

Lagere dosis inhalatiesteroiden bij behandeling van astma en COPD met fluticason/salmeterol

TRJ Schermer, JMC Albers, HWJ Verblact, RJMG Costongs, P Westers

Inleiding

Astma en chronisch obstructief longlijden (COPD) komen beide vaak en in toenemende mate voor in de huisartsenpraktijk.^{1,2} Huisartsen lijken in hun diagnostiek niet altijd tussen beide ziektebeelden te differentiëren.³ Aan de andere kant is dit bij sommige patiënten ook een onmogelijke taak, omdat er een aanzienlijke overlap bestaat tussen astma en COPD.^{4,5} Middelen die voor beide aandoeningen gebruikt kunnen worden – met name inhalatiesteroiden – kunnen de gevolgen van een verkeerde diagnose minimaliseren en het effect van de behandeling maximaliseren als beide aandoeningen zich tegelijk voordoen.⁶

Inhalatiesteroiden spelen een centrale rol in de behandeling van patiënten met astma⁷ en (ernstig) COPD,⁸ maar de waarde van inhalatoren die een combinatie bevatten van een (anti-inflammatoire) inhalatiesteroid met een langwerkende luchtwegverwijder is nog niet eenduidig bepaald. Momenteel zijn er twee van deze combinatiepreparaten op de markt: fluticason met de bèta-2-agonist salmeterol (Seretide®), en het budesonide met de bèta-2-agonist formoterol (Symbicort®). Meta-analyses^{9,10} en verschillende recente klinische onderzoeken¹¹⁻¹⁵ hebben aanwijzingen opgeleverd dat de combinatie van een inhalatiesteroid met een langwerkende bèta-2-agonist in één inhalator betere resultaten oplevert bij astma en ernstig COPD dan enkelvoudige preparaten.

In eerder astmaonderzoek sloot men patiënten met COPD-kenmerken systematisch uit van deelname, en in COPD-onderzoek sloot men juist astmapatiënten uit. Daarbij komt dat onlangs gepubliceerde onderzoeken¹¹⁻¹⁵ weliswaar grote onderzoekspopulaties hadden, maar voornamelijk uitgevoerd werden in de tweedelijnszorg en onder patiënten in ernstiger ziektestadia, bij wie er dus meer ruimte was voor verbetering. Het is de vraag of men de uitkomsten van dergelijk onderzoek zonder meer mag extrapoleren naar de – veel grotere – populatie van patiënten met chronische obstructieve longziekten die in de huisartsenpraktijk behandeld wordt,¹⁶ én naar de populatie met verschijnselen van zowel astma als COPD.

Het zou dus een grote stap vooruit zijn als men de waarde van combinatiepreparaten voor astma- en COPD-patiënten in de huisartsenpraktijk kan vaststellen. In het onderzoek waarover wij in dit artikel rapporteren, bestudeerden wij of de heterogene patiëntenpopulatie met mild tot matig ernstig astma of COPD die in de huisartsenpraktijk vaak de conventionele behandeling krijgt met fluticason monotherapie, even goed of beter af is met een lagere

dosis fluticason wanneer dit in dezelfde inhalator gecombineerd wordt met salmeterol.

Methoden

Onderzoeksopzet

Het onderzoek was een gerandomiseerd, gecontroleerd, dubbelblind experiment met een duur van twaalf weken, waarin wij een *step down*-benadering met een combinatiepreparaat van fluticason en salmeterol vergeleken met een voortgezette 'conventionele' behandeling met fluticasonpropionaat zonder langwerkende luchtwegverwijder. Voorafgaand aan het experiment stopten de patiënten met hun gebruikelijke inhalatiesteroid en luchtwegverwijder(s) en startten met een voorbehandeling waarin zij twee weken lang een onderhoudsbehandeling met fluticason kregen en 'zo nodig' salbutamol als luchtwegverwijder gebruikten.

Onderzoekspopulatie, steekproefgrootte en randomisatie

Tussen juni 2003 en maart 2004 wierven 41 huisartsen verspreid over Nederland patiënten met een diagnose astma of COPD.

Kader Belangrijkste inclusie- en exclusiecriteria

Inclusiecriteria voor de voorbehandelingsperiode:

- ▶ Diagnose astma en/of COPD 3 maanden of langer geleden.
- ▶ Ouder dan 12 jaar.
- ▶ Langer dan 3 maanden behandeld met inhalatiesteroiden.
- ▶ Niet eerder een combinatiepreparaat van inhalatiesteroid en langwerkende bèta-2-agonist gebruikt.
- ▶ Geen verandering in respiratoire medicatie korter dan 3 maanden geleden.
- ▶ Geen gedocumenteerde exacerbaties korter dan 12 maanden geleden, of luchtweginfectie korter dan 4 maanden geleden.
- ▶ Niet zwanger of borstvoeding gevend.
- ▶ Geen verleden met alcohol- of medicatiemisbruik.

Exclusiecriteria voor het experiment ná de voorbehandelingsperiode:

- ▶ Zeer frequente respiratoire symptomen (totale symptoomscore hoger dan 14).
- ▶ Verandering in respiratoire medicatie tijdens de voorbehandeling.
- ▶ Exacerbatie tijdens de voorbehandeling.

