, Van Weel C, Van Schayck CP, Van der Molen T, Thoonen B, Schermer T, et al. NHG-Standaard COPD: diagnose en behandeling. *Huisarts Wet* 2007;50:362-79.