

# Tiotropium en verloop van de éénsecondewaarde bij COPD

- **Klinische vraag** Heeft tiotropium een effect op het verloop van de ESW in vergelijking met placebo bij patiënten met COPD, meestal behandeld met andere geneesmiddelen?
- **Achtergrond** Chronisch obstructief longlijden is op heden goed gedefinieerd met precieze diagnostische criteria, die in de eerste plaats rekening houden met de éénsecondewaarde (ESW). Dit criterium gebruikt men ook om het effect te meten van een behandeling op de evolutie van de pathologie: een behandeling die het verloop beïnvloedt van de gemeten ESW, vergeleken met de ESW op de leeftijd van 25 jaar, wordt beschouwd als een 'disease modifying therapy'. Stoppen met roken is op dit ogenblik de enige 'disease modifying therapy'<sup>1</sup>. Zijn er nog andere behandelingen voor COPD, in het bijzonder tiotropium, met deze eigenschap?

**Analyse**  
P. Chevalier

**Referentie**  
Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.

## Bestudeerde populatie

- 5 993 patiënten van minstens 40 jaar oud (gemiddelde leeftijd  $65 \pm 8$  jaar); met minstens tien pakjaren; met een ESW na bronchodilatatie  $\leq 70\%$  (gemiddeld  $48\%$  van de vooraf gespeelde waarde) en ESW/VC  $\leq 70\%$ ;  $75\%$  mannen;  $30\%$  actieve rokers; graad van COPD: matig ( $46\%$ ), ernstig ( $44\%$ ) en zeer ernstig ( $9\%$ )
- exclusiecriteria: voorgeschiedenis van astma, COPD-exacerbatie of luchtweginfectie in de voorbije vier weken, voorgeschiedenis van longresectie, zuurstoftherapie meer dan twaalf uur per dag, belangrijke co-morbiditeit.

## Onderzoeksopzet

- multicentrale, multicenter (490), dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde studie
- 2987 patiënten met tiotropium  $18 \mu\text{g}$  via HandiHaler versus 3006 patiënten met placebo in dezelfde toedieningsvorm
- andere respiratoire behandelingen toegelaten, behalve inhalatie-anticholinergica
- aanmoediging tot rookstop
- subgroepanalyses en sensitiviteitsanalyses voorzien in het protocol
- studieduur: vier jaar.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: vergelijking van de jaarlijkse daling van de gemiddelde ESW vóór en na bronchodilatatie, vanaf 30 dagen na het begin van de studie
- spirometrie volgens de criteria van de American Thoracic Society Guidelines met centrale kwaliteitscontrole van de gegevens
- secundaire uitkomstmaten: daling van de geforceerde vitale capaciteit (FVC), ESW, verandering van de score op de **St. George's Respiratory Questionnaire** (SGRQ), COPD-exacerbaties, overlijden.

## Resultaten

- gemiddeld 1 436 dagen behandeling,  $60\%$  van de patiënten gedurende minstens 45 maanden behandeld
- studieuitval:  $37\%$  in de tiotropiumgroep,  $46\%$  in de placebogroep
- primaire uitkomstmaat: geen significant verschil tussen beide groepen
- SGRQ: statistisch betere score op elk ogenblik van de behandeling met tiotropium; gemiddelde verschil in scores =  $2,7$  ( $95\%$  BI  $2,0$  tot  $3,3$ ;  $p < 0,001$ ); vanaf 6 maanden tot einde studie: geen verschil in de daling tussen beide groepen:  $0,04 \pm 0,13$  ( $95\%$  BI  $-0,2$  tot  $0,3$ )
- exacerbaties: significant langer interval tot eerste exacerbatie met tiotropium ( $16,7$  versus  $12,5$  maanden) en tot eerste hospitalisatie omwille van exacerbatie; minder exacerbaties (vermindering met  $14\%$ ;  $p < 0,001$ )
- ernstige cardiovasculaire ongewenste effecten: geen significant verschil.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat tiotropium bij patiënten met COPD over een periode van vier jaar de longfunctie en de levenskwaliteit verbetert en het aantal exacerbaties vermindert, zonder significante vermindering van de achteruitgang van de ESW.

**Financiering:** Firma's Boehringer Ingelheim en Pfizer

**Belangenvermenging:** de vier (op zeven) auteurs die geen werknemer zijn van de sponsors, verklaren dat ze van heel wat farmaceutische firma's vergoedingen ontvingen omwille van verschillende redenen; een comité dat voor de helft bestaat uit werknemers van de twee financierende firma's stond in voor het protocol, de follow-up, de goedkeuring van de statistische analyses, de synthese en de interpretatie van de resultaten, het schrijven van het artikel en de beslissing om te publiceren.

1. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. *The Lung Health Study*. *JAMA* 1994;272:1497-505.
2. Reilly JJ. COPD and declining FEV1 - time to divide and conquer? *N Engl J Med* 2008;359:1616-8.
3. Briggs A, Spencer M, Wang H, et al. Development and validation of a prognostic index for health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2008;168:71-9.
4. Wilt TJ, Niewoehner D, MacDonald R, Kane RL. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2007;147:639-53.

5. Chevalier P. De rol van inhalatiemedicatie bij de behandeling van stabiele COPD. *Minerva* 2008;7(2):18-9.
6. Barr RC, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Thorax* 2006;61:854-62.
7. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA; INSPIRE Investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:19-26.
8. Chevalier P. COPD: LABA plus inhalatiesteroïden of tiotropium? *Minerva* 2008;7(2):20-1.

