

# Associatie van inhalatiecorticosteroiden met langwerkende bèta-2-mimetica bij COPD-patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico: wat is het effect op mortaliteit?

## Referentie

Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al; SUMMIT Investigators. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1817-26. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30069-1

## Duiding

Alain Van Meerhaeghe, Service de pneumologie et GERHPAC, Hôpital Vésale, CHU-Charleroi

## Klinische vraag

Kan een behandeling met een inhalatiecorticosteroid (fluticason), een langwerkend bèta-2-mimeticum (vilanterol) of de combinatie van beide, de mortaliteit verminderen bij patiënten met matige COPD en een voorgeschiedenis of een verhoogd risico van cardiovasculair lijden?

## Achtergrond

COPD heeft vooral een grote impact op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Een post-hoc analyse van de TORCH-studie suggereerde een daling van de cardiovasculaire mortaliteit door toediening van een inhalatiecorticosteroid (fluticason) samen met een langwerkend bèta-2-mimeticum (salmeterol) (1). De auteurs van de hier besproken SUMMIT-studie gingen uit van de hypothese dat bij patiënten met matige COPD en met cardiovasculair lijden of een verhoogd cardiovasculair risico, de combinatietherapie van fluticason met vilanterol de globale mortaliteit zou doen dalen in vergelijking met placebo.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: patiënten tussen 40 en 80 jaar oud; ESW post bronchodilatatie tussen 50 en 70% van de voorspelde waarde (GOLD II), ESW/FVC  $\leq 0,70$  en score  $\geq 2$  op de **modified Medical Research Council dyspnea scale** (mMRC); actuele of ex-rokers met minstens 10 pakjaren; cardiovasculair lijden of verhoogd cardiovasculair risico (=ouder dan 60 jaar en inname van 2 of meer geneesmiddelen voor meer dan 2 van de volgende aandoeningen: hypercholesterolemie, hypertensie, diabetes of perifeer arterieel vaatlijden)
- exclusiecriteria: andere respiratoire aandoeningen dan COPD, langdurige zuurstoftherapie, chirurgische longvolumereductie, gebruik van orale corticosteroiden, ernstig hartfalen (NYHA-klasse IV of ejectiefraction  $< 30\%$ ), terminaal chronisch nierlijden en levensverwachting minder dan 3 jaar; exclusie van de patiënten die niet in staat waren om tijdens de inloophase (48 uur vóór de inclusie) hun inhalatiecorticosteroid, langwerkend bèta-2-mimeticum of langwerkend anticholinergicum stop te zetten
- inclusie van 16 590 patiënten (16 485 opgenomen in de intention to treat-analyse) met een gemiddelde leeftijd van 65 jaar; 45 tot 47% van de patiënten in de verschillende onderzoeksgroepen waren actuele rokers, 40% van de patiënten had minstens 1 exacerbatie doorgemaakt in het jaar vóór inclusie; op basis van de nieuwe GOLD-classificatie van 2017 (2) behoorde 85% van de patiënten tot GOLD II/groep B (geen of 1 exacerbatie in het jaar vóór inclusie) en 15% tot GOLD II/groep D ( $\geq 2$  exacerbaties in het jaar vóór inclusie)

- ongeveer 1/3 van de patiënten gebruikte vóór inclusie langwerkende bèta-2-mimetica, ongeveer 15% langwerkende anticholinergica en ongeveer 1/3 inhalatiecorticosteroiden; 3/4 van de patiënten had een gedocumenteerde cardiovasculaire aandoening of diabetes met insufficiëntie van de eindorganen; 1/4 van de patiënten had een verhoogd cardiovasculair risico; de gemiddelde bloeddruk bedroeg 135/80 mmHg
- tijdens het onderzoek was het gebruik van tiotropium (langwerkend anticholinergicum) toegelaten, maar alleen als patiënten last hadden van meerdere matige exacerbaties.

### Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, internationale (43 landen), multicenter (1 368 centra), **parallelgroepen studie**
- randomisatie over 4 onderzoeksgroepen: vilanterol 25 µg (n=4 140), fluticason 100 µg (n=4 157), combinatie van fluticason 100 µg + vilanterol 25 µg (n=4 140) en placebo via inhalatie (n=4 131)
- driemaandelijke evaluatie van vitale status, ongewenste effecten en inname van geneesmiddelen; driemaandelijke spirometrie na bronchodilatatie; evaluatie van de gezondheidsstatus na 3 maanden en nadien om de 6 maanden.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal overlijdens door eender welke oorzaak bij de combinatietherapie versus placebo; de auteurs legden vooraf een statistische hiërarchische procedure vast met bovenaan de primaire uitkomstmaat, gevolgd door de secundaire uitkomstmaten (*zie methodologische beschouwingen*)
- secundaire uitkomstmaten: daling van de ESW in de verschillende behandelingsgroepen en een samengesteld cardiovasculair eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct, CVA, onstabiele angor en TIA
- het aantal exacerbaties was een supplementaire uitkomstmaat: een matige exacerbatie was gedefinieerd als een exacerbatie die antibiotica en/of systemische corticosteroiden vereiste en een ernstige exacerbatie was gedefinieerd als een gebeurtenis die aanleiding gaf tot hospitalisatie
- registratie van ongewenste effecten bij elk studiebezoek en onderverdeling van de ongewenste effecten in verschillende categorieën (alle, ernstige of specifieke zoals pneumonie)
- resultaten uitgedrukt in hazard ratio's berekend aan de hand van het Cox proportional hazards regressiemodel
- intention to treat-analyse.

### Resultaten

- maximale opvolging van 4 jaar (mediaan 1,8 jaar met IQR van 1,2 tot 2,6); vitale status bekend voor 16 480 van de 16 485 patiënten die opgenomen waren in de intention to treat-analyse
- primaire uitkomstmaat:

|                            | placebo    | fluticason                        | vilanterol                        | fluticason + vilanterol           |
|----------------------------|------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Aantal patiënten (n)       | 4 111      | 4 135                             | 4 118                             | 4 121                             |
| Globale mortaliteit (n, %) | 275 (6,7%) | 251 (6,1%)                        | 265 (6,4%)                        | 246 (6,0%)                        |
| HR (95% BI); p-waarde      |            | 0,91 (van 0,77 tot 1,08); p=0,284 | 0,96 (van 0,81 tot 1,14); p=0,655 | 0,88 (van 0,74 tot 1,04); p=0,137 |

- 43% van de overlijdens kreeg een cardiovasculaire oorzaak toegewezen, bij 23% was kanker en bij 13% waren respiratoire aandoeningen aangeduid als doodsoorzaak

- secundaire uitkomstmaten:
  - daling in ESW: verschil van 8 ml per jaar tussen placebo en de combinatiebehandeling (95% BI van 1 tot 15) (46 ml per jaar versus 38 ml per jaar) in het voordeel van de combinatietherapie
  - geen effect van de combinatietherapie op het samengestelde cardiovasculaire eindpunt (HR 0,93; 95% BI van 0,75 tot 1,14)
  - aantal matige + ernstige exacerbaties per jaar: 0,35 in de placebogroep versus 0,25 in de groep met de combinatietherapie ( $p < 0,0001$ ); aantal ernstige exacerbaties per jaar: 0,07 in de placebogroep versus 0,05 in de groep met de combinatietherapie ( $p = 0,0004$ ); geen betrouwbaarheidsintervallen vermeld voor beide eindpunten
- geen verschil in aantal pneumonieën tussen placebo en de combinatietherapie; aantal andere ernstige ongewenste effecten gelijklopend in de 4 onderzoeksgroepen (22 tot 23% van de patiënten).

