

Salmeterol og fluticason og overlevelse ved kronisk obstruktiv lungesygdom – sekundærpublikation

Professor Jørgen Vestbo på vegne af the TORCH study group*

Hvidovre Hospital, Hjerte-lungemedicinsk Afdeling

Resume

I dette studie blev 6.112 kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)-patienter behandlet med salmeterol 50 µg×2, fluticason 500 µg×2, salmeterol/fluticason-kombination (SFK) 50/500 µg×2 eller placebo i tre år. Det primære effektmål var død, og 875 patienter døde i løbet af tre år. *Hazard ratio* for død for SFK-behandlede sammenlignet med placebo-behandlede var 0,825, 95% sikkerhedsinterval: 0,681–1,002, $p = 0,052$, svarende til en absolut risikoreduktion på 2,6%. Aktive behandlinger reducerede eksacerbationer og forbedrede livskvalitet og lungefunktion. Risikoen for pneumoni var højere i fluticason- og SFK-gruppen end i placebo-gruppen.

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) er en væsentlig årsag til dødelighed og sygelighed globalt [1–3]. Behandling rettes primært mod at undgå rygning og andre risikofaktorer, lindre symptomer og forebygge eksacerbationer [3]. Bortset fra rygeafvænnings tidligt i forløbet, behandling med ilt sent i forløbet og lungevolumenreducerende kirurgi til få udvalgte patienter er behandling aldrig påvist at kunne reducere dødelighed.

En retrospektiv analyse af kontrollerede studier og farmakoepidemiologiske studier har vist en mulig effekt af inhalationssteroider på dødelighed ved KOL, muligvis med en additiv virkning af samtidig anvendelse af langtidsvirkende β_2 -agonister. Vi ønskede at undersøge, om en kombination af inhalationssteroid og langtidsvirkende β_2 -agonist kunne reducere dødelighed mere end behandling uden disse to medikamentgrupper.

Materiale og metode

Undersøgelsens design er publiceret andetsteds [4].

Patienter

Vi rekrutterede nuværende eller tidligere rygere med en rygeanamnese på ti pakkeår, en alder på 40–80 år og en KOL-diagnose med præbronkulatorisk forceret ekspirationsvolumen i første sekund (FEV₁) < 60% af forventet og reversibilitet med 400 µg salbutamol < 10% af patientens forventede FEV₁. Det væsentligste eksklusionskriterium var astma, og de øvrige eksklusionskriterier findes i originalpublikationens e-supplement [5]. Alle patienter gav deres skriftlige informerede samtykke,

og undersøgelsen var godkendt af relevante myndigheder og etiske instanser og levede op til Helsinki-deklarationen og retningslinjer for Good Clinical Practice.

Studie

Den dobbeltblindede undersøgelse foregik på 444 centre i 42 lande. Efter en tougers indkøringsperiode blev patienterne randomiseret til salmeterol 50 µg + fluticason 500 µg kombination (SFK), salmeterol (50 µg) alene, fluticason (500 µg) alene eller placebo, alle taget morgen og aften i tre år. Studiemedicin blev givet som inhalationspulver i en Diskos-inhalator. Før indkøringsperioden blev al behandling med inhalationssteroider og inhalerede langtidsvirkende bronkodilatorer seponeret, men patienterne kunne fortsætte med al anden KOL-medicin.

Efter randomisering blev patienterne set hver 12. uge. Spirometri efter bronkodilator og sygdomsspecifik livskvalitet blev målt hver 24. uge. En uafhængig komite gennemførte kontrol af sikkerheden hver sjette måned og foretog to interimsanalyser, den første efter 358 dødsfald og den anden efter 680 dødsfald.

Effektparametre

Patienternes vitalstatus blev fulgt i tre år. Den primære effektparameter var død efter tre år.

Sekundære effektparametre var hyppighed af eksacerbationer, defineret som forværringer behandlet med systemisk steroid, antibiotika og/eller indlæggelse, og sygdomsspecifik livskvalitet, målt med St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) [6]. SGRQ blev benyttet i de 28 lande, hvor en valideret oversættelse var tilgængelig. Lungefunktion blev målt postbronkodilatorisk. For patienter, der trak sig ud af studiet, blev data for eksacerbationer, livskvalitet og lungefunktion indtil studieophør analyseret.

