

Stoppen van onderhoudsbehandeling met inhalatiesteroiden bij COPD

TRJ Schermer, NH Chavannes, AJC Hendriks, PNR Dekhuijzen, EFM Wouters, H van den Hoogen, CP van Schayck, C van Weel

Inleiding

Ondanks verschillende recente onderzoeken¹⁻⁴ is de waarde van onderhoudsbehandeling met inhalatiesteroiden bij patiënten met chronisch obstructief longlijden (COPD) nog steeds onderwerp van discussie. Hoewel inhalatiesteroiden de versnelde longfunctiedaling slechts in zeer beperkte mate voorkomen (6 tot 8 ml per jaar minder verlies),^{5,6} zijn er wel aanwijzingen dat deze middelen bij patiënten in een gevorderd stadium van COPD de achteruitgang van de kwaliteit van leven vertragen en het aantal exacerbaties kunnen verminderen.^{1,4} Volgens de huidige NHG-Standaard zijn inhalatiesteroiden geïndiceerd bij COPD-patiënten die astma en/of atopisch eczeem in de voorgeschiedenis hebben en niet roken of gerookt hebben, en bij frequente exacerbaties.⁷ Recente internationale richtlijnen adviseren inhalatiesteroiden voor patiënten met matige tot ernstige COPD (een *forced expiratory volume* na één seconde, FEV₁, van minder dan 50% van de voor-

spelde waarde) en frequente exacerbaties.⁸⁻¹⁰ Op dit moment echter gebruiken veel COPD-patiënten die deze kenmerken (nog) niet vertonen toch inhalatiesteroiden,^{11,12} al dan niet in combinatie met een langwerkende luchtwegverwijder. Stoppen met inhalatiesteroiden kan bij individuele patiënten problemen opleveren: 25 tot 50% van de COPD-patiënten die door de longarts worden behandeld, krijgt een exacerbatie in de eerste maanden na het stoppen.¹³⁻¹⁶ Omgekeerd betekent dit dat een minstens even grote groep (50-75%) zonder problemen kan stoppen; bij hen zijn inhalatiesteroiden kennelijk overbodig. Uit een recente economische evaluatie blijkt dat het stoppen van inhalatiesteroiden bij tweedelijns COPD-patiënten tot kostenbesparing leidt, maar dat dit wel gepaard gaat met meer exacerbaties en daaraan gerelateerde ziekenhuisopnames.¹⁷ De mogelijkheid om bij individuele patiënten eventuele negatieve consequenties te voorspellen zou een betere onderbouwing geven van de keuze om te stoppen,

Samenvatting

Schermer TRJ, Chavannes NH, Hendriks AJC, Dekhuijzen PNR, Wouters EFM, Van den Hoogen H, Van Schayck CP, Van Weel C. Stoppen van onderhoudsbehandeling met inhalatiesteroiden bij COPD. Huisarts Wet 2006;49(11):544-9.

Doel (1) De kans op een negatieve respiratoire uitkomst te bepalen na het stoppen van een onderhoudsbehandeling met inhalatiesteroiden bij eerstelijnspatiënten met chronisch obstructief longlijden (COPD) en (2) na te gaan of die kans verband houdt met patiëntkenmerken.

Methode Prospectief open stoponderzoek in 45 huisartsenpraktijken bij 201 patiënten met lichte tot ernstige COPD die een onderhoudsbehandeling met inhalatiesteroiden ontvingen. De onderzochte effectmaten waren de kans op, en tijd tot een negatieve respiratoire uitkomst (dat wil zeggen exacerbatie of aanhoudende toename van de luchtwegklachten) na het discontinueren van de inhalatiesteroiden.

Resultaten De gemiddelde leeftijd van de deelnemende patiënten was 60,6 (SD 9,5) jaar, de postbronchodilatatoire FEV₁ was 65,6% (SD 15,7) van de voorspelde waarde. De totale kans op een negatieve respiratoire uitkomst na het stoppen met de inhalatiesteroiden was 0,37 (95%-BI 0,31-0,44). Multivariate survivalanalyse liet zien dat leeftijd, geslacht, rookstatus en reversibiliteit van de luchtwegobstructie onafhankelijke voorspellers zijn van een negatieve respiratoire uitkomst. Voor vrouwen was het gecorrigeerde risico (hazardratio) 2,14 (95%-BI 1,31-3,50), verge-

leken met mannen. Voor leeftijd was de hazardratio 1,05 (95%-BI 1,02-1,08) per levensjaar.

Conclusie Het staken van een onderhoudsbehandeling met inhalatiesteroiden vergroot de kans op een exacerbatie of toename van luchtwegklachten aanzienlijk. Leeftijd, geslacht, rookstatus en reversibiliteit van de luchtwegobstructie zijn daarop mede van invloed. Als men overweegt om een COPD-patiënt te laten stoppen met inhalatiesteroiden, is het aan te bevelen vooraf een gedegen inschatting te maken van de kans op een negatieve uitkomst, en vroege uitingen daarvan zorgvuldig te monitoren.