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met matige COPD en een verhoogd cardiovasculair risico, de combinatie van fluticason met vilanterol geen effect heeft op mortaliteit of cardiovasculaire uitkomstmaten. De combinatie leidt tot minder exacerbaties en wordt goed verdragen. Fluticason, in monotherapie of in combinatie met vilanterol, lijkt de daling in ESW te verminderen.

### Financiering van de studie

De SUMMIT-studie werd gefinancierd door GlaxoSmithKline (producent van fluticason, vilanterol en de combinatie van fluticason + vilanterol) dat tussenkwam in alle stadia van de studie.

### Belangenconflicten van de auteurs

3 van de 9 auteurs waren werknemers van GlaxoSmithKline; de 6 overige auteurs vermelden financiële of andere tegemoetkomingen voor het uitvoeren van deze studie en verschillende belangenconflicten met andere farmaceutische firma's.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

De statistische power van deze dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT met 4 studie-armen is ruim voldoende. De randomisatie in parallelgroepen is duidelijk beschreven. Een wetenschappelijk comité van 6 onderzoekers en 3 werknemers van GlaxoSmithKline waren verantwoordelijk voor het protocol, de uitvoering, de statistische procedures, de rapportering en de interpretatie van de resultaten. Van 5 centra werden de gegevens niet opgenomen, omdat deze centra niet conform waren aan de standaarden voor goede klinische praktijk en de standaarden voor ethische praktijk. De primaire en secundaire uitkomstmaten zijn correct gedefinieerd. Voor de primaire uitkomstmaat stond een centraal comité in voor de classificatie van de verschillende doodsoorzaken op basis van alle beschikbare gegevens (studiegegevens, overlijdenscertificaten, autopsiegegevens en gezondheidsgegevens). Volgens de publicatie was dit comité onafhankelijk, maar de auteurs geven hierover geen details. De inclusie van patiënten met cardiovasculaire comorbiditeit verhoogt de externe validiteit van de studie. De resultaten voor de primaire uitkomstmaat zijn niet significant, maar zijn wel een garantie voor de veiligheid van deze geneesmiddelen bij COPD-patiënten.

Het Europees Geneesmiddelenagentschap publiceerde in 2002 een aantal aandachtspunten in het geval van multipliciteit in klinische studies (3). Dat is vooral belangrijk om te controleren op een **type I-fout**, m.a.w. op het aantal vals-positieve bevindingen. Een methode om in die omstandigheden de nulhypothese te testen is het toepassen van een hiërarchische strategie, wat de auteurs in de hier besproken RCT gedaan hebben. Deze strategie houdt in dat, wanneer de resultaten van de primaire uitkomstmaat statistisch niet significant zijn, de resultaten van de secundaire uitkomstmaten alleen maar een verkennende waarde hebben. Op die manier kan men voor de secundaire uitkomstmaten ook geen conclusies trekken.

## Resultaten in perspectief

Na de TIOSPIR-studie die de mortaliteit van tiotropium Respimat vergeleek met tiotropium Handihaler (n=17 183, waarvan 17 135 patiënten met minstens 1 dosis van de toegewezen behandeling) (4), is de hier besproken SUMMIT-studie tot nu toe de grootste RCT die de globale mortaliteit onderzocht bij COPD-patiënten. Het is een goede aanvulling op de TIOSPIR-studie, met als voordeel dat er ook een placebogroep opgenomen is.

