

A. Gillissen¹
M. Lewis²
H. Worth³

Inhalative Kortikosteroide und COPD-Mortalität: Limitation epidemiologischer Datenbanken-Studien

Inhaled Steroids and COPD Mortality: Limitation of Epidemiological Analysis of Databases

Brennpunkt

Einleitung

Die Abschätzung der klinischen Bedeutung und insbesondere aber der Limitationen einer inhalativen Kortikosteroidtherapie in der Langzeitbehandlung der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) rückt zunehmend in den Mittelpunkt des klinisch-wissenschaftlichen Interesses. Kürzlich erschien in der Zeitschrift „Pneumologie“ unter der Rubrik „Für Sie notiert“ eine Besprechung der von D.D. Sin und S.F.P. Man in Kanada durchgeführten epidemiologischen Untersuchung „Inhaled corticosteroids and survival in chronic obstructive pulmonary disease: does the dose matter?“ [1] in der bei 6740 COPD-Patienten ein 25%ig niedrigeres Sterblichkeitsrisiko bei COPD-Patienten mit inhalativen Kortikosteroiden im Vergleich zu Patienten ohne Steroidbehandlung festgestellt wurde [2]. Zusätzlich wird eine Dosisabhängigkeit beschrieben, d. h. je höher die verschriebene Kortikosteroiddosis war, desto ausgeprägter sei der Effekt auf die Mortalität gewesen.

Epidemiologische Studien und insbesondere retrospektiv durchgeführte Datenanalysen haben jedoch enge Grenzen der wissenschaftlichen Aussagekraft, obwohl sie dessen ungeachtet unter Umständen schnell zu verallgemeinernden Schlussfolgerungen verleiten. Gerade für so weit reichende Aussagen wie die, ob eine Langzeittherapie mit inhalativen Kortikosteroiden bei Patienten mit einer COPD zu einer Mortalitätsenkung führt, bedarf es einer kritischen Bewertung der aktuell publizierten Daten epidemiologischer Datenbankanalysen.

Stellenwert inhalativer Kortikosteroide bei Asthma und COPD

Die Effektivität einer inhalativen Steroidtherapie ist beim Asthma bronchiale ab der Stufe II des Asthma-Therapiestufenplans unumstritten. Kortikosteroide bewirken beim Asthma u. a. eine Lungenfunktionsverbesserung, eine Reduktion der Asthmaanfänge, Reduktion der Asthamortalität und eine Verbesserung der Lebensqualität. Diese positiven klinischen Effekte sind die unmittelbaren Folgen einer auf zellulärer Ebene nachweisbaren Reduktion des immunologischen Entzündungsgeschehens in der Bronchialschleimhaut und der Hemmung des *Remodeling*. Dagegen ist die Situation bei der COPD wesentlich unklarer, da der klinische Effekt einer inhalativen Steroidtherapie schlechter und der im Bronchialbaum detektierbare entzündungshemmende Effekt kaum oder gar nicht nachweisbar ist [3–12]. Unstrittig ist lediglich der allerdings zeitlich limitierte Effekt einer systemischen Kortikosteroidtherapie bei der COPD-Exazerbation [13,14]. Zudem scheint eine inhalative Kortikosteroidtherapie bei schwerkranken Patienten (Stufe II und III) eine Reduktion der COPD-Exazerbationen bewirken zu können [4,15]. Es fehlt aber eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung. Kortikosteroide vermögen die jährliche FEV₁-Abnahme nicht generell und allenfalls nur in selektionierten Subgruppen zu reduzieren [11,16].

Bewertung der epidemiologischen Analyse von Sin und Man

Die Arbeit von Sin u. Man weist diverse methodische Probleme in der epidemiologischen Datengenerierung und in der Datenanalyse auf.

639

Institutsangaben

¹Robert-Koch-Klinik, Klinikum „St. Georg“, Leipzig

²EPES Epidemiologie, Berlin

³Med. Klinik I, Klinikum Fürth

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. A. Gillissen · Robert Koch-Klinik · Klinikum „St. Georg“ · Nikolai-Rumjanzew-Str. 100 · 04207 Leipzig · E-mail: adrian.gillissen@sanktgeorg.de

Bibliografie

Pneumologie 2003; 57: 639–642 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Datenerhebung

Für die korrekte Interpretation dieser und ähnlicher Studien ist die genaue Kenntnis über die Datengenerierung entscheidend. In dieser Untersuchung wurden Daten von drei verschiedenen kanadischen Datenbanken ausgewertet:

- Die Daten zur Entlassungsdiagnose des Zeitraums 1994–1998 wurden aus der kanadischen Entlassungsdatenbank (CIHI) übernommen.
- Da alle über 65-jährigen Kanadier Beihilfen für Arzneimittel erhalten, konnten die entsprechenden Angaben zu den verschriebenen und ausgegebenen Arzneimitteln aus der Datenbank des für dieses Abrechnungsverfahren zuständigen „Blue Cross“ gewonnen werden.
- Aus dem statistischen Landesamt von Alberta stammen die für die dreijährige „Nachverfolgungszeit“ notwendigen Mortalitätsdaten.