Universitair Medisch Centrum St Radboud, afdeling Huisartsgeneeskunde 117-HAG, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen: dr. T.R.J. Schermer, H. van den Hoogen, C. van Weel. Universiteit Maastricht, afdeling Huisartsgeneeskunde: N.H. Chavannes, A.J.C. Hendriks, C.P. van Schayck. Universitair Medisch Centrum St Radboud, afdeling Longziekten, Nijmegen: P.N.R. Dekhuijzen. Academisch Ziekenhuis Maastricht, afdeling Longziekten: E.F.M. Wouters.

Correspondentie: T.Schermer@hag.umcn.nl

Mogelijke belangenverstremming: niets aangegeven.

Dit artikel is een bewerkte vertaling van: Schermer TR, Hendriks AJ, Chavannes NH, Dekhuijzen PN, Wouters EF, Van den Hoogen H, Van Schayck CP, Van Weel C. Probability and determinants of relapse after discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with COPD treated in general practice. *Prim Care Respir J* 2004;13(1):48-55. Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

Wat is bekend?

- ▶ Huisartsen behandelen veel COPD-patiënten in hun praktijk met een inhalatiesteroïde.
- ▶ Inhalatiesteroïden verminderen de versnelde longfunctiedaling bij COPD niet, maar kunnen wel exacerbaties voorkomen.

Wat is nieuw?

- ▶ Stoppen van onderhoudsbehandeling met inhalatiesteroïden leidt bij circa een derde van de eerstelijns COPD-patiënten tot een exacerbatie of toename van de luchtwegklachten.
- ▶ Leeftijd, geslacht, rookstatus, reversibiliteit en mate van luchtwegobstructie zijn factoren die meegewogen kunnen worden bij de beslissing inhalatiesteroïden bij een individuele COPD-patiënt te stoppen.

en zou zo'n keuze ook veiliger maken. Dat zou een eind kunnen maken aan de huidige, ineffectieve wijze waarop men inhalatiesteroïden voorschrijft bij COPD.

Doel van dit onderzoek was de kans op een negatieve respiratoire uitkomst (exacerbatie of aanhoudende toename van luchtwegklachten) te bepalen bij het stoppen van een onderhoudsbehandeling met inhalatiesteroïden bij eerstelijnspatiënten met een COPD-diagnose. Ook keken wij naar de relatie tussen patiëntkenmerken en de kans op een negatieve respiratoire uitkomst na het stoppen van inhalatiesteroïden.

Methoden

Patiënten

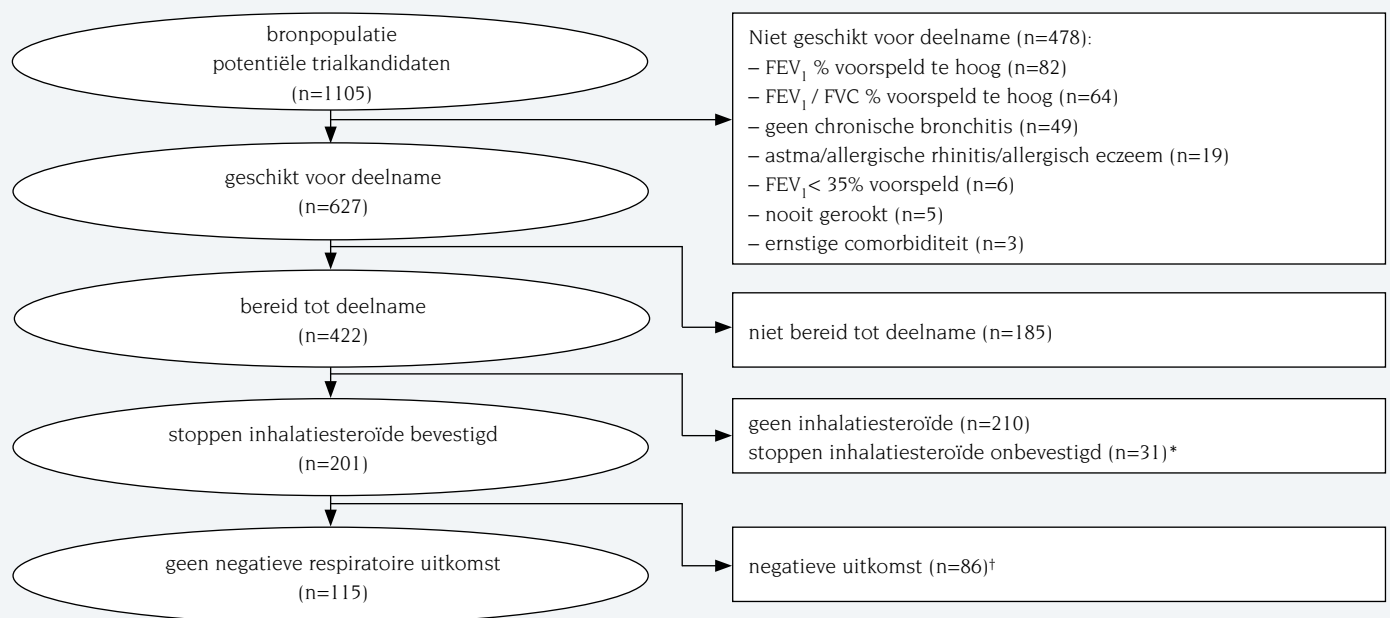
Wij bestudeerden 232 patiënten met COPD zoals gediagnos-