Sikkerhed

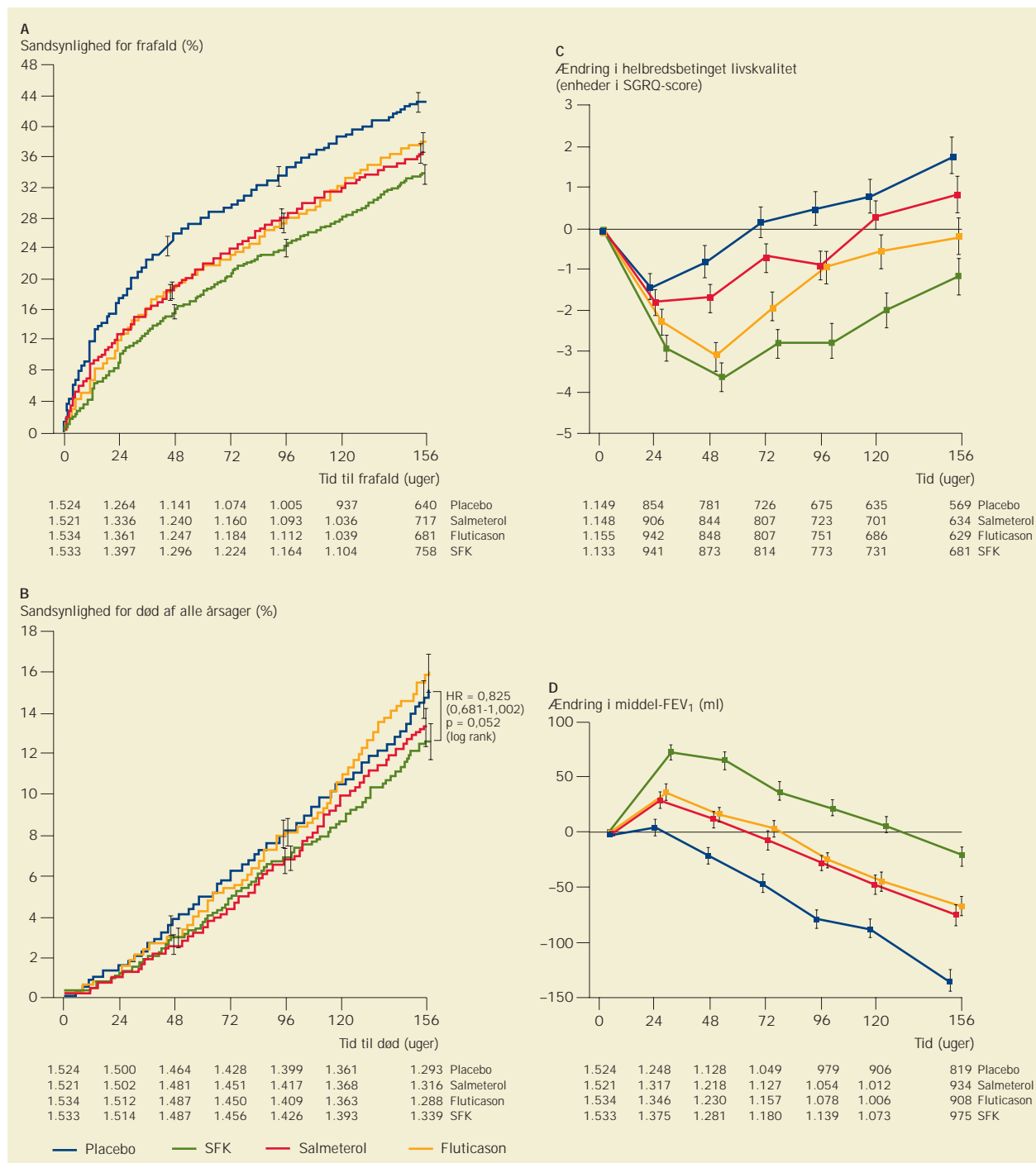
Der blev spurgt om bivirkninger ved hvert besøg. I USA blev 658 patienter undersøgt med dexta-skanning og oftalmologisk undersøgelse før og årligt under studiet.