Berekening van de steekproefgrootte wees uit dat er 170 patiënten nodig waren om een verschil in verandering van 5 procentpunten te kunnen vaststellen in de primaire effectmaat: het geforceerde expiratoire volume in 1 seconde (FEV_1), uitgedrukt als percentage van de voorspelde waarde (FEV_1 %-voorspeld).¹⁷ Omdat wij een uitvalpercentage van 8% verwachtten tijdens de voorbehandeling, includeerden wij 200 patiënten in het onderzoek.

De voorbehandeling was bedoeld om (a) te beoordelen of patiënten in aanmerking kwamen voor deelname en (b) de benodigde dosis fluticason te bepalen voor het aankomende geblindeerde experiment. Het *kader* toont de inclusiecriteria voor de voorbehandeling en de exclusiecriteria voor het daaropvolgende experiment. Patiënten die de voorbehandeling doorstonden en niet aan de exclusiecriteria voldeden, wezen wij willekeurig aan de

behandelgroepen toe. De medisch-ethische toetsingscommissie van de Stichting Evaluatie Therapeutische Geneesmiddelen te Duivendrecht keurde het onderzoek goed.

Metingen en effectmaten

Tijdens de voorbehandeling hielden de patiënten in een dagboekje de ernst bij van luchtwegsymptomen overdag (scorebereik: 0 = 'geen klachten' tot 5 = 'klachten die zo ernstig zijn dat ik mijn werk of dagelijkse activiteiten niet kan verrichten') en 's nachts (scorebereik: 0 = 'geen klachten' tot 4 = 'door ernstige klachten heb ik helemaal niet geslapen'). Voor de laatste week van de voorbehandeling berekenden wij de totale somscore van symptomen overdag en 's nachts (scorebereik: 0-63). De deelnemers bezochten hun huisarts aan het begin en aan het eind van de voorbe-

Samenvatting

Schermer TRJ, Albers JMC, Verblact HWJ, Costongs RJMG, Westers P. Lagere dosis inhalatiesteroïden bij behandeling van astma en COPD met fluticason/salmeterol. *Huisarts Wet* 2007;50(12):578-84.

Achtergrond Er is eerder onderzoek gedaan naar de werkzaamheid van combinatiepreparaten met inhalatiesteroïden en langwerkende luchtwegverwijders (bèta-2-agonisten) tegen astma en chronische obstructieve longziekte (COPD), maar dit onderzoek is niet representatief voor patiënten in de huisartsenpraktijk.

Doel Wij wilden in de huisartsenpraktijk onderzoeken of een combinatie van salmeterol met een lage dosis fluticason beter werkt bij patiënten met astma of COPD dan een conventionele behandeling met een hogere dosis enkelvoudig fluticason.

Methoden Ons onderzoek was een gerandomiseerd, gecontroleerd dubbelblind onderzoek in 41 huisartsenpraktijken, onder in totaal 137 patiënten met astma en 40 patiënten met COPD. De onderzoeksduur was 12 weken. Patiënten mochten naast hun onderzoeksmedicatie een kortwerkende luchtwegverwijder gebruiken. Onze primaire effectmaat was het geforceerde expiratoire volume in 1 seconde (FEV_1) als percentage van de voorspelde waarde. Secundaire effectmaten waren de expiratoire piekstroom (PEF) in de ochtend, het aantal symptoomvrije dagen, de kwaliteit van leven, exacerbaties, gebruik van kortwerkende luchtwegverwijders en bijwerkingen.

Resultaten De FEV_1 als percentage van de voorspelde waarde nam toe met 2,6% (SD 8,3) bij patiënten die met fluticason/salmeterol behandeld werden en met 0,01% (SD 6,6) bij patiënten die met fluticason monotherapie behandeld werden (p totaal 0,036, voor astmapatiënten 0,025, voor COPD-patiënten 0,700). De PEF nam alleen toe bij astmapatiënten die met fluticason/salmeterol behandeld werden ($p = 0,016$). Astmapatiënten die de fluticason-salmeterolbehandeling kregen, hadden 1,1 symptoomvrije dag per week méér ($p = 0,044$); dit effect trad niet op bij COPD-patiënten ($p = 0,769$). Er was geen verschil in kwaliteit van leven, exacerbaties, gebruik van pufjes kortwerkende luchtwegverwijder voor symptoombestrijding of bijwerkingen.

Conclusies Voor astmapatiënten in de huisartsenpraktijk werkt een combinatiepreparaat (fluticason/salmeterol) op een aantal punten beter dan de conventionele behandeling met fluticason monotherapie. Voor COPD-patiënten levert het combinatiepreparaat geen voor- of nadelen op.

Universitair Medisch Centrum St Radboud, afdeling Huisartsgeneeskunde (117-HAG), Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen: T.R.J. Schermer, J.M.C. Albers; Huisartsenpraktijk Paulus Potter, Groesbeek: H.W.J. Verblact; Huisartsenpraktijk Voerendaal, Voerendaal: R.J.M.G. Costongs; Centrum voor Biostatistiek, Universiteit Utrecht, Utrecht: P. Westers.

Correspondentie: T.Schermer@hag.umcn.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: financier en mede-initiatiefnemer van dit onderzoek was GlaxoSmithKline, Zeist, Nederland (NL2002/SER0203). De medisch-ethische toetsingscommissie van de Stichting Evaluatie Therapeutische Geneesmiddelen te Duivendrecht heeft het onderzoek goedgekeurd (referentienummer R03-018).