ticeerd en behandeld door hun huisarts (figuur 1). Vijfenvestig huisartsenpraktijken in Zuidoost-Nederland wierven deelnemers voor het onderzoek. Alle patiënten startten met een 'uitwasfase' voor een klinisch experiment waarin de langetermijneffectiviteit werd onderzocht van een onderhoudsbehandeling met fluticason en orale N-acetylcysteïne (NAC) bij COPD.¹⁸ De geschiktheidscriteria waren: dagelijks klachten van dyspnoe, sputumproductie en hoesten gedurende ten minste drie opeenvolgende maanden per jaar in de afgelopen twee jaar;¹⁹ (ex-)roker; FEV₁ na luchtwegverwijding < 90% van de voorspelde waarde en/of FEV₁/FVC (*forced vital capacity*) < 88% van de voorspelde waarde (89% voor vrouwen);²⁰ niet eerder behandeld voor astma, allergische rhinitis of atopisch eczeem; geen ernstige comorbiditeit. Patiënten met een FEV₁ < 35% van de voorspelde waarde werden uitgesloten.

Procedures en metingen

De medisch-ethische toetsingcommissie van het Universitair Medisch Centrum St Radboud in Nijmegen gaf toestemming voor het onderzoek. Alle patiënten gaven schriftelijk toestemming voor hun deelname. In het kader van het geplande vervolgonderzoek¹⁸ moesten patiënten die met een inhalatiesteroïde behandeld werden een uitwasperiode van drie maanden doorstaan. Patiënten moesten zes weken of langer klinisch stabiel zijn (dat wil zeggen geen exacerbatie hebben doorgemaakt) voor zij konden stoppen met de steróidbehandeling. Patiënten bij wie een uitwasperiode nodig was, werden als volgt op dosering ingedeeld: lage dosering (< 500 mcg fluticason, < 800 mcg budesonide of beclometason per dag); matig hoge dosering (fluticason 500-1000 mcg, budesonide of beclometason 800-1600 mcg per dag); hoge dosering

Figuur 1 Patiëntenstroom voor en tijdens de uitwasperiode van de inhalatiesteroïden



* Inclusief 11 patiënten die uit beeld verdwenen, 17 patiënten bij wie het stoppen met de inhalatiesteroïde niet bevestigd kon worden en 3 patiënten bij wie op advies van de behandelend longarts werd afgezien van het stoppen van de inhalatiesteroïden.

† Inclusief n=75 met een negatieve respiratoire uitkomst.

(≥ 1000 mcg fluticason, ≥ 1600 mcg budesonide of beclometason per dag). Wij instrueerden de patiënten om contact op te nemen met hun huisarts indien zij gedurende drie of meer opeenvolgende dagen een verslechtering van hun luchtwegklachten ervoeren. De uitwasperiode eindigde protocollair op de dag van het bezoek aan een longfunctielaboratorium, alwaar de definitieve geschiktheid voor het experiment werd beoordeeld.

Negatieve respiratoire uitkomst werd gedefinieerd als:

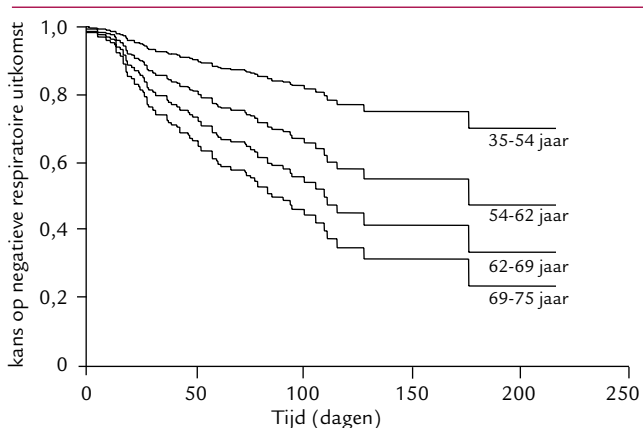
- het optreden van een acute exacerbatie van de COPD, gediagnosticeerd en behandeld met een stootkuur prednison en/of een antibioticumkuur door de huisarts of een longarts, en/of
- een episode met aanhoudende verslechtering van de luchtwegsymptomen gedurende drie of meer opeenvolgende dagen, die de patiënt ertoe bracht de huisarts te bezoeken en die leidde tot het hervatten van de behandeling met inhalatiesteroïden.

