

## ASSOCIEREN VAN LANGWERKENDE BRONCHODILATOREN EN CORTICOSTEROÏDEN BIJ COPD: NIEUWE GEGEVENS

Twee recente studies over het associëren van langwerkende bronchodilatoren en corticosteroïden via inhalatie bij patiënten met COPD leveren geen argumenten om systematisch dadelijk te behandelen met meerdere langwerkende bronchodilatoren of met een combinatie van een langwerkende bronchodilator en een corticosteroïd. Zoals aanbevolen in de GOLD-richtlijnen dienen inhalatiecorticosteroïden te worden voorbehouden voor patiënten met ernstige tot zeer ernstige COPD (ESW < 50%) en frequente exacerbaties (door NICE gedefinieerd als 2 of meer exacerbaties per jaar).

In de Folia van januari 2007 werd aandacht besteed aan COPD, in het bijzonder de herziene GOLD-aanbevelingen. De langetermijneffecten van medicatie bij COPD, zeker wat mortaliteit betreft, zijn niet goed gekend. Twee recente studies over het associëren van langwerkende bronchodilatoren (het ging om het langwerkend  $\beta_2$ -mimetikum salmeterol en het langwerkend anticholinergicum tiotropium) en corticosteroïden via inhalatie bij patiënten met COPD leveren daarover bijkomende informatie.

**Combinatie salmeterol+fluticason via inhalatie** [TORCH-studie: *New Engl J Med* 2007;356:775-89, met editoriaal 2007;356:851-4] De TORCH-studie is een grootschalige gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie waarin bij 6.112 patiënten met COPD (ESW na bronchodilatatie bedroeg in de studie gemiddeld 44% van de voorspelde waarde), gedurende 3 jaar volgende behandelingen werden vergeleken.

- Placebo
  - Salmeterol: 50  $\mu$ g 2 x p.d.
  - Fluticason: 500  $\mu$ g 2 x p.d.
  - Salmeterol (50  $\mu$ g) + fluticason (500  $\mu$ g): 2 x p.d.
- Het primair eindpunt was sterfte door eender welke reden: de mortaliteit verschilde niet tussen de groepen.

- Secundaire eindpunten waren het aantal matig ernstige tot ernstige exacerbaties (gedefinieerd als symptomatische verslechtering met nood voor antibiotica en/of systemische corticosteroïden en/of hospitalisatie), levenskwaliteit en longfunctie (ESW). Voor de meeste secundaire eindpunten waren de resultaten beter in de drie behandelingsgroepen dan in de placebogroep. De resultaten waren ook meestal beter in de salmeterol+fluticasongroep dan in de groepen die slechts één van deze geneesmiddelen namen.

- Wat de ongewenste effecten betreft, werd in de twee groepen die fluticason hadden gekregen, meer frequent pneumonie gerapporteerd dan in de andere groepen; dit was een onverwachte bevinding. De incidentie van fractures, cardiale ongewenste effecten en cataract verschilde niet tussen de verschillende groepen.

- De uitval in de studie ("drop-out") was hoog: 34 à 44% (statistisch gezien niet verschillend tussen de groepen).

**Combinatie tiotropium+salmeterol+fluticason via inhalatie** [*Annals of Internal Medicine*, early on-line 20 februari 2007]

In deze gerandomiseerde, dubbelblinde studie werden bij 449 patiënten met COPD (ESW na bronchodilatatie bedroeg in de studie ge-

middeld 41 à 42% van de voorspelde waarde), gedurende 1 jaar volgende behandelingen vergeleken.

- Tiotropium (18 µg 1 x p.d.).
  - Tiotropium (18 µg 1 x p.d.) + salmeterol (50 µg 2 x p.d.).
  - Tiotropium (18 µg 1 x p.d.) + salmeterol (50 µg 2 x p.d.) + fluticason (500 µg 2 x p.d.).
- Het primair eindpunt was het aantal patiënten dat minstens één exacerbatie met nood voor systemische corticosteroiden of antibiotica doormaakten: dit verschilde niet tussen de groepen.
- Secundaire eindpunten waren het aantal exacerbaties per patiëntjaar, het aantal exacerbaties met nood voor dringende raadpleging of hospitalisatie, het aantal hospitalisaties om eender welke reden, levenskwaliteit, dyspnoe, longfunctie (ESW). Voor de eindpunten exacerbaties met nood voor hospitalisatie, hospitalisaties om eender welke reden, levenskwaliteit en ESW waren de resultaten beter in de tiotropium+salmeterol+fluticasongroep dan in de tiotropiumgroep; voor de tiotropium + salmeterolgroep was enkel de levenskwaliteit beter dan in de tiotropiumgroep.
- “Drop-out” was hoog in alle groepen, maar was statistisch significant lager in de tiotropium+salmeterol+fluticasongroep: 26% versus 43 en 47%.