De afdeling Huisartsgeneeskunde waar TS en JA werkzaam zijn, heeft in de afgelopen jaren voor de uitvoering van wetenschappelijk onderzoek en congresbezoeken van medewerkers subsidie ontvangen van AstraZeneca, GlaxoSmithKline en Boehringer Ingelheim. Uit hoofde van zijn lidmaatschap van de COPD & Astma Huisartsen Advies Groep (CAHAG) heeft TS financiële vergoeding ontvangen voor advies aan genoemde bedrijven. JA heeft subsidie ontvangen van GlaxoSmithKline voor werk dat geen overlap heeft met het onderhavige onderzoek. Voor dit onderzoek werd JA op freelance basis gecontracteerd door GlaxoSmithKline.

HV en RC hebben een vergoeding ontvangen voor het werven van patiënten voor het onderzoek.

PW is door GlaxoSmithKline betaald voor de uitvoering van de statistische analyses.

Dit artikel werd eerder gepubliceerd als: Schermer TR, Albers JM, Verblact HW, Costongs RJ, Westers P. Lower inhaled steroid requirement with a fluticasone/salmeterol combination in family practice patients with asthma or COPD. *Fam Pract* 2007;24:181-8. Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

Wat is bekend?

- ▶ Recente onderzoeken duiden erop dat de combinatie van een inhalatiesteroïde met een langwerkende bèta-2-agonist in één inhalator betere behandelresultaten oplevert bij astma en ernstig COPD.
- ▶ De eventuele meerwaarde van deze combinatiebehandeling is tot nu toe niet onderzocht voor de (grote) groep astma- en COPD-patiënten die door de huisarts worden behandeld.

Wat is nieuw?

- ▶ Met een combinatiepreparaat kan de huisarts bij astmapatiënten verschillende behandoelen beter bereiken dan met een hogere dosis inhalatiesteroïden plus een 'losse' kortwerkende luchtwegverwijder; voor COPD-patiënten lijkt er geen verschil te zijn tussen deze twee benaderingen.

handelingperiode (het laatste bezoek was tevens het randomisatiebezoek), en vervolgens na 4 en 12 weken. Tijdens elk bezoek deed de huisarts spirometrisch onderzoek met een elektronische turbinespirometer (MicroLab®).

Secundaire effectmaten waren de ziektespecifieke kwaliteit van leven, gemeten met de *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ)¹⁸ bij patiënten gediagnosticeerd met astma en met de *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ)¹⁹ bij patiënten gediagnosticeerd met COPD, de expiratoire piekstroom (PEF) in de ochtend, exacerbaties, luchtwegsymptomen, gebruik van pufjes salbutamol voor symptoombestrijding en frequentie van mogelijke bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie. Naast hun luchtwegsymptomen overdag en 's nachts noteerden de patiënten in hun dagboek ook het gebruik van salbutamolpufjes en de hoogste waarde van drie PEF-metingen in de ochtend (l/min). Een exacerbatie definieerden wij als een door de huisarts geregistreerde episode met toegenomen hoesten en/of slijm opgeven of een luchtweginfectie. Qua mogelijke bijwerkingen letten wij met name op de bekende bijwerkingen van inhalatiesteroïden: orale candidiasis, heesheid, tremor, palpitaties en duizeligheid.

Behandeling en blinding

Na het aanvankelijke screeningsbezoek verving de huisarts voor de voorbehandeling het tot dan toe gebruikte inhalatiesteroïde door *open label*-fluticason via de Diskus®-inhalator. De patiënten stakten hun gebruikelijke kortwerkende en/of langwerkende bèta-2-agonisten en schakelden over op 'zo nodig' gebruik van salbutamol 200 µg via de Diskus®. Op basis van de symptoomscore en de FEV₁ %-voorspeld tijdens de voorbehandeling kregen de patiënten tijdens het experiment hetzelfde dosis fluticason als tijdens de voorbehandeling (250 of 500 µg), hetzij een combinatiepreparaat fluticason/salmeterol met de helft van deze dosis fluticason (100/50 of 250/50 µg), steeds via de Diskus®-inhalator. Zij kregen de instructie iedere ochtend en avond één inhalatie van de onderzoeksmedicatie te nemen en geen salbutamol te gebruiken vanaf 4 uur vóór een gepland bezoek aan de praktijk.

Statistische analyse

Wij specificerden alle analyses vooraf en voerden deze uit terwijl de onderzoekers nog geblindeerd waren. Alle patiënten die startten met het experiment telden mee in de analyse (de zogeheten *intention-to-treat* benadering). Primair analyseerden wij de uitkomstmaten voor de onderzoekspopulatie als geheel. Daarnaast analyseerden wij de resultaten ook voor de astma- en COPD-subgroepen afzonderlijk, met uitzondering van de kwaliteit van leven (de scores op de AQLQ en de SGRQ). Uit de dagboekjes berekenen wij per week de gemiddelde PEF-waarde. Luchtwegsymptomen overdag en 's nachts analyseerden we door het gemiddelde wekelijkse aantal symptoomvrije dagen te berekenen – dat zijn de dagen waarop de som van de symptoomscores voor overdag en 's nachts nul was. We gebruikten covariantieanalyse (ANCOVA) met herhaalde metingen om de veranderingen in de diverse effectmaten te kunnen vergelijken voor beide behandelgroepen. Verschillen in de aanvang van een eerste exacerbatie analyseerden wij met de Cox-regressieanalyse. Voor alle analyses beschouwden wij $p < 0,05$ als statistisch significant. Meer details over de onderzoeksmethoden zijn te vinden in onze oorspronkelijke publicatie.²⁰