Wij trainden de huisartsen en praktijkassistenten vooraf in het uitvoeren van spirometrie en rustten hen uit met een elektronische spirometer (de MicroLoop van Micro Medical uit het Verenigd Koninkrijk) en spirometriesoftware (Spirare[®] van Diagnostica uit Noorwegen). Zij verrichtten de spirometrie vóór en na toediening van 400 mcg salbutamol dosisaerosol via een Volumatic[®] voorzetskamer, en berekenden de voorspelde waarden aan de hand van de referentievergelijkingen van de Europese Gemeenschap voor Kolen en Staal.²⁰

Statistische analyse

Met behulp van de gebruikelijke statistische tests vergeleken wij de subgroepen met verschillende doseringen inhalatiesteroïden en patiënten met en zonder negatieve respiratoire uitkomst. Voor de relatie tussen de tijd tot een negatieve uitkomst na het stoppen van de steroïden en verschillende verklarende variabelen gebruikten wij de multivariate Cox *proportional-hazards*-analyse.²¹ 'Overlevingstijd' definieerden wij daarbij als het aantal

Figuur 2 Kans op en tijd tot een negatieve respiratoire uitkomst na het stoppen van onderhoudsbehandeling met inhalatiesteroïden (n=201) per leeftijdskwartiel



dagen tussen de stopdag en het optreden van een negatieve uitkomst. De beschikbare en onderzochte verklarende variabelen waren: leeftijd, geslacht, rookstatus (huidige roker of ex-roker), duur van de ziekte; zelfgerapporteerde exacerbatiefrequentie in de afgelopen twee jaar (0, 1 of ≥ 2 exacerbaties); FEV₁ als percentage van de voorspelde waarde; FVC als percentage van de voorspelde waarde; FEV₁/FVC ($\geq 70\%$ of $< 70\%$); reversibiliteit van de luchtwegobstructie bij luchtwegverwijding (toename van FEV₁ met $< 9\%$ of $\geq 9\%$ van de voorspelde waarde). Achteraf verwijderden wij de variabelen met een p-waarde $\geq 0,10$ uit het model.

Vooraf veronderstelden wij dat patiënten die een hoge dosering inhalatiesteroïden gebruikten een ernstigere luchtwegaandoening zouden hebben dan patiënten die een lage dosering gebruikten. Een voorbereidende analyse wees uit dat dit inderdaad het geval was. Om die reden besloten wij om de subgroepen met lage, matig hoge en hoge doseringen afzonderlijk te analyseren, naast de analyse voor de onderzoekspopulatie als geheel.

Tabel 1 Kenmerken van de onderzoekspopulatie. Waarden zijn gemiddelden (standaarddeviatie) tenzij anders aangegeven.

	Dosering inhalatiesteroïden voor discontinuering				p-waarde*
	Laag (n=38)	Matig-hoog (n=109)	Hoog (n=54)	Totaal (n=210)	
Geslacht, vrouwen, %	42	27	35	32	0,17
Leeftijd, jaren	59,0 (10,2)	61,6 (9,4)	59,7 (9,1)	60,6 (9,5)	0,57
Ziekte duur [†] , %	8,1 (7,8)	7,6 (6,7)	7,0 (6,4)	7,5 (6,8)	0,63
Rokers, % huidige	47	51	36	49	0,87
Gelijktijdig staken NAC, %	7,9	7,3	9,3	8,0	0,91
Exacerbaties in afgelopen 2 jaar [‡] , %					
– 0	31,6	22,9	20,4	23,9	
– 1	7,9	21,1	20,4	18,4	
– ≥ 2	60,5	56,0	59,3	57,7	0,38
FEV ₁ prebronchodilatatoir, liter	2,02 (0,70)	1,70 (0,68)	1,68 (0,58)	1,76 (0,67)	0,02
Percentage van voorspelde waarde	67,6 (16,3)	58,0 (17,4)	56,9 (17,0)	59,5 (17,5)	0,01
FEV ₁ post-bronchodilatatoir, liter	2,18 (0,68)	1,89 (0,64)	1,85 (0,60)	1,93 (0,64)	0,03
Percentage van voorspelde waarde	72,8 (13,3)	64,5 (15,6)	62,7 (17,1)	65,6 (15,7)	0,01
FEV ₁ -reversibiliteit, %	9,6 (12,8)	14,0 (15,2)	11,4 (9,9)	12,4 (13,5)	0,31
FVC postbronchodilatatoir, liter	3,31 (1,08)	3,13 (0,84)	3,01 (0,77)	3,13 (0,88)	0,32
FEV ₁ /FVC post-bronchodilatatoir	66,9 (10,5)	60,5 (12,6)	61,3 (12,3)	61,9 (12,3)	0,02

NAC: N-acetylcysteïne; FEV₁: forced expiratory volume in één seconde; FVC: forced vital capacity.