## Methodologische beschouwingen

Deze RCT is volgens een betrouwbaar protocol uitgevoerd. De voorziene studieduur (vier jaar) is voldoende lang. Om een **power** van minstens 90% te bereiken, schatten de auteurs bij de steekproefberekening de mogelijke studieuitval op 35%. Het percentage studieuitval is echter hoger en meer uitgesproken in de placebogroep, wat de interpretatie van de resultaten bemoeilijkt. Er is dus kans op attrition **bias**: selectie van personen die tijdens het verloop van de studie minder ernstig ziek zijn (meer in de placebogroep?). De keuze van het aantal exacerbaties als uitkomstmaat in plaats van het aantal patiënten met minstens één exacerbatie, is misleidend. In het eerste geval stelt men een significant verschil vast (hypothesevormend omdat het om een secundaire uitkomstmaat gaat). In het tweede geval stelt men geen verschil vast. De keuze van de ESW als primaire uitkomstmaat om de evolutie van COPD te evalueren, wordt door enkele experts in twijfel getrokken<sup>2</sup>. Deze uitkomstmaat houdt immers geen rekening met de heterogeniteit van COPD. Zo stelt de COPD Prognostic Index bijvoorbeeld voor om voor de prognose op het gebied van mortaliteit, hospitalisaties en aantal exacerbaties, met meerdere elementen dan alleen met ESW rekening te houden<sup>3</sup>.

## Interpretatie van de resultaten

De geïncludeerde patiënten in deze studie krijgen meestal meerdere geneesmiddelen. Tijdens het verloop van de studie betekent dit: 74% inhalatiecorticosteroiden, 72% LABA, 46% LABA + corticosteroiden. Tijdens de randomisatie was het gebruik van deze geneesmiddelen in beide groepen gelijk. Vanaf de randomisatie neemt het gebruik echter toe en weten we niet of dit gelijklopend is in beide groepen. De daling van de ESW in deze studie is kleiner dan verwacht. Volgens de auteurs kan dit verklaard worden door de toegelaten co-behandelingen, de agressieve behandeling van de exacerbaties, het feit dat er minder actieve rokers deelnamen dan in andere studies of door allocation bias met selectie van minder ernstig zieke personen. De auteurs onderlijnen in hun besluit de winst op de longfunctie, de levenskwaliteit en de exacerbaties. Er is geen significant verschil versus placebo voor het verloop van de ESW. Voor de levenskwaliteit bereikt het gemiddelde verschil op de St. George's Respiratory Questionnaire de drempel van klinische relevantie niet, ook al is het aantal patiënten met meer dan 4 punten verbetering groter met tiotropium. De auteurs legden de drempel voor klinische relevantie vooraf vast in hun oorspronkelijke protocol. Voor exacerbaties is er een winst in het totale aantal exacerba-

ties maar niet in het aantal personen met minstens één exacerbatie of in het aantal personen gehospitaliseerd omwille van een exacerbatie. Voor sommige patiënten is er dus een mogelijke winst in aantal exacerbaties, maar dit is niet het geval voor alle COPD-patiënten.

## Andere studies

De laatste gepubliceerde meta-analyse<sup>4</sup>, besproken in Minerva<sup>5</sup>, toonde aan dat tiotropium op het gebied van daling van het aantal patiënten met minstens één exacerbatie statistisch significant effectiever is dan placebo (RR 0,84; 95% BI van 0,78 tot 0,90) en dan ipratropium (RR 0,77; 95 % BI van 0,62 tot 0,95), maar niet effectiever dan LABA, tiotropium + LABA, tiotropium + LABA + corticosteroiden. Op het gebied van mortaliteit kon men voor geen enkele vergelijking een verschil vaststellen.

Een minder recente meta-analyse<sup>6</sup> toonde een winst aan van tiotropium versus placebo en versus ipratropium maar niet versus LABA, op het gebied van levenskwaliteit (St. George's Respiratory Questionnaire, Transitional Dyspnoea Index).

In de literatuur is er voor de behandeling van COPD geen verschil in winst aangetoond tussen tiotropium, langwerkende  $\beta_2$ -mimetica of inhalatiecorticosteroiden<sup>4</sup>. Voor COPD kunnen deze drie geneesmiddelengroepen afzonderlijk gebruikt worden. De associatie van deze geneesmiddelen levert ofwel een kleine ofwel geen meerwaarde op in vergelijking met een monotherapie<sup>4</sup>.

Er is eveneens geen verschil tussen tiotropium en de combinatie van een langwerkend  $\beta_2$ -mimeticum (salmeterol) met een inhalatiecorticosteroid (fluticason) bij patiënten met ernstige of zeer ernstige COPD<sup>7,8</sup>.

## Voor de praktijk

De richtlijnen gebaseerd op de meest recente literatuurgegevens<sup>4</sup>, raden de clinicus aan om bij symptomatische patiënten met stabiele COPD en een ESW <60% van de voorspelde waarde (ernstige en zeer ernstige stadia) één van de volgende monotherapiën voor te schrijven: langwerkende  $\beta_2$ -mimetica, langwerkende anticholinergica of inhalatie-corticosteroiden.

## ● Besluit Minerva

Deze studie onderzoekt gedurende vier jaar de effectiviteit van tiotropium versus placebo bij patiënten met matige tot zeer ernstige COPD. Er is geen statistisch significante winst in het verloop van de ESW noch in het aantal patiënten met minstens één exacerbatie. De winst in levenskwaliteit bereikt de drempel van klinische relevantie niet.

**Produktnaam**  
tiotropium: Spiriva®