Toch willen we wijzen op een beperking in de studie-opzet, een beperking die theoretisch en praktisch gezien de placebogroep in een ongunstige positie plaatst. Op de totale gerekruteerde patiëntengroep met COPD GOLD II (groep B of D), kreeg ongeveer 1/3 van de patiënten vóór de randomisatie een langwerkend bèta-2-mimeticum toegediend, 15 tot 16% een langwerkend anticholinergicum en 1/3 een inhalatiecorticosteroïd. 40% maakte exacerbaties door in het voorgaande jaar (25% 1 exacerbatie en 15% minstens 2). Conform aan de aanbevelingen werden deze patiënten waarschijnlijk behandeld met een langwerkend bèta-2-mimeticum, een langwerkend anticholinergicum of een combinatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum met een inhalatiecorticosteroïd. Tijdens de inloophase werd deze medicatie stopgezet gedurende minstens 48 uur vóór de inclusie. 614 patiënten konden deze periode zonder geneesmiddel niet overbruggen en werden geëxcludeerd. Een inloophase van 48 uur is echter zeer kort bij COPD en dat maakt het onmogelijk om voor een aantal patiënten het effect van het stopzetten correct te beoordelen. Door de randomisatie van een groot aantal patiënten was het aantal patiënten met 0, 1 of meer dan 2 exacerbaties in het voorgaande jaar evenredig verdeeld over alle onderzoeksgroepen. In de placebogroep werden alle behandelingen stopgezet waardoor 40% van de patiënten (de patiënten die in het voorbije jaar 1 of meerdere exacerbaties hadden) bij aanvang benadeeld was ten opzichte van de 3 andere onderzoeksgroepen. Op het vlak van exacerbaties en symptomen bevonden de patiënten in de placebogroep met GOLD II/groep B en groep D zich naar ons gevoel in een ongunstige positie.

De daling in ESW en het aantal matige en ernstige exacerbaties per jaar waren secundaire uitkomstmaten. In de placebogroep bedroeg de daling in ESW 46 ml en bij de combinatietherapie 38 ml. Bij patiënten met COPD in een GOLD II-stadium en met een ESW van 1 700 ml bij aanvang van de studie, is dit verschil in ESW-daling klinisch niet relevant. Het gaat om 0,47% verschil (95% BI van 0,06 tot 0,88). Hetzelfde geldt voor het aantal matige en ernstige exacerbaties per jaar: 0,35 in de placebogroep en 0,25 bij de combinatietherapie. Wanneer we alleen rekening houden met de ernstige exacerbaties, gaat het om 0,07 in de placebogroep en 0,06 bij de combinatietherapie. Ook deze verschillen zijn bij een dergelijke populatie klinisch niet relevant. Bovendien moet men, om een rationele beslissing te kunnen nemen, niet alleen het aantal exacerbaties kennen, maar ook het aantal patiënten met minstens 1 exacerbatie. 15% van de COPD-patiënten in de hier besproken studie behoorde tot GOLD II/groep D ( $\geq 2$  exacerbaties in het jaar vóór inclusie). Dat is waarschijnlijk de reden voor het minieme verschil dat men vaststelde. De informatie over het aantal patiënten met een exacerbatie ontbreekt vaak in RCT's bij COPD-patiënten en daardoor zijn subgroepanalyses vaak niet mogelijk. Op die manier zijn artsen bovendien geneigd om een behandeling voor te schrijven aan alle patiënten die overeenkomen met de globale studiepopulatie. Ten slotte leidt het ontbreken van die informatie ook tot een verkeerde berekening van de NNT's (5,6).

Bij 27% van de patiënten werd de **St George's Respiratory Questionnaire** afgenomen voor de evaluatie van de kwaliteit van leven, maar de resultaten zijn niet vermeld, wat doet veronderstellen dat er geen statistisch significante verschillen werden vastgesteld.

Pneumonie was geen specifiek vooropgestelde uitkomstmaat in het protocol. Er is geen verschil vastgesteld in aantal pneumonieën tussen placebo en de actieve behandelingen, behalve minder pneumonieën in de vilanterolgroep dan in de andere onderzoeksgroepen. Maar ook hier moeten we opnieuw rekening houden met de hiërarchische procedure waardoor de resultaten van dit eindpunt alleen maar een verkennende waarde hebben en we geen besluiten kunnen formuleren. De resultaten van de primaire uitkomstmaat waren immers niet significant.