* Niveau van statistische significantie voor het verschil tussen de groepen met verschillende doseringen inhalatiesteroïden (laag, matig hoog, hoog).

[†] Aantal jaren sinds de diagnose COPD gesteld werd, als proportie van de leeftijd.

[‡] Volgens zelfrapportage door de deelnemende patiënten.

Tabel 2 Univariate vergelijking tussen patiënten met en zonder negatieve respiratoire uitkomst na staken van onderhoudsbehandeling met inhalatiesteroiden. Waarden zijn gemiddelden (standaard deviatie) tenzij anders is aangegeven.

	Negatieve respiratoire uitkomst		p-waarde
	Ja (n=75)	Nee (n=126)	
Algemene kenmerken			
Geslacht, % vrouwen	40,0	27,0	0,06
Leeftijd, jaren	62,5	59,4	0,03
Rokers, % huidige	47,6	50,7	0,67
Ziekte duur* (%)	11,6 (9,2)	13,4 (13,2)	0,27
Exacerbaties in de afgelopen 2 jaar†, %			
- 0	23,0	25,3	
- 1	17,5	20,0	
- ≥ 2	59,5	54,7	0,79
Discontinueren van onderhoudsbehandeling			
Dosering inhalatiesteroiden, %			
- laag	14,7	21,4	
- matig hoog	57,3	52,4	
- hoog	28,0	36,2	0,5
N-acetylcysteïne, %	10,7	6,3	0,27
Longfunctie			
FEV ₁ reversibiliteit t.o.v. voorspelde waarde (%)	7,13 (7,38)	5,48 (5,66)	0,08
FEV ₁ prebronchodilatatoir, liter	1,69 (0,68)	1,85 (0,64)	0,01
Percentage van voorspelde waarde	57,1 (17,8)	60,9 (17,2)	0,14
FEV ₁ post-bronchodilatatoir, liter	1,79 (0,66)	2,01 (0,62)	0,2
Percentage van voorspelde waarde	64,3 (16,7)	66,4 (15,5)	0,4
FVC postbronchodilatatoir, liter	2,93 (0,90)	3,25 (0,84)	0,01
Percentage van voorspelde waarde	84,4 (16,3)	86,0 (15,2)	0,48
FEV ₁ /FVC postbronchodilatatoir (%)	61,5 (12,5)	62,2 (12,2)	0,69
Percentage van voorspelde waarde	80,3 (15,9)	80,8 (15,2)	0,83

FEV₁: forced expiratory volume in één seconde; FVC: forced vital capacity.

* Aantal jaren sinds de diagnose COPD gesteld werd, als proportie van de leeftijd.

† Volgens zelfrapportage door de deelnemende patiënten.

functieafwijkingen: naarmate de dosering hoger was, waren de pre- en postbronchodilatatoire FEV₁, de FVC en de FEV₁/FVC lager.

Exacerbaties en toename van luchtwegklachten

Bij 75 (37%) van de 201 patiënten trad een negatieve respiratoire uitkomst op nadat zij waren gestopt met de inhalatiesteroiden. Elf patiënten (13%) stopten met het onderzoek vanwege gebrek aan motivatie (8), ernstige ziekte van de partner (1), electieve chirurgische ingreep (1) en gediagnosticeerde maligniteit (1). In 54 gevallen (72%) was de negatieve respiratoire uitkomst een acute exacerbatie, en in 21 gevallen (28%) een aanhoudende verergering van de luchtwegklachten. De totale kans op een negatieve respiratoire uitkomst

was 0,37 (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,31-0,44). Binnen de subgroepen met laag, matig hoog en hoog gedoseerde inhalatiesteroiden was deze kans respectievelijk 0,29 (95% BI 0,15-0,43), 0,39 (95% BI 0,30-0,48) en 0,39 (95% BI 0,26-0,52). Het mediane aantal dagen tot aan de negatieve uitkomst was 43 (interkwartielafstand (IKA) 66) voor de matig, 42 (IKA 49) voor de matig hoog en 22 (IKA 53) voor de hoog gedoseerde subgroep (p=0,456).