Statistisk analyse

Alle analyser var specificeret i studiets analyseplan, analyserne er specificeret i [5].

Styregruppen bestod af seks læger og to repræsentanter for sponsor, blandt dem en GlaxoSmithKline-ansat statistiker,

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION



Figur 1. Figuren viser i fire paneler: **A)** frafald, **B)** død, **C)** helbredsbetiget livskvalitet og **D)** FEV₁ over tre år. Værdierne under graferne viser antal patienter, der er i risiko for død på det pågældende tidspunkt, (B) eller antal patienter, der fortsat er i undersøgelsen på det pågældende tidspunkt (A, C, D). De lodrette markeringer på graferne viser *standard errors* (omtrentlig efter et år, to år og tre år i A og B). HR = *hazard ratio*; SFK = salmeterol/fluticason-kombination; SGRQ = St. Georges Respiratory Questionnaire. Adapted and translated from Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2007;356:775-89. Copyright Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Reproduced by permission.

der var ansvarlig for alle analyser. Styregruppen havde fuld adgang til data og er ansvarlig for publikationer.

Resultater

I alt 6.112 patienter indgik i effektanalyserne. Den gennem-

snitlige alder var 65 år, og postbronkodilatorisk FEV₁ var 44% af forventet. I det foregående år havde mere end halvdelen fået et eller flere af studiemedikamenterne, og 57% havde haft mindst en behandlingskrævende eksacerbation. Frafaldet var størst i placebogruppen (44%) og mindst i

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

SFK-gruppen (34%). Komplians var ens i alle fire grupper, 88-89%.

Død

Vitalstatus var kendt for 6.111 af de 6.112 patienter efter tre år. I alt 875 patienter døde, 12,6% i SFK-gruppen, 15,2% i placebo-gruppen, 13,5% i salmeterolgruppen og 16,0% i fluticasongruppen (**Figur 1**) og (**Tabel 1**). For SFK var den absolutte risikoreduktion således 2,6% og den relative reduktion i risiko for død 17,5% (95% sikkerhedsinterval: -0,2-31,9%), $p = 0,052$, stratificeret for rygning og geografisk region. I en multivariat Cox-analyse med risikofaktorer for død som kovariater fandtes en *hazard ratio* på 0,81 (0,67-0,98), $p = 0,03$. Der var ikke nogen interaktion mellem behandling og alder, køn, geografisk region, KOL-stadium, *body mass index* eller rygning. Der var ingen effekt af behandling med salmeterol eller fluticason alene på ri-

siko for død, mens effekten af SFK var signifikant bedre end effekten af fluticason, *hazard ratio*: 0,77 (0,64-0,93), $p = 0,007$.

Eksacerbationer, livskvalitet og lungefunktion

Som vist i Tabel 1 var den årlige eksacerbationsrate i analyserne 0,85 i SFK-gruppen og 1,13 i placebo-gruppen, relativ risiko: 0,75 (0,69-0,81), $p < 0,001$. Behandling med salmeterol og fluticason førte også til lavere risiko for eksacerbation end placebo. Blandt alle patienter blev 26% indlagt mindst en gang i løbet af de tre år. Indlæggelseshyppigheden blev reduceret med 17% ved behandling med SFK eller salmeterol alene ($p \leq 0,03$). Den totale SGRQ-score blev øget med 3,0 enheder over tre år ved behandling med SFK sammenlignet med -0,2 enheder med placebo. Tilsvarende var der over tre år en øgning i FEV₁ på 29 ml i SFK-gruppen og et tab på 62 ml i placebo-gruppen. For begge effektmål var SFK signifikant

Tabel 1. Resultater af intervention på overlevelse og sekundære effektparametre.