### Vergelijking met andere studies

In tegenstelling tot de vooropgestelde hypothese van de auteurs is er geen vermindering van de globale mortaliteit vastgesteld. Minerva publiceerde in 2007 een bespreking van de TORCH-studie over het effect van de combinatie van langwerkende bèta-2-mimetica met inhalatiecorticosteroiden op globale mortaliteit bij COPD-patiënten (7,8). De combinatie van salmeterol en fluticason versus placebo of versus beide geneesmiddelen in monotherapie gaf geen reductie van de globale mortaliteit. Een van de mogelijke verklaringen was dat inhalatiecorticosteroiden niet in aanmerking kwamen voor patiënten die in de voorgaande jaren exacerbaties hadden doorgemaakt, wat niet overeenstemde met de toen al geldende GOLD-richtlijnen (2). De inclusiecriteria van de hier besproken SUMMIT-studie laten niet toe om dit punt op een objectieve manier toe te lichten. Daarvoor is er specifiek onderzoek nodig bij deze subgroep van patiënten. Gebrek aan therapietrouw kan volgens de auteurs van de SUMMIT-studie zeker niet het negatieve resultaat op globale mortaliteit verklaren. De goed opgevolgde therapietrouw was immers hoog. Of de duur van de behandeling te kort was om een verschil in globale mortaliteit te kunnen vaststellen, is volgens de auteurs een interessante speculatie die geëvalueerd moet worden in verder onderzoek om conclusies te kunnen trekken.

### Besluit van Minerva

Deze grote, goed opgezette SUMMIT-studie kan, in tegenstelling tot de vooropgestelde hypothese, geen effect op globale mortaliteit aantonen van fluticason, vilanterol of de combinatie van beide geneesmiddelen versus placebo, bij patiënten met matige COPD en met cardiovasculaire comorbiditeit of verhoogd cardiovasculair risico. Deze studie toont wel aan dat de onderzochte geneesmiddelen bij deze populatie geen schadelijke cardiovasculaire effecten hebben. Dat verhoogt de externe validiteit van het voorschrijven van fluticason, vilanterol of de combinatie van beide. De resultaten van de secundaire uitkomstmaten hebben alleen een verkennende waarde, maar stellen toch vragen bij het globale nut om langwerkende bèta-2-mimetica, inhalatiecorticosteroiden of de combinatie van beide voor te schrijven bij deze studiepopulatie.

### Voor de praktijk

Over de aanpak van COPD met inhalatiecorticosteroiden stelt de GOLD 2017-aanbeveling dat er geen argumenten zijn om systematisch een associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum met een inhalatiecorticosteroid toe te dienen, maar dat deze associatie kan overwogen worden bij patiënten die exacerbaties doormaakten ondanks een adequate behandeling (langwerkend bèta-2-mimeticum en/of langwerkend anticholinergicum) (niveau van bewijskracht A). Bij COPD-patiënten is het langdurige gebruik van inhalatiecorticosteroiden in monotherapie niet aanbevolen (niveau van bewijskracht A). Een kritische analyse van de SUMMIT-studie met een mediane duur van 1,8 jaar toont aan dat fluticason, vilanterol of de combinatie van beide geen statistisch significante reductie van de globale mortaliteit oplevert bij patiënten met COPD en een ESW post bronchodilatatie tussen 50 en 70% van de voorspelde waarde (GOLD II), een ESW/FVC  $\leq 0,70$ , een mMRC-score  $\geq 2$ , tabagisme met minstens 10 pakjaren, en met cardiovasculair lijden of een verhoogd cardiovasculair risico. De SUMMIT-studie toont evenmin klinisch relevante resultaten aan voor de vermindering van het aantal matige en ernstige exacerbaties per jaar. Deze studie bewijst hoogstens dat de geëvalueerde moleculen veilig zijn op het cardiovasculaire vlak. Stoppen met roken is meer dan ooit de meest noodzakelijke behandeling bij COPD-patiënten, en vooral bij patiënten in het GOLD II-stadium (9).

#### Merksnaam

- fluticason+vilanterol: Relvar®

**Referenties:** zie website