Resultaten

Onderzoekspopulatie en behandeling

In totaal screenen de 41 huisartsen 244 patiënten op hun geschiktheid voor onderzoeksdeelname. Uiteindelijk randomiseerden zij 177 patiënten, van wie 137 (77%) met de diagnose astma en 40 (23%) met de diagnose COPD. *Tabel 1* toont de kenmerken van de onderzoekspopulatie. In de fluticasongroep waren vrouwen en huidige rokers iets sterker vertegenwoordigd (vooral in de groep astmapatiënten). Tijdens de voorbehandelingperiode gebruikten 59 patiënten (69%) die later in de fluticasongroep terechtkwamen de lage dosis fluticason (250 µg) en 27 patiënten (31%) de hoge dosis (500 µg). Van degenen die in de fluticason-salmeterolgroep terechtkwamen gebruikten er 62 (68%) tijdens de voorbereiding de lage dosis en 29 (32%) de hoge dosis. Slechts drie patiënten gebruikten een anticholinergicum als luchtwegverwijder naast hun onderzoeksmedicatie. *Figuur 1* toont de selectie van deelnemers gedurende het gehele onderzoekstraject. Tijdens het experiment vielen geen patiënten uit.

Effecten op de longfunctie

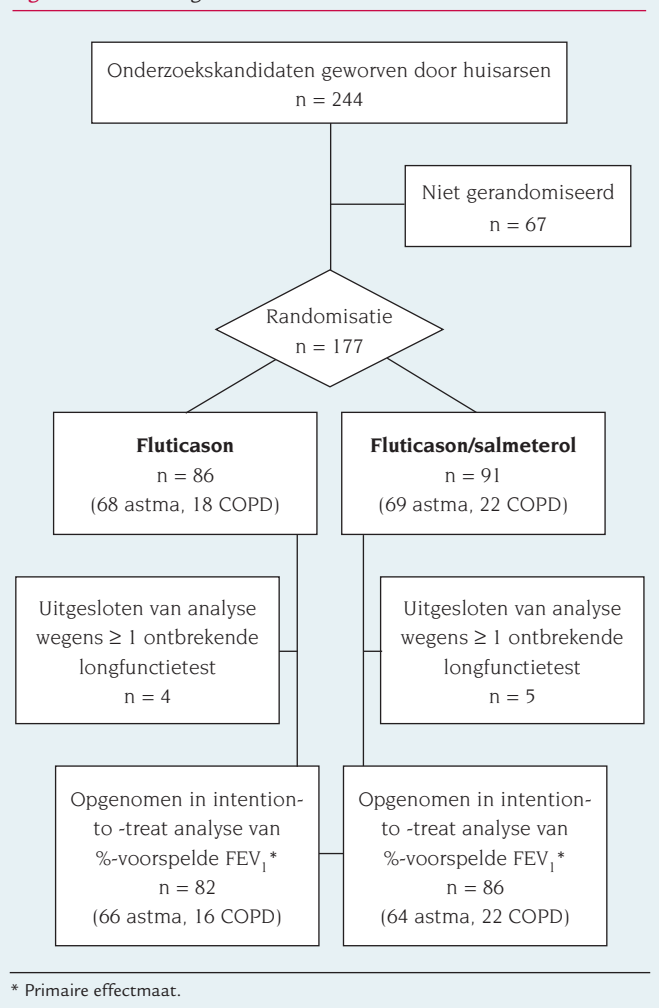
Voor de analyse van de veranderingen in de FEV₁ als percentage van de voorspelde waarde vanaf randomisatie tot 12 weken follow-up konden wij de gegevens gebruiken van 86 patiënten uit de fluticason-salmeterolgroep en 82 patiënten uit de fluticasongroep. De verandering in de FEV₁ was gemiddeld 75,8 ml (SD 308) bij fluticason/salmeterol en -4,5 ml (SD 211) bij fluticason. *Figuur 2* toont het verloop van de FEV₁ %-voorspeld gedurende het onderzoek. Dit nam met fluticason/salmeterol toe met 2,6% (SD 8,3) en met fluticason met 0,01% (SD 6,6). Het verschil in FEV₁ %-voorspeld ten gunste van fluticason/salmeterol was statistisch significant ($p = 0,036$). Deze significantie kwam geheel op het conto van de subgroep astmapatiënten ($p = 0,025$), binnen de subgroep met

Tabel 1 Kenmerken van de totale onderzoekspopulatie en van de astma- en COPD-subgroepen bij aanvang van het experiment

