



COPD: triple therapie (tiotropium + langwerkend bèta-2-mimeticum + inhalatiecorticosteroid) versus tiotropium in monotherapie?

Referentie

Rojas-Reyes MX, García Morales OM, Dennis RJ, Karner C. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2016, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD008532.pub3

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Het gebruik van inhalatiemedicatie als onderhoudsbehandeling bij patiënten met COPD kwam al herhaaldelijk aan bod in Minerva: inhalatiecorticosteroiden (1-8), langwerkende anticholinergica (9-24), langwerkende bèta-2-mimetica (25-32) en associaties van deze geneesmiddelen (langwerkende bèta-2-mimetica + inhalatiecorticosteroiden (33-42), langwerkende bèta-2-mimetica + langwerkende anticholinergica (43-48) en langwerkende bèta-2-mimetica + langwerkende anticholinergica + inhalatiecorticosteroiden (49-54).

Rojas-Reyes et al. publiceerden in 2016 voor de Cochrane Collaboration een update van hun systematische review over het effect van een triple therapie met een langwerkend bèta-2-mimeticum + een inhalatiecorticosteroid + tiotropium (langwerkend anticholinergicum) versus alleen tiotropium of versus de associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum + een inhalatiecorticosteroid bij patiënten met COPD (55). De auteurs zochten voor hun systematische review naar parallelgroepen RCT's met een behandelingsduur van minstens 3 maanden. Voor de vergelijking van de associatie van langwerkende bèta-2-mimetica + inhalatiecorticosteroiden + tiotropium versus alleen tiotropium voldeden 6 RCT's (n=1 902 patiënten met COPD) aan hun inclusiecriteria. Het risico van bias was gering in deze studies. In de meta-analyses van deze studies was er geen statistisch significant verschil op het vlak van sterfte (2 studies, 961 patiënten: **OR** van 1,80 met 95% BI van 0,55 tot 5,91). De triple therapie verminderde wel het aantal hospitalisaties voor eender welke oorzaak (2 studies, 961 patiënten: **OR** van 0,61 met 95% BI van 0,40 tot 0,92; **NNT** van 19,7 met 95% BI van 10,75 tot 123,41). Voor het effect op exacerbaties konden de auteurs geen meta-analyse uitvoeren omdat de resultaten van de studies voor deze uitkomstmaat **heteroog** waren. De kwaliteit van leven (St George's Respiratory Questionnaire) was statistisch significant beter met de triple therapie maar dit resultaat is klinisch niet relevant (gemiddeld verschil van -3,46 met 95% BI van -5,05 tot -1,87; 4 studies met 1 446 patiënten). Tussen beide behandelingsopties was er geen statistisch significant verschil in ongewenste effecten (4 studies met 1 363 patiënten: **OR** van 1,16 met 95% BI van 0,92 tot 1,47), ernstige ongewenste effecten (4 studies met 1 758 patiënten: **OR** van 0,86 met 95% BI van 0,57 tot 1,30) of het optreden van pneumonie (4 studies met 1 758 patiënten: **OR** van 1,62 met 95% BI van 0,54 tot 4,82).

Voor de vergelijking van langwerkende bèta-2-mimetica + inhalatiecorticosteroiden + tiotropium versus langwerkende bèta-2-mimetica + inhalatiecorticosteroiden konden de auteurs maar 1 studie includeren (60 patiënten) en door een tekort aan **power** was het niet mogelijk om hierover besluiten te formuleren.

De auteurs besluiten dat er matige bewijskracht is voor de meerwaarde van een triple therapie versus alleen tiotropium op het vlak van aantal hospitalisaties. Voor ziektespecifieke kwaliteit van leven is er een geringe bewijskracht dat deze verbetert met de triple therapie. Er is volgens de auteurs onvoldoende bewijs dat de triple therapie een gunstig effect heeft op mortaliteit en exacerbaties. Ten slotte is er geen verschil tussen de triple therapie en tiotropium in monotherapie op het vlak van alle ongewenste effecten of ernstige ongewenste effecten.

De belangrijkste beperking van de geïncludeerde studies is de korte studieduur: 3 studies met een behandelingsduur van 12 weken, 2 van 24 weken en slechts 1 studie met een behandeling/follow-up van 1 jaar. Deze laatste is de RCT van Aaron et al. (50) die dateert van 2007 en 449 patiënten includeerde met matig tot ernstig COPD en een gemiddelde leeftijd van 68 jaar.

De vergelijking van de triple therapie versus de associatie van tiotropium met inhalatiecorticosteroiden is niet opgenomen in deze review.

Deze systematische review illustreert ook het tekort aan gegevens over specifieke subgroepen van patiënten bij wie de behandeling effectief zou kunnen zijn, namelijk patiënten uit groep D volgens de nieuwe GOLD-classificatie.

De GOLD-richtlijn (2017) geeft aan dat de associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum + een langwerkend anticholinergicum superieur is aan de monotherapieën voor de verbetering van de ESW en de symptomen (56). De auteurs van de richtlijn wijzen er ook op dat er momenteel onvoldoende bewijskracht bestaat om te besluiten dat de associatie van langwerkende bronchodilatoren met een langwerkend anticholinergicum en een bèta-2-mimeticum superieur is aan een langwerkend anticholinergicum in monotherapie of dat de triple therapie (langwerkend bèta-2-mimeticum + langwerkend anticholinergicum + inhalatiecorticosteroid) superieur is aan de associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum met een langwerkend anticholinergicum. Ze vermelden, op pagina 55 van hun richtlijn, dat er meer bewijs nodig is om te besluiten dat de triple therapie een gunstiger effect heeft dan de associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum met een langwerkend anticholinergicum.

Besluit

Deze systematische review met meta-analyses van de Cochrane Collaboration toont aan dat het effect van een triple therapie met een langwerkend bèta-2-mimeticum + een inhalatiecorticosteroid + tiotropium versus alleen tiotropium zich beperkt tot een vermindering van het aantal hospitalisaties. Dat resultaat is echter gebaseerd op slechts 2 studies. Voor exacerbaties volstaan de gegevens niet om besluiten te formuleren. De triple therapie versus alleen tiotropium geeft geen verschil in ongewenste effecten. De duur van de meeste geïncludeerde studies is (zeer) kort. Deze systematische review brengt voor zorgverleners geen nuttige elementen aan bij de keuze tussen de verschillende inhalatiegeneesmiddelen als onderhoudsbehandeling voor patiënten met COPD, omdat andere vergelijkingen ontbreken (dubbele versus enkele bronchodilatatie, triple therapie versus langwerkende bèta-2-mimetica + inhalatiecorticosteroiden, triple therapie versus langwerkende anticholinergica + inhalatiecorticosteroiden). Op