Factoren gerelateerd aan het optreden van exacerbaties

In de univariate analyse bleken er tussen patiënten met en patiënten zonder negatieve respiratoire uitkomst verschillen te zijn in geslacht, leeftijd, reversibiliteit van de luchtwegobstructie en pre- en postbronchodilatatoire FEV₁- en FVC-waarden (tabel

Resultaten

Onderzoekspopulatie en stoppen van inhalatiesteroiden

Het was de bedoeling dat 232 patiënten zouden stoppen met de inhalatiesteroiden (figuur 1). Van 17 patiënten (7%) was het niet zeker dat zij daadwerkelijk gestopt waren, 11 patiënten (5%) raakten uit beeld tijdens de uitwasperiode en 3 patiënten (1%) bleven op advies van de behandelend longarts toch inhalatiesteroiden gebruiken. Tabel 1 toont de kenmerken van de resterende 201 patiënten. De meeste patiënten (54%) gebruikten een matig hoge dosering inhalatiesteroiden. Zesenvestig patiënten (23%) hadden een lichte, 105 (52%) een matige en 50 (25%) een ernstige luchtwegobstructie. De dosering van de bestaande behandeling met inhalatiesteroiden was gerelateerd aan de mate van long-

Tabel 3 Resultaten van multivariate proportional-hazards-analyse

	Negatieve uitkomst	Verklarende variabele	Referentiecategorie	β-coëfficiënt	p-waarde	Hazardratio*	95%-BI
Gehele onderzoekspopulatie (n=201)	75 (37%)	leeftijd	1 jaar ouder	0,048	<0,001	1,05	1,02-1,08
		geslacht	man	0,762	0,002	2,14	1,31-3,50
Per subgroep o.b.v. dosering inhalatiesteroiden							
Lage dosering (n=38)	11 (29%)	leeftijd	1 jaar ouder	0,109	0,008	1,11	1,03-1,20
Matig hoge dosering (n=109)	43 (39%)	leeftijd	1 jaar ouder	0,056	0,005	1,06	1,02-1,10
		geslacht	man	0,810	0,022	2,25	1,13-4,49
		roken	niet-roker	0,718	0,030	2,05	1,07-3,93
Hoge dosering (n=54)	21 (39%)	geslacht	man	0,970	0,033	2,64	1,08-6,45
		reversibiliteit	irreversibel	1,166	0,013	3,21	1,28-8,05

BI: betrouwbaarheidsinterval.

* Interpretatie: verhouding tussen de incidentie van een negatieve respiratoire uitkomst in relatie tot de referentiecategorie.

2). Patiënten die een exacerbatie of een toename van klachten rapporteerden, waren vaker vrouwen, waren ouder, vertoonden meer reversibiliteit van de luchtwegobstructie voorafgaand aan het stoppen met de inhalatiesteroïden en hadden lagere FEV₁- en FVC-waarden. De multivariate analyse liet zien dat het risico (de hazardratio) op een negatieve respiratoire uitkomst hoger was voor vrouwen en steeg met de leeftijd (figuur 2). Voor vrouwen was de hazardratio 2,14 (95%-BI 1,31-3,50) ten opzichte van mannen (tabel 3). Voor leeftijd was de hazardratio 1,05 (95%-BI 1,02-1,08) per levensjaar. Bij analyse van de verschillende doseringsgroepen bleken leeftijd, geslacht, rookstatus en reversibiliteit onafhankelijke voorspellers te zijn voor het optreden van een negatieve respiratoire uitkomst in één of meer subgroepen (tabel 3).

Beschouwing

Dit onderzoek voegt nieuwe inzichten toe aan de bestaande kennis omtrent de effecten c.q. risico's van het stoppen van een onderhoudsbehandeling met inhalatiesteroïden bij COPD-patiënten in de huisartsenpraktijk. De totale kans op een negatieve respiratoire uitkomst was 37%, maar oudere patiënten, vrouwen, rokers en patiënten bij wie de luchtwegobstructie reversibel is na toediening van een luchtwegverwijder, hadden meer kans op een negatieve uitkomst. De ernst van de luchtwegobstructie daarentegen was niet gerelateerd aan deze kans.

Sterke en zwakke punten van het onderzoek

In dit onderzoek was de patiënt noch de huisarts geblindeerd, zodat beiden zich welbewust waren van het feit dat zij stopten met de inhalatiesteroïden. Weliswaar zou vanuit methodologisch oogpunt een dubbelblind stoponderzoek met een controlegroep de voorkeur verdienen, maar de resultaten van een dergelijke trial zouden niet reflecteren wat er feitelijk gebeurt als de huisarts een onderhoudsbehandeling met inhalatiesteroïden staakt bij een COPD-patiënt. Als consequentie van de ongeblindeerde onderzoeksopzet kunnen patiënten echter wel 'gevoeliger' zijn geworden en veranderingen in hun luchtwegklachten hebben gesignaleerd die zij wellicht genegeerd zouden hebben als hun gebruikelijke behandeling niet recent veranderd zou zijn. Daarnaast kunnen we door het ontbreken van een controlegroep geen onderscheid maken met 'spontaan' optredende exacerbaties, die geen gevolg zijn van het stoppen met de steroïden. Ook was de observatietijd na het stoppen van de steroïden met drie maanden relatief kort; bij sommige patiënten kan de eerste exacerbatie langer op zich laten wachten.¹⁶