	Placebo (n = 1.524)	Salmeterol (n = 1.521)	Fluticason (n = 1.534)	SFK (n = 1.533)				
Død					Sammenligning	HR	95% SI	p
Antal døde (%)					SFK vs. placeboa	0,825	0,681-1,002	0,052
					SFK vs. placebob	0,820	0,677-0,993	0,041
					SFK vs. salmeterol	0,93	0,77-1,13	0,48
					SFK vs. fluticason	0,77	0,64-0,93	0,007
					Salmeterol vs. placebo	0,88	0,73-1,06	0,18
				Fluticason vs. placebo	1,06	0,89-1,27	0,53	
Eksacerbationer, modelleret hyppighed pr. år					Sammenligning	RR	95% SI	p
Alle					SFK vs. placebo	0,75	0,69-0,81	< 0,001
					SFK vs. salmeterol	0,88	0,81-0,95	0,002
					SFK vs. fluticason	0,91	0,84-0,99	0,02
					Salmeterol vs. placebo	0,85	0,78-0,93	< 0,001
					Fluticason vs. placebo	0,82	0,76-0,89	< 0,001
Alvorlige (indlæggelseskrævende)					SFK vs. placebo	0,83	0,71-0,98	0,03
					SFK vs. salmeterol	1,02	0,87-1,20	0,79
					SFK vs. fluticason	0,95	0,82-1,12	0,56
					Salmeterol vs. placebo	0,82	0,69-0,96	0,02
					Fluticason vs. placebo	0,88	0,74-1,03	0,10
SGRQ					Sammenligning	Effekt (score)	95% SI	p
n ^c	1.231	1.232	1.248	1.240	SFK vs. placebo	-3,1	-4,1- -2,1	< 0,001
n ^d	924	980	1.005	1.002	SFK vs. salmeterol	-2,2	-3,1- -1,2	< 0,001
Udgangspunkt, total score	48,4	49,4	49,5	48,7	SFK vs. fluticason	-1,2	-2,1- -0,2	0,02
Middelændring af total score over tre år	+0,2	-0,8	-1,8	-3,0	Salmeterol vs. placebo	-1,0	-2,0- -0,0	0,06
					Fluticason vs. placebo	-2,0	-2,9- -1,0	<0,001
Postbronkдилatorisk FEV₁					Sammenligning	Effekt (ml)	95% SI	p
n ^d	1.261	1.334	1.356	1.392	SFK vs. placebo	92	75-108	< 0,001
Udgangspunkt, ml	1.257	1.231	1.233	1.236	SFK vs. salmeterol	50	34-67	< 0,001
Middelændring over tre år, ml	-62	-21	-15	+29	SFK vs. fluticason	44	28-61	< 0,001
					Salmeterol vs. placebo	42	25-58	< 0,001
					Fluticason vs. placebo	47	31-64	< 0,001

SI = sikkerhedsinterval; HR = *hazard ratio*; RR = relativ risiko; SFK = salmeterol/fluticason-kombination; FEV₁ = forceret ekspirationsvolumen i første sekund; SGRQ = St. Georges Respiratory Questionnaire.

a) Justeret på grund af interimanalyse

b) Ikke justeret

c) Antal deltagere, der har udfyldt et valideret SGRQ-spørgeskema

d) Antal i analyser med mindst en værdi efter behandlingsstart

Adapted and translated from Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2007;356:775-89.

Copyright Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Reproduced by permission.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

bedre end salmeterol eller fluticason alene, der igen var signifikant bedre end placebo.

Bivirkninger og sikkerhed

90% af patienterne rapporterede om mindst en bivirkning, og 41% rapporterede om en alvorlig bivirkning. Den hyppigste bivirkning var en KOL-eksacerbation. Sandsynligheden for at få pneumoni var signifikant højere i SFK- og fluticasongruppen, henholdsvis 19,6% og 18,3%, end i placebogruppen (12,3%) og salmeterolgruppen (13,3%), $p < 0,001$ for både SFK og fluticason. Der var få dødsfald i grupperne på grund af pneumoni, for SFK otte, for fluticason 13, for salmeterol ni og for placebo syv dødsfald. Der var ingen forskel i risiko for fraktur eller kardiovaskulær sygdom, og i det amerikanske substudie blev der ikke fundet nogen forskel i knogletæthed eller risiko for okulære bivirkninger.