	totaal		Fluticason		COPD		totaal		Fluticason/salmeterol		COPD	
	* n	SD	* n	SD	* n	SD	* n	SD	* n	SD	* n	SD
<i>Algemeen</i>												
n	86		68		18		91		69		22	
Geslacht, man/vrouw	32/54		22/46		10/8		40/51		31/38		9/13	
Leeftijd, jaren	47,6	(17,2)	43,5	(15,9)	63,1	(12,3)	47,5	(16,1)	42,8	(14,7)	62,1	(10,7)
Huidige rokers, %	31	(36)	25	(37)	6	(33)	21	(23)	12	(17)	9	(41)
Sigaretten per dag [†]	12,8	(8,3)	13,1	(9,0)	11,7	(6,2)	11,8	(9,9)	10,7	(7,7)	13,3	(12,4)
Rookgeschiedenis, pakjaren	25,2	(14,5)	22,1	(13,3)	34,8	(14,4)	22,2	(14,5)	17,4	(11,7)	29,9	(15,5)
<i>Longfunctie</i>												
FEV ₁ , liter	2,68	(0,81)	2,82	(0,81)	2,18	(0,63)	2,83	(0,87)	3,03	(0,81)	2,11	(0,67)
FEV ₁ %-voorspeld	85,2	(15,1)	87,6	(15,0)	75,8	(11,6)	87,1	(16,7)	90,0	(15,5)	77,7	(17,4)
FVC, liter	3,55	(1,10)	3,68	(1,08)	3,09	(1,08)	3,62	(1,08)	3,84	(1,05)	2,84	(0,82)
FEV ₁ /FVC	0,77	(0,12)	0,78	(0,11)	0,73	(0,14)	0,78	(0,11)	0,80	(0,11)	0,74	(0,10)
PEF [‡] , l/min	400	(103)	414	(98)	347	(107)	422	(116)	449	(106)	338	(104)
<i>Luchtwegsymptomen en kwaliteit van leven</i>												
Symptomen overdag, dagen/week [§]	4,6	(3,8)	4,6	(3,9)	4,4	(3,6)	4,8	(5,6)	4,6	(5,2)	5,9	(7,0)
Symptomen 's nachts, dagen/week [§]	1,5	(2,1)	1,4	(1,9)	2,2	(3,1)	1,7	(3,0)	1,5	(2,8)	2,3	(3,5)
Salbutamolgebruik, pufjes/dag	0,9	(1,2)	0,8	(1,1)	1,4	(1,5)	0,7	(1,0)	0,6	(0,8)	1,0	(1,5)
AQLQ totale score, punten**	-		5,7	(6,8)	-		-		5,7	(6,0)	-	
SGRQ totale score, punten**	-		-		66,0	(16,3)	-		-		68,0	(14,0)

* De getallen zijn gemiddelden, tenzij anders aangegeven. † Voor huidige rokers. ‡ PEF-waarden in de ochtend. § Tijdens de laatste week van de voorbehandelingfase, dus de week vóór randomisatie. ** De AQLQ werd alleen aan patiënten met de diagnose astma gegeven en de SGRQ alleen aan patiënten met de diagnose COPD.

Figuur 1 Stroomdiagram voor onderzoeksdeelnemers



COPD was het verschil niet significant ($p = 0,700$).

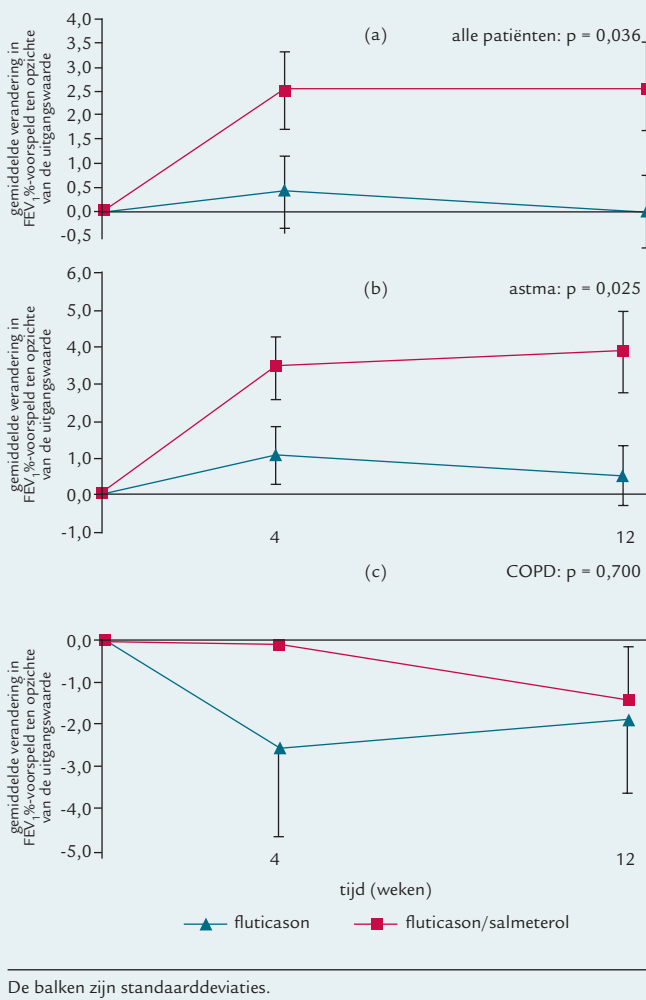
Het effect van de fluticason-salmeterolbehandeling op de PEF-waarden was in de gehele onderzoekspopulatie gemiddeld 34 l/min beter dan dat van de fluticasonbehandeling. Dit verschil was statistisch niet significant ($p = 0,094$), maar binnen de astma-subpopulatie was het dat wél (51 l/min, $p = 0,016$). Voor COPD was het verschil gemiddeld -20 l/min ($p = 0,679$). *Figuur 3* toont het verloop van de PEF-waarden voor de astma- en COPD-subgroepen.