Bewertung der Medikamentenabgabe und Dosisberechnung

Zwangsläufig verfügt diese Studie damit weder über eine einheitliche diagnostische Aufarbeitung der Probanden, noch über eine klare Angabe zur Medikamentendosis. Zudem ist eine einheitliche Aufarbeitung der Sterbefälle nicht möglich. Insbesondere die Frage ob und in welcher Dosis die Probanden tatsächlich Kortikosteroide inhaliert haben, lässt sich in dieser Untersuchung nur erahnen, da die Steroiddosis lediglich aus der in der Datenbank eingetragenen Abgabemenge entsprechend einer „klinisch plausiblen Dosis“ berechnet wurde. Es ist hinlänglich bekannt, dass Krankenhausentlassungsdiagnosen einer nicht unerheblichen Fehlerbreite unterliegen, insbesondere wenn es sich um s.g. „Nebendiagnosen“ dreht. Es ist weiterhin bekannt, dass insbesondere bei älteren Patienten die Vergabe eines Arzneimittels nicht mit der entsprechenden Einnahme gleichzusetzen ist und somit auch keine Rückschlüsse auf die eingenommene Dosis erlaubt, die nämlich in der Regel niedriger liegt [17,18]. Hinzu kommt, dass die Verschreibung eines Arzneimittels durch den Arzt sehr von seiner Einschätzung des Zustandes des Patienten abhängt und dass sich dadurch ohne Kenntnis der genauen Indikation und des Zustandes der Probanden erhebliche Risikounterschiede in den Behandlungsgruppen ergeben können [19,20]. Daher ist bei den insgesamt eingeschränkten Erhebungsmöglichkeiten bei einem solchen Studiendesign kaum zu erfassen, ob der Verlauf vom primären Zustand des Probanden oder von der gewählten Behandlungsstrategie bestimmt wurde. Die dadurch hervorgerufene Verzerrung der Ergebnisse offenbart sich besonders bei denjenigen Patienten, bei denen eine einzige Rezepteinlösung für ein inhalatives Kortikosteroid innerhalb des Beobachtungszeitraums von drei Jahren zu einer 12%igen Reduktion des Sterblichkeitsrisikos führte, ein klinisch völlig unplausibles Resultat.

Bewertung der Todesursache

Aus der Todesursachenstatistik wurde lediglich die Gesamtmortalität und eine Gruppe nicht näher benannter Diagnosen, welche die Autoren „pulmonary-specific cause“ nennen, erfasst. Da es sich hier weder um eine randomisierte Studie, noch um eine formale epidemiologische Feldstudie im Sinne einer analytischen Befragungskohorte, sondern lediglich um eine aus mehreren Datenbanken zusammengesetzte Erhebung handelt, ist eine Fehlerbereinigung in der statistischen Analyse kaum möglich. So fehlen z. B. Angaben zum ätiologisch besonders bedeut-

samen Raucherstatus. Auffällig ist auch ein erheblicher Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich Begleiterkrankungen und Begleitmedikation. Zwar wurden Patienten mit der Einweisungsdiagnose Asthma ausgeschlossen, nicht jedoch Patienten, bei denen ein Asthma als Begleiterkrankung bestand.

Stellenwert epidemiologischer Analysen bei der COPD

Eine Untersuchung wie von Sin u. Man kann eine Hypothese formulieren, die im Verbund mit nachfolgenden Untersuchungen bestätigt oder abgelehnt werden kann. Die von Witte [2] unterstellte Beweiskraft ist jedoch aufgrund der diskutierten methodischen Unschärfe ausgeschlossen. Bestätigend dazu findet sich in der Diskussion der Originalarbeit ein Passus, dass die errechneten Ergebnisse weder zu erklären sind noch von anderen Untersuchungen hinreichend gestützt werden [1]. Unterstützung finden die Autoren lediglich in einer mit denselben Methoden durchgeführten eigenen Untersuchung, sowie einer weiteren, ebenfalls mithilfe einer administrativen Datenbank durchgeführten Studie, die eine verringerte Patientenmortalität unter einer fixen inhalativen Fluticason-/Salmeterol-Kombinationstherapie bzw. der Behandlung mit den jeweiligen Einzelsubstanzen beschrieb [21,22]. Letzteres Resultat steht im Widerspruch zu Sin u. Man, die für β -Agonisten eindeutig ein erhöhtes Sterberisiko fanden [1].