### Enkele commentaren

- De studie over salmeterol+fluticason (TORCH-studie) is een grootschalige, reeds lang aangekondigde studie naar de langetermijneffecten van een inhalatiecorticosteroid in combinatie met een langwerkende bronchodilator bij patiënten met COPD. Er werd ten opzichte van placebo geen invloed gezien op het primair eindpunt, de mortaliteit, in te-

genstelling tot wat gesuggereerd werd op basis van retrospectief verzamelde gegevens. Behandeling met een langwerkende bronchodilator alleen beïnvloedde de mortaliteit evenmin.

- De studie over tiotropium+salmeterol+fluticason kon, ten opzichte van een behandeling met één langwerkende bronchodilator, geen voordeel aantonen van een behandeling met twee langwerkende bronchodilatoren of van een combinatie van twee langwerkende bronchodilatoren en een corticosteroid op het primair eindpunt, het aantal patiënten dat minstens één exacerbatie met nood voor systemische corticosteroiden of antibiotica doormaakten.

- In beide studies werd geen effect gezien op het primair eindpunt, maar wel op een aantal secundaire eindpunten. Statistisch significante verschillen op secundaire eindpunten laten evenwel geen definitieve conclusies toe, en zijn slechts hypothesevormend: het toeval speelt immers een belangrijker rol en de bevindingen zijn minder betrouwbaar [zie daaromtrent ook *Minerva* 2006;5:69].

- Er komen uit deze nieuwe studies geen argumenten om patiënten met COPD systematisch dadelijk te behandelen met meerdere langwerkende bronchodilatoren of met een combinatie van een langwerkende bronchodilator en een inhalatiecorticosteroid. Zoals aanbevolen in de GOLD-richtlijnen dienen inhalatiecorticosteroiden te worden voorbehouden voor patiënten met ernstige tot zeer ernstige COPD (ESW < 50%) **en** frequente exacerbaties (door NICE gedefinieerd als 2 of meer exacerbaties per jaar). Daarenboven dienen steeds de risico's te worden afgewogen; de bevinding in de TORCH-studie van een verhoogde incidentie van pneumonie in de met inhalatiecorticosteroiden behandelde groepen, verdient aandacht en bijkomend onderzoek.

## Nota

Op het ogenblik dat dit artikel in druk was, verscheen in *Chest* [2007;131:682-9, met editoriaal 648-9] een gepoolde analyse van 7 gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studies (elke studie over minstens 12 maand; de resultaten van de TORCH-studie waren nog niet beschikbaar) naar het effect van inhalatiecorticosteroiden op het verloop van de ESW

bij patiënten met COPD. In de eerste 6 maand van de behandeling was er met de inhalatiecorticosteroiden een stijging van de ESW ten opzichte van placebo (vooral bij vrouwen en niet-rokers), maar nadien daalde de ESW even snel als onder placebo. Opnieuw een argument om de inhalatiecorticosteroiden niet buiten de indicaties van de GOLD-richtlijnen te gebruiken.

---

## STARTBEHANDELING VAN TYPE 2-DIABETES EN GLITAZONEN

**Metformine blijft de eerste keuze voor de startbehandeling van type 2-diabetes; de plaats van de glitazonen is beperkt omwille van hun ongewenste effecten en de onzekerheden over hun effecten op lange termijn.**

Uit een recente gerandomiseerde, gecontroleerde studie, de ADOPT-studie [*New Engl J Med* 2006; 355:2427-43] blijkt dat een startbehandeling van type 2-diabetes met rosiglitazon doeltreffender zou zijn dan metformine of glyburide (synoniem glibenclamide, een hypoglykemiërend sulfamide) voor wat betreft de glykemiecontrole op lange termijn (primair eindpunt: glykemie nuchter > 180 mg/dl). Zoals door de auteur in een bijhorend editoriaal wordt benadrukt, dienen de resultaten van deze studie (gefinancierd door de producent van rosiglitazon) echter met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd, o.a. omwille van het hoog uitvalpercentage en de keuze van het eindpunt [*New Engl J Med* 2006; 355: 2477-80].

Wanneer daarenboven rekening wordt gehouden met de ongewenste effecten van de glitazonen (o.a. gewichtstoename, zout- en waterretentie en risico van hartfalen), alsook met de onzekerheden over hun effecten op lange termijn op mortaliteit, morbiditeit en

complicaties van diabetes, en met hun hoge kostprijs, blijft metformine de eerste keuze voor de behandeling van type 2-diabetes. De glitazonen in monotherapie zijn enkel te overwegen wanneer metformine gecontra-indiceerd is of niet verdragen wordt, maar men mag daarbij niet vergeten dat hun effecten op mortaliteit, morbiditeit en complicaties van diabetes niet bekend zijn. De glitazonen worden in België momenteel niet terugbetaald in monotherapie. [Zie ook *Folia* april 2003 en Transparantiefiche "Aanpak van type 2-diabetes" (update).] De Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) en de verantwoordelijke firma's waarschuwden recent voor een verhoogd risico van fracturen (vooral ter hoogte van de extremiteiten van de ledematen) dat in meerdere studies – waaronder de ADOPT-studie – werd gezien bij vrouwen behandeld met rosiglitazon of pioglitazon [[www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm)].