Effecten op luchtwegsymptomen en kwaliteit van leven

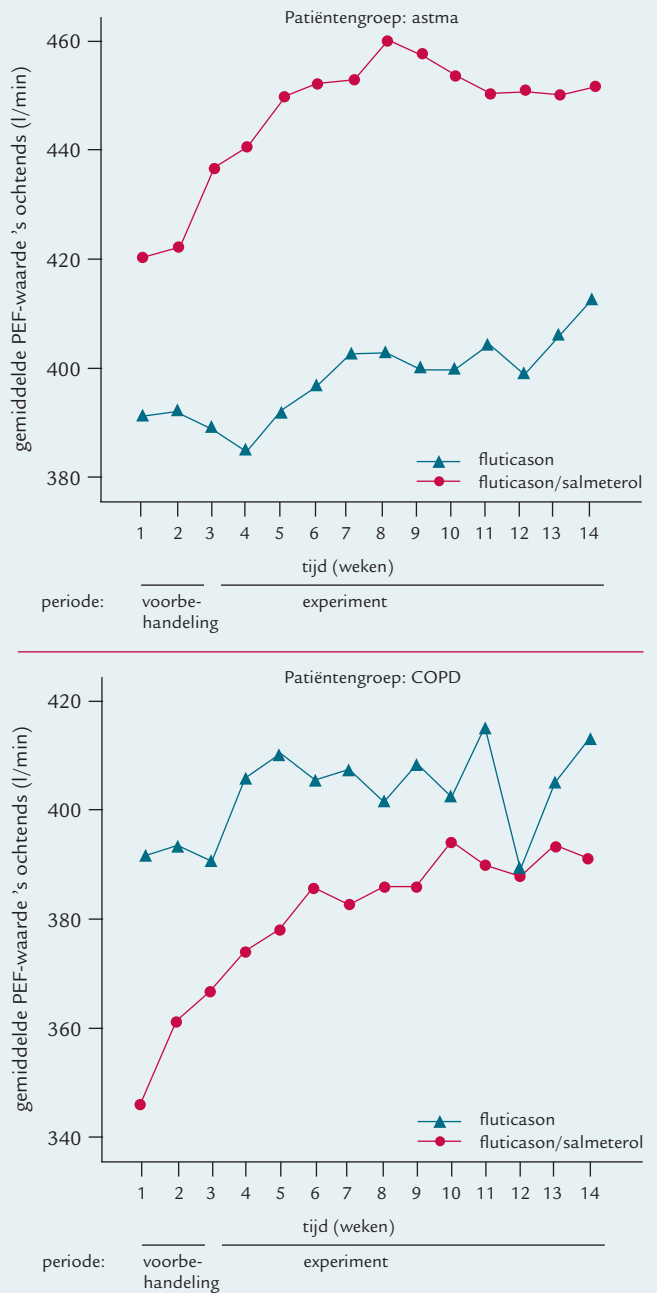
Gemiddeld rapporteerden patiënten in de fluticasongroep elke week op 4,5 dagen (SD 5,3) symptomen overdag en op 1,4 dagen (SD 2,9) symptomen 's nachts. Voor patiënten die fluticason/salmeterol kregen, was dit respectievelijk 3,6 dagen (SD 5,0) en 0,8 dagen (SD 1,9). Voor de gecombineerde astma- en COPD-subgroepen was er geen verschil in het aantal symptoomvrije dagen ($p = 0,121$). Astmapatiënten die met fluticason/salmeterol behandeld werden, hadden gemiddeld 1,1 méér symptoomvrije dagen per week dan astmapatiënten in de fluticasongroep ($p = 0,044$). Voor COPD-patiënten zagen wij geen verschil ($p = 0,769$). Het gemiddelde dagelijkse gebruik van salbutamol was 0,47 pufjes (SD 0,85) bij fluticason/salmeterol en 0,58 pufjes (SD 0,91) bij fluticason; dit verschil was niet statistisch significant.

Analyse van de herhaalde metingen op de kwaliteit-van-leven-vragenlijsten gaf noch in de astma-, noch in de COPD-subgroep statistisch significante verschillen te zien tussen beide behandelingen. Op het symptoomdomein van de AQLQ scoorde de fluticason-salmeterolgroep gemiddeld een verbetering van 0,38 punten (SD 0,58) tegen de fluticasongroep 0,14 punten (SD 0,62), een statistisch significant verschil van 0,24 punten ($p = 0,039$). Verder vonden wij voor de totale AQLQ en voor de ande-

Figuur 2 Verloop van de FEV₁ %-voorspeld tijdens het onderzoek voor (a) alle patiënten, (b) patiënten met de diagnose astma en (c) patiënten met de diagnose COPD



Figuur 3 Piekstroomwaarde (PEF) 's ochtends tijdens het onderzoek voor de astma- en COPD-subgroepen



re domeinscores geen statistisch significante verschillen. In de COPD-subgroep verschilden noch de totale SGRQ-score, noch de domeinscores voor symptomen, activiteiten of impact.

Exacerbaties en bijwerkingen

In de fluticasongroep werden 24 exacerbaties gerapporteerd (20 bij astmapatiënten en 4 bij COPD-patiënten), in de fluticasone-salmeterolgroep 28 (19 bij astma- en 9 bij COPD-patiënten). Bij COPD-patiënten was de kans op een exacerbatie groter dan bij astmapatiënten (oddsratio 2,7; 95%-BI 1,12-6,35). Wij vonden echter geen statistisch significant effect ten gunste van een van beide behandelgroepen, voor de gehele onderzoekspopulatie noch voor de astma- en COPD-subgroepen.

Tweemaal is er een ernstige complicatie gerapporteerd die een bijwerking zou kunnen zijn van de onderzoeksmedicatie (atriumfibrilleren met volledig herstel en coma met blijvende invaliditeit). Beide gevallen deden zich voor in de fluticasone-salmeterolgroep. Naar de mening van de huisartsen van de betreffende patiënten hielden deze complicaties echter geen verband met de onderzoeksmedicatie. Bijwerkingen van de inhalatiesteroïden kwa-

men weinig voor en hun frequentie was vergelijkbaar in de beide behandelingsgroepen (tabel 2).