Voor zover ons bekend is, zijn er niet eerder stoponderzoeken gedaan met inhalatiesteroïden bij COPD-patiënten in de eerste lijn. Alle eerder gedane onderzoeken¹³⁻¹⁶ rekruteerden deelnemers via ziekenhuizen en sloten patiënten met lichte en matige COPD vrijwel uit. Alle patiënten in ons onderzoek waren rokers of ex-rokers met chronische bronchitis en enige mate van luchtwegobstructie. We trachtten astma zoveel mogelijk uit te sluiten door patiënten die in het verleden voor astma, allergische rhinitis of atopisch eczeem waren behandeld niet in ons onderzoek te

betrekken. Omdat COPD en astma echter beide een hoge prevalentie hebben in de huisartsenpraktijk en roken in beide groepen voorkomt,^{22,23} is het aannemelijk dat sommige patiënten in het onderzoek zowel COPD als astma hadden. Aangezien beide chronische luchtwegaandoeningen gemeenschappelijke klinische kenmerken vertonen, is het onmogelijk om te differentiëren tussen patiënten met chronische bronchitis en/of emfyseem met een (partieel) reversibele luchtwegobstructie en bronchiale hyperreactiviteit enerzijds, en patiënten met astma bij wie de luchtwegobstructie een persisterend karakter heeft anderzijds.²⁴ Dit geeft al aan dat, als het gaat om de beslissing of behandeling met een inhalatiesteroïde voor een bepaalde patiënt nodig blijft, een pragmatische benadering gewenst is: ook een uitputtende diagnostische beoordeling biedt niet altijd ondersteuning voor de beslissing van de huisarts om de eerder ingestelde behandeling wel of juist niet te stoppen.

Vergelijking met literatuur

Meer dan een derde (37%) van onze patiëntengroep met merendeels matige COPD ondervond negatieve respiratoire gevolgen na het stoppen met de inhalatiesteroïden. Dit percentage is vrijwel identiek aan dat in een ander ongeblindeerd onderzoek onder een groep patiënten met ernstiger COPD, waarin 38% van de deelnemers binnen acht weken na het stoppen van de inhalatiesteroïden een exacerbatie doormaakte.¹³ In een placebogecontroleerd stoponderzoek onder patiënten met matige tot ernstige COPD leidde het stoppen van inhalatiesteroïden bij 48% van de deelnemers tot een exacerbatie; het stoppen verhoogde bovendien het risico op een nieuwe exacerbatie in de zes maanden daarna.¹⁵ Het recentste placebogecontroleerde stoponderzoek laat zien dat het onttrekken van inhalatiesteroïden aan een combinatiebehandeling met een langwerkende bèta-2-agonist bij ernstige COPD weliswaar leidt tot een toename van het aantal episoden waarin de klachten verergeren, maar niet tot meer exacerbaties die behandeling met een stootkuur prednison of ziekenhuisopname nodig maken.¹⁶

Wij concluderen dat er bij het stoppen van onderhoudsbehandeling met een inhalatiesteroïde bij COPD-patiënten in de huisartsenpraktijk een reële kans (circa 37%) bestaat op een exacerbatie of toename van klachten. Anderzijds is het belangrijk te bedenken dat 63% van de patiënten kennelijk zonder problemen drie maanden zonder de inhalatiesteroïden kon. De kans op een negatieve uitkomst lijkt mede bepaald te worden door leeftijd, geslacht, rookstatus en mate van reversibiliteit van de luchtwegobstructie. Hoewel in onze patiëntengroep noch de ernst van de luchtwegobstructie, noch de exacerbatiefrequentie in voorbije jaren voorspellend waren, heeft eerder onderzoek laten zien dat deze patiëntkenmerken ook de kans op een negatieve uitkomst kunnen beïnvloeden.^{25,26} Voor de huisarts is het van belang af te wegen welke COPD-patiënten wél en welke juist níet in aanmerking komen om te stoppen met de inhalatiesteroïden. De huisarts die overweegt om bij een bepaalde patiënt de onderhoudsbehandeling

deling met inhalatiesteroïden te stoppen, zal op basis van bovengenoemde determinanten een inschatting moeten maken van de kans op een negatieve uitkomst. Vanaf het moment van stoppen moet hij goed opletten om uitingen van een exacerbatie vroegtijdig te herkennen en te behandelen. Een exacerbatie is immers een ingrijpende gebeurtenis, die zowel de gezondheidstoestand²⁷ als de longfunctie van de patiënt nadelig beïnvloedt.²⁸ Bij de beslissing om te stoppen moeten uiteraard ook de oorspronkelijke redenen om de patiënt inhalatiesteroïden voor te schrijven (bijvoorbeeld recidiverende exacerbaties) en de ervaringen met deze behandeling nadrukkelijk meewegen. Bij (nieuwe) patiënten die niet al met een inhalatiesteroïde worden behandeld is terughoudendheid bij het voorschrijven daarvan gewenst. Internationale COPD-richtlijnen adviseren om een onderhoudsbehandeling met inhalatiesteroïden alleen voor te schrijven aan patiënten met een FEV₁ < 50% van de voorspelde postbronchodilatatoire waarde en frequente exacerbaties (bijvoorbeeld drie exacerbaties in de afgelopen drie jaar).⁸

Dankbetuiging

De auteurs zijn alle patiënten, huisartsen en praktijkassistenten die bij het onderzoek betrokken waren zeer erkentelijk voor hun bijdragen. Dit onderzoek werd gefinancierd door het College voor Zorgverzekeringen. Additionele financiering kwam van het Nederlands Astma Fonds.