In einer kürzlich erschienenen anderen epidemiologischen Evaluation zum Thema COPD-Mortalität unter inhalativer Kortikosteroidtherapie wurde nachgewiesen, dass sowohl Sin u. Tu, Soriano und Sin u. Man fälschlicherweise auch Zeiten ohne eine gesicherte inhalative Kortikosteroidtherapie, nämlich den Zeitraum zwischen der Krankenhausentlassung nach behandelter COPD-Exazerbation bis zur ersten Ausgabe eines inhalativen Kortikosteroids, in ihre Berechnungen einbezogen [23]. Gerade in dieser Zeit (bei [1] 90 Tage) kommt es jedoch zu den meisten Ereignissen (Mortalität). So wurden z. B. Patienten, die innerhalb eines 90-tägigen Zeitraums nach der Entlassung aus dem Krankenhaus wieder aufgenommen werden mussten, automatisch in die Gruppe der Patienten eingeordnet, die keine inhalativen Kortikosteroide erhielten. Dagegen wurden diejenigen Patienten, die erst am Ende des 90-tägigen Intervalls inhalative Kortikosteroide erhielten, aber zuvor keine krankenhauspflichtige Exazerbation erlitten hatten, in die Gruppe der mit inhalativen Kortikosteroiden behandelten Patienten zugerechnet. Diese Einteilung führte zwangsläufig zu einem überproportional positiven Therapieeffekt. Eine korrekte Berücksichtigung dieses Zeitraums lässt diese Mortalitätsunterschiede zwischen den Behandlungsgruppen verschwinden [23].

Internationales Echo

Die oben zitierten und diskutierten Studien führten dazu, dass insbesondere im European Respiratory Journal und im American Journal of Critical Care Medicine die Frage, ob inhalative Kortikosteroide nun die Mortalität bei COPD-Patienten senken oder nicht, auf der Ebene der jeweiligen Herausgeber intensiv diskutiert wurde. Insgesamt ist man wegen der vielen methodischen Unsicherheiten und z.T. widersprüchlichen Ergebnisse zurückhaltend. So betont z. B. Borbeau [24]:

- Das verfügbare Datenmaterial rechtfertigt zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht die Schlussfolgerung, dass eine Langzeit-

therapie mit inhalativen Kortikosteroiden die COPD-Mortalität senkt.

- Zur Klärung dieser wichtigen Frage werden weitere große randomisierte klinische Studien mit einer entsprechenden statistischen Aussagekraft (Power) gefordert, da in einer Metaanalyse klinischer COPD-Studien die inhalative Langzeit-Steroidtherapie zwar die COPD-Exazerbationsrate, allerdings ohne wesentlicher Beeinflussung der Lungenfunktion, nicht jedoch die Mortalität senken konnte [15]. Eine Klärung dieses Aspekts ist möglicherweise von der derzeit durchgeführten TORCH-Studie zu erwarten.
- Ein klinischer Effekt muss zellbiologisch erklärbar sein. So ist es zum Verständnis eines Kortikosteroideffekts unumgänglich, den zugrunde liegenden Effekt auf die Entzündungshemmung zu verstehen.

Resümee

Administrative Datenbanken, wie sie von Sin und anderen verwendet wurden, sind wichtige Ressourcen. Sie eignen sich hervorragend zur raschen Abklärung von Risiken bei Arzneimittelanwendungen. Insbesondere bei sehr selten auftretenden Erkrankungen bieten sie Material für Fall-Kontroll-Studien, und werden deshalb oft zu diesem Zweck eingesetzt. Es wäre daher außerordentlich hilfreich, wenn in Deutschland ähnliche Möglichkeiten zur Zusammenführung von Daten zur Verfügung stünden wie z. B. in Kanada. Die von [1] verwendeten Datenbanken eignen sich allerdings nicht für die von den Autoren formulierten Studienziele, so dass das Ergebnis zu Recht kritisch bewertet wurde.

Zusammenfassend bleibt somit unklar, ob inhalierte Kortikosteroide in der Langzeittherapie in der Lage sind, die Mortalität bei COPD-Patienten senken. Ferner fehlen Hinweise, ob bestimmte Patientengruppen profitieren und ob im positiven Fall eine Dosisabhängigkeit vorhanden ist. Da inhalative Kortikosteroide keinen nennenswerten Einfluss auf die bronchiale Entzündungsreaktion besitzen, deren Effekt auf den FEV₁-Verlauf nur marginal ist und die Respondergruppe der COPD mit lediglich maximal 20% angenommen wird, sind begründete Zweifel an dem von Sin u. Man errechneten überwältigenden Mortalitätsreduktionseffekt (25%-Senkung) angebracht [1, 3, 4, 10 – 13, 25, 26].