Discussie

Samenvatting van de belangrijkste resultaten

In dit gerandomiseerde gecontroleerde experiment onderzochten wij of de behandeldoelen bij patiënten die in de huisartsenpraktijk onder behandeling zijn voor astma of COPD beter worden bereikt met een lagere dosis fluticasone gecombineerd met salmeterol dan met een hogere dosis fluticasone en een kortwerkende luchtwegverwijder in afzonderlijke inhalatoren. Laatstgenoemde behandeling geldt als de conventionele farmacotherapie bij obstructieve

Tabel 2 Aantal zelfgerapporteerde tekenen en symptomen* die bijwerkingen van de onderzoeksgeneesmiddelen kunnen zijn

Bijwerking	Fluticason (n = 86)	Fluticason/ salmeterol (n = 91)
Irritatie of ontsteking in de mond of keel†	5	5
Orale candidiasis‡	2	2
Heesheid	2	1
Palpaties, nervositeit	1	1
Duizeligheid	2	3
Hoofdpijn	14	11
Totaal	26	23

* Een patiënt kon meer dan één bijwerking rapporteren. † Na visueel orofaryngeaal onderzoek. ‡ Bevestigd door analyse van mondstrijkje na positief visueel onderzoeksresultaat.

zet is het gebruik van afzonderlijke vragenlijsten voor de evaluatie van de kwaliteit van leven voor de astma- en COPD-subgroepen; bij nader inzien zou het gebruik van één en dezelfde vragenlijst voor alle patiënten beter zijn geweest.

Vergelijking met bestaande literatuur

De bevindingen bij de in ons onderzoek betrokken astmapatiënten (verbeterde longfunctie en betere symptoomcontrole met de fluticason-salmeterolcombinatiebehandeling) zijn in overeenstemming met eerdere onderzoeken naar de effecten van combinatiebehandeling met een inhalatiesteroïde en een langwerkende bèta-2-agonist.^{9,11–13} Een recente Cochrane-review concludeerde dat bij volwassenen met astma een combinatiebehandeling de longfunctie en de luchtwegsymptomen sterker verbetert en het gebruik van kortwerkende luchtwegverwijders minder vaak nodig maakt dan een behandeling met een hogere dosis inhalatiesteroïde.²¹ Deze review vond geen effect op exacerbaties. Men kan echter niet uitsluiten dat combinatiebehandeling een langetermijneffect heeft op exacerbaties bij astmapatiënten, omdat de meeste in de review opgenomen onderzoeken korter dan 24 weken duurden.

Een systematische review uit 2004 van zes onderzoeken onder COPD-patiënten wees uit dat combinatietherapie, vergeleken met een inhalatiesteroïde zónder toevoeging van een langwerkende luchtwegverwijder, leidt tot een hoger longfunctieniveau, betere kwaliteit van leven en minder luchtwegklachten, maar niet tot minder exacerbaties.¹⁰ Enkele recente, grootschalige onderzoeken bevestigen dit beeld voor het longfunctieniveau en de kwaliteit van leven, maar hebben tevens aanwijzingen opgeleverd dat combinatietherapie een – beperkt – preventief effect heeft tegen exacerbaties en longfunctiedaling.^{14,15,22} Aan deze onderzoeken deden echter alleen patiënten mee met ernstig of zeer ernstig COPD; vandaar dat de onlangs herziene NHG-Standaard COPD een vaste combinatie van een inhalatiecorticosteroïde en een langwerkend bèta-2-sympaticomimeticum voorslagnog alléén aanbeveelt bij ernstig of zeer ernstig COPD.²³

Conclusie en implicaties voor de klinische praktijk

Voor astmapatiënten in de huisartsenpraktijk zijn sommige – maar niet alle – behandeldoelen beter te realiseren met een lagere dosis fluticason en salmeterol in een combinatiepreparaat dan met de conventionele benadering, waarbij men een hogere dosis fluticason en afzonderlijk een kortwerkende luchtwegverwijder gebruikt. Bij patiënten met COPD werkt een combinatiepreparaat niet beter of slechter dan de conventionele behandeling.

Dankbetuiging

Wij willen alle patiënten en huisartsen bedanken die aan dit onderzoek hebben bijgedragen. De feedback van dr. Pauline Bloemen (GlaxoSmithKline) over details van de uitvoering van het onderzoek en haar kritische commentaar op een conceptversie van het manuscript stellen wij op prijs. De trialmonitors van GlaxoSmithKline zijn wij erkentelijk voor hun toezicht op de uitvoering van het onderzoek. Dr. Jan Bosman van het Centrum voor Biostatistiek (Universiteit Utrecht) bedanken wij voor zijn ondersteuning bij de statistische analyses.

longziekten, de eerstgenoemde is een eigentijdse benadering die tegenwoordig opgeld doet in de huisartsenpraktijk.

Voor onze primaire effectmaat, de FEV₁ als percentage van voorspeld, namen wij een statistisch significante verbetering waar bij gebruik van het fluticason-salmeterolcombinatiepreparaat. Dit effect trad voornamelijk op bij de astmapatiënten in de onderzoekspopulatie. Op een aantal secundaire effectmaten – de ochtendpiekstroom, het aantal symptoomvrije dagen en het symptoomdomein van de AQLQ – scoorde het combinatiepreparaat bij astmapatiënten eveneens beter dan de conventionele behandeling. Bij COPD-patiënten konden wij geen duidelijke verschillen aantonen tussen de beide behandelingen, waar het de bestudeerde effectmaten betreft.