Literatuur

- Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: The ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-303.
- 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. *N Engl J Med* 1999;340:1948-53.
- 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.
- Wise MD, Connet J, Weinmann G, Scanlon P, Skeans M. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:1902-9.
- Sutherland ER, Allmers H, Ayas NT, Venn AJ, Martin RJ. Inhaled corticosteroids reduce the progression of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Thorax* 2003;58:937-41.
- Highland KB, Strange C, Heffner JE. Long-term effects of inhaled corticosteroids on FEV1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;138:969-73.
- Geijer RMM, Van Schayck CP, Van Weel C, Sachs AP, Bottema BJAM, Smeele IJM, et al. NHG-Standaard COPD: Behandeling. *Huisarts Wet* 2001;44:207-19.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. www.goldcopd.com. Geraadpleegd op 15 juni 2006.
- Celli BR, MacNee W. 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.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004;59 Suppl 1:1-232.
- Jackevicius CA, Chapman KR. Prevalence of inhaled corticosteroid use among patients with chronic obstructive pulmonary disease: A survey. *Ann Pharmacother* 1997;31:160-4.
- Roche N, Lepage T, Bourcereau J, Terrioux P. Guidelines versus clinical practice in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001;18:903-8.
- Jarad NA, Wedzicha JA, Burge PS, Calverley PMA. An observational study of inhaled corticosteroid withdrawal in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1999;93:161-6.
- O'Brien A, Russo-Magno P, Karki A, Hiranniramol S, Hardin M, Kaszuba M, et al. Effects of withdrawal of inhaled steroids in men with severe irreversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:365-71.
- Van der Valk P, Monninkhof E, Van der Palen J, Zielhuis G, Van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: The COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1358-63.
- Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, Hop WC, Prins J, Kuipers AF, et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax* 2005;60:480-7.
- Van der Palen J, Monninkhof E, Van der Valk P, Sullivan SD, Veenstra DL. Cost effectiveness of inhaled steroid withdrawal in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006;61:29-33.
- Chavannes NH, Schermer TRJ, Wouters EF, Van Weel C, Van Schayck CP. Treatment of COPD in general practice: the COOPT study. *Eur Respir J* 2001;18 Suppl 33:348s.
- Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995;8:1398-420.
- Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. [Lung volumes and forced ventilatory flows. Work Group on Standardization of Respiratory Function Tests. European Community for Coal and Steel. Official position of the European Respiratory Society]. *Rev Mal Respir* 1994;11 Suppl 3:5-40.
- Collett D. Modelling survival data in medical research. London: Chapman and Hall, 1994.
- Tirimanna PR, Van Schayck CP, Den Otter JJ, Van Weel C, Van Herwaarden CL, Van den Boom G, et al. Prevalence of asthma and COPD in general practice in 1992: Has it changed since 1977? *Br J Gen Pract* 1996;46:277-81.
- Van den Boom G, Van Schayck CP, Van Mollen MP, Tirimanna PR, Den Otter JJ, Van Grunsven PM, et al. Active detection of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the general population: Results and economic consequences of the DIMCA program. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1730-8.
- 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-S120.
- Van Schayck CP, Dekhuijzen PN, Gorgels WJ, Van Grunsven PM, Molema J, Van Herwaarden CL, et al. Are anti-oxidant and anti-inflammatory treatments effective in different subgroups of COPD? A hypothesis. *Respir Med* 1998;92:1259-64.
- Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J* 2003;21:68-73.
- Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:698-702.
- Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-52.

Abuis

In figuur 2 van het artikel *Stoppen van onderhoudsbehandeling met inhalatiesteroiden bij COPD* (H&W 2006;49:544-549) is een klein maar gemeen foutje geslopen. Bij de y-as van deze figuur staat 'kans op een negatieve respiratoire uitkomst'. Dit moet zijn: '1 - kans op een negatieve respiratoire uitkomst'. De y-as van figuur 2 moet het

complement van de kans op een negatieve respiratoire uitkomst na het stoppen van inhalatiesteroiden uitdrukken. Anders zou een waarde van 1,0 betekenen dat patiënten al bij aanvang van de observatieperiode 100% kans hebben op een negatieve uitkomst, hetgeen uiteraard niet het geval is. De '1' is hier weggefallen.