Zu fordern sind daher, besonders unter Berücksichtigung des kontroversen Diskussionsverlaufs zu den zitierten epidemiologischen Studien, die Durchführung kontrollierter Studien mit großen und gut definierten COPD-Patientenkollektiven, die über mehrere Jahre durchgeführt werden müssen. Damit könnte nicht nur ein Effekt auf die Mortalitätsenkung bewiesen, respektive widerlegt werden, sondern es wäre auch möglich, eine Aussage zur Kosten-Wirkungs-Beziehung eines solchen Therapieansatzes zu gewinnen, d. h. wie viele Patienten therapiert werden müssen, um bei einem Patienten das vorzeitige Ableben zu verhindern.

Bis zu einer allgemein akzeptierten Lösung dieses Aspektes sollten inhalative Kortikosteroide entsprechend der Empfehlung aktueller Leitlinien – erst nach ausreichender Therapie mit langwirksamen Bronchodilatoren – eingesetzt werden, d. h. bei Patienten mit einer FEV₁ < 50% vom Sollwert mit wiederholten

Exazerbationen [27], und wenn sich während eines 3-monatigen Behandlungsversuchs ein Effektivitätsnachweis (z. B. Verbesserung von Lungenfunktion, physischer Belastungsfähigkeit, Reduktion der Exazerbationsrate über einen längeren Zeitraum) führen lässt [9, 16]. Zudem sind auch immer Nutzen, Risiko und Nebenwirkungspotenzial eines solchen Langzeittherapieansatzes kritisch gegeneinander abzuwägen.

Literatur

- 1 Sin DD, Man SFP. Inhaled corticosteroids and survival in chronic obstructive pulmonary disease: does the dose matter? *Eur Respir J* 2003; 21: 260–266
- 2 Witte F. Inhalative Kortikoide reduzieren Mortalität bei COPD. *Pneumologie* 2003; 57: 254
- 3 Burge PS, Calverley PMA, Jones PW et al. 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: 1297–1303
- 4 Pauwels RA, Lofdahl C-G, Laitinen LA 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: 1948–1953
- 5 Cox G, Whitehead L, Dolovich M et al. A randomized controlled trial on the effect of inhaled corticosteroids on airways inflammation in adult cigarette smokers. *Chest* 1999; 115: 1271–1277
- 6 O'Byrne PM, Postma DS. The many faces of airway inflammation. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: S41–S66
- 7 Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM et al. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 542–548
- 8 Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I et al. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1998; 351: 773–780
- 9 Gillissen A, Buhl R, Kardos P et al. Inhalierbare Kortikosteroide in der Langzeittherapie der COPD. Stellungnahme eines Expertengremiums. *Pneumologie* 2000; 54: 256–262
- 10 Vestbo J, Sørensen T, Langer P et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 355: 1819–1823
- 11 Barnes PJ. Inhaled Corticosteroids are not beneficial in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 342–344
- 12 Loppow D, Schleiss MB, Kannies F et al. In patients with chronic bronchitis a four week trial with inhaled steroids does not attenuate airway inflammation. *Resp Med* 2001; 95: 115–121
- 13 Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1941–1947
- 14 Gillissen A, Buhl R, Kardos P et al. Management der akuten Exazerbation der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). *Dtsch Med Wschr* 2003; Im Druck
- 15 Alsaeedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med* 2002; 113: 59–65
- 16 Worth H, Buhl R, Cegla U et al. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie* 2002; 56: 704–738
- 17 Hitzemberger G. Compliance. Wien: Blackwell-Wissenschafts-Verlag, 1995
- 18 Carone M, Bertolotti G, Anchisi F et al. Analysis of factors that characterize health impairment in patients with chronic respiratory failure. Quality of life in chronic respiratory failure group. *Eur Respir J* 1999; 13: 1293–1300
- 19 Lewis M. The transnational study on oral contraceptives and the health of young women. Methods, results, new analysis and the healthy user effect. *Human Reproduction Update* 1999; 5: 702–720

- ²⁰ Taylor DM, Auble TE, Calhoun WJ et al. Current outpatient management of asthma shows poor compliance with International Consensus Guidelines. *Chest* 1999; 116: 1638 – 1645
- ²¹ Sin DD, Tu JV. Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and re-admission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 580 – 584
- ²² Soriano JB, Vestbo J, Pride NB et al. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J* 2002; 20: 819 – 825
- ²³ Suissa S. Effectiveness of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. Immortal time bias in observational studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 49 – 53
- ²⁴ Bourbeau J. Inhaled corticosteroids and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 202 – 203
- ²⁵ Barnes PJ. Therapy of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Ther* 2002; 97: 87 – 94
- ²⁶ Welte T, Gillissen A. Brauchen wir inhalative Steroide bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung? *Med Klinik* 2002; 97: 15 – 19
- ²⁷ Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256 – 1276
Aktuelle Version: www.copdgold.com