Sterke punten en beperkingen van dit onderzoek

Voor zover ons bekend is dit onderzoek het eerste dat een combinatiebehandeling met fluticason en salmeterol heeft vergeleken met de gangbare behandeling, in een gemengde groep van patiënten met astma en/of COPD die door hun huisarts als zodanig zijn gediagnosticeerd. De huidige aanbevelingen voor farmacotherapie bij astma en COPD zijn vooral gebaseerd op onderzoek bij sterk geselecteerde groepen astma- en COPD-patiënten. Wij zijn het daarom met andere auteurs¹⁶ eens dat onderzoeken zoals het onderhavige belangrijk zijn om te verifiëren of behandelings-effecten die gevonden zijn bij 'geselecteerde' patiëntengroepen geëxtrapoleerd kunnen worden naar de grotere en vooral heterogeenere patiëntenpopulatie met chronische obstructieve longziekten in de huisartsenpraktijk.

Over het algemeen zullen huisartsen bij hun patiënten met chronische luchtwegaandoeningen niet streven naar een perfect diagnostisch 'label'. Zij schrijven inhalatiemedicatie vaak voor op basis van de symptomen waarmee de patiënt zich presenteert, en wachten daar doorgaans niet mee op de uitslagen van eventuele nadere diagnostische tests. Om die reden betrokken wij patiënten in ons onderzoek bij wie hun huisarts de diagnose astma of COPD gesteld had, zonder nadere bevestiging van de feitelijke correctheid van deze diagnose. Tekortkomingen van dit onderzoek waren de relatief korte duur van de follow-up (twaalf weken) en het feit dat wij minder COPD-patiënten in het onderzoek konden insluiten dan wij vooraf verwachtten. Een zwakke plek in de onderzoeksop-

Literatuur

- 1 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.
- 2 Frank PI, Wicks PD, Hazell ML, Linehan MF, Hirsch S, Hannaford PC, et al. Temporal change in the prevalence of respiratory symptoms and obstructive airways disease 1993-2001. *Br J Gen Pract* 2005;55:596-602.
- 3 Griffiths C, Feder G, Wedzicha J, Foster G, Livingstone A, Singh Marlowe G. Feasibility of spirometry and reversibility testing for the identification of patients with chronic obstructive pulmonary disease on asthma registers in general practice. *Respir Med* 1999;93:903-8.
- 4 Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: Two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest* 2003;124:474-81.
- 5 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.
- 6 Decramer M, Selroos O. Asthma and COPD: differences and similarities. With special reference to the usefulness of budesonide/formoterol in a single inhaler (Symbicort) in both diseases. *Int J Clin Pract* 2005;59:385-98.
- 7 GINA Report: Global strategy for asthma management and prevention. <http://www.ginasthma.org>, geraadpleegd 6 augustus 2007.
- 8 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). <http://www.goldcopd.com>, geraadpleegd 6 augustus 2007.
- 9 Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Moderate dose inhaled corticosteroids plus salmeterol versus higher doses of inhaled corticosteroids in symptomatic asthma. *Thorax* 2005;60:730-4.
- 10 Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long acting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD003794.
- 11 Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, Manjra A, Fouquert L, Centanni S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1403-18.
- 12 Bateman ED, Bantje TA, Joao GM, Toumbis MG, Huber RM, Naya I, et al. Combination therapy with single inhaler budesonide/formoterol compared with high dose of fluticasone propionate alone in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Med* 2003;2:275-81.
- 13 Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836-44.
- 14 Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: A randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449-56.
- 15 Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:912-9.
- 16 Herland K, Akselsen J-F, Skjonsberg 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.
- 17 Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests, European community for steel and coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:5-40.
- 18 Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest* 1999;115:1265-70.
- 19 Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1321-7.
- 20 Schermer TR, Albers JM, Verblact HW, Costongs RJ, Westers P. Lower inhaled steroid requirement with a fluticasone/salmeterol combination in family practice patients with asthma or COPD. *Fam Pract* 2007;24:181-8.
- 21 Greenstone IR, Ni Chroinin MN, Masse V, Danish A, Magdalinos H, Zhang X, Ducharme FM. Combination of inhaled long-acting beta2-agonists and inhaled steroids versus higher dose of inhaled steroids in children and adults with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD005533.
- 22 Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
- 23 Smeele IJM, Van Weel C, Van Schayck CP, Van der Molen T, Thoonen B, Schermer T, et al. NHG-Standaard COPD. www.nhg.org.

Commentaar

Onderzoeksresultaten optimale behandeling “COPD” in de huisartsenpraktijk

Je meet wat je weet, maar weet je ook wat je meet...?

Alfred Sachs

Met interesse las ik het artikel van Schermer et al.¹ over een onderzoek naar de combinatiebehandeling van astma en COPD. Op een aantal punten wil ik graag, daartoe uitgenodigd door de redactie, commentaar leveren.

De NHG-Standaarden Astma en COPD adviseren bij astma een

andere medicamenteuze behandeling dan bij COPD omdat deze ziekten volkomen verschillen wat betreft etiologie en klachten. Bij astma ligt het accent op anti-inflammatoire behandeling en bij COPD op maximale luchtwegverwijding. Schermer et al. onderzochten voor het eerst het effect van twee behandelmethoden op