Diskussion

Reduktionen i død ved behandling med SFK nåede ikke grænsen for statistisk signifikans i dette forsøg. Over den treårige periode førte behandling med SFK til signifikant færre eksacerbationer, bedre livskvalitet og bedre lungefunktion end placebo eller salmeterol og fluticason alene.

Der kan være to grunde til den manglende statistiske signifikans i analyser af død: Enten er der ingen effekt på død, eller også er studiet underdimensioneret. Den første mulighed ville betyde, at død ved KOL er relateret til faktorer, der ikke hænger sammen med de andre effektmål, der blev påvirket i undersøgelsen. Den anden mulighed, som vi finder mere sandsynlig, er, at SFK reducerer dødelighed, men at vort studie havde for ringe statistisk styrke til at påvise det. En væsentlig grund til dette kunne være det store frafald, hvor en stor del af de patienter, der var randomiseret til placebo, rent faktisk fik aktiv behandling efter at have forladt studiet. Endvidere blev den anden interimanalyse foretaget så sent i forløbet, at det endelige resultat blev påvirket signifikant af en justering.

Effekten på sekundærparametre bekræfter resultaterne af tidlige studier af kombination af inhalationssteroid og langtidsvirkende β_2 -agonist [7-10], og reduktionen i eksacerbationer er nu også påvist at gælde for de svære eksacerbationer, der fører til indlæggelse. Igen vil det store frafald bevirke at effekten fortyndes, men trods dette blev der fundet et *number needed to treat* (NNT) på 4 for på et år at forebygge en behandlingskrævende eksacerbation og et NNT på 32 for at forebygge en indlæggelse.

Den øgede hyppighed af pneumoni ved behandling med inhalationssteroid er et nyt fund, der kræver yderligere studier, idet fundet synes at være meget konsistent i alle undergrupper. Mekanismen er uklar, men den øgede hyppighed af pneumoni synes ikke at resultere i en øget risiko for død. Øvrige bivirkninger, der er angivet i [5], var forventelige med flere orofaryngeale bivirkninger ved behandling med inhala-

tionssteroid, men ingen tegn på risiko for kardiovaskulære bivirkninger ved behandling med salmeterol. I dette studie blev der ikke fundet nogen effekt af inhalationssteroid på knogler eller øjne, men tre år er muligvis for kort tid til at undersøge for disse bivirkninger.

Sammenfattende synes undersøgelsens resultater at støtte anvendelsen af SFK ved KOL.

Korrespondance: *Jørgen Vestbo*, Hjerte-lungemedicinsk Afdeling 253, Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: jorgen.vestbo@manchester.ac.uk

Antaget: 3. april 2007

Interessekonflikter: *Jørgen Vestbo* har modtaget honorar for foredrag og konsulentarbejde for flere lægemiddelfirmaer, heriblandt GlaxoSmithKline. Hans afdeling har endvidere modtaget støtte til forskning i kronisk obstruktiv lungesygdom fra GlaxoSmithKline. Endelig var hans kone, *Inge Vestbo*, indtil 2004 ansat i GlaxoSmithKline, hun er nu ansat i AstraZeneca. Hverken *Jørgen Vestbo* eller hans kone har aktier eller optioner i nogen lægemiddelvirksomhed. Dette studie er finansieret af GlaxoSmithKline.

*) En fuldstændig liste over investigatorets findes i originalpublikationen.

This article is based on a study first reported in the *New England Journal of Medicine* 2007;356:775-89.

Litteratur

1. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:188-207.
2. Lopez AD, Shibuya K, Rao C et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27:397-412.
3. Calverley PM, Walker P. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2003;362:1053-61.
4. Vestbo J, The TORCH Study Group. The TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health) survival study protocol. *Eur Respir J* 2004;24:206-10.
5. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
6. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56:880-7.
7. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449-56.
8. Vestbo J på vegne af the TRISTAN study group. Kombineret salmeterol og fluticason i behandlingen af kronisk obstruktiv lungesygdom. *Ugeskr Læger* 2004;166:271-4.
9. Mahler DA, Wire P, Horstman D et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1084-91.
10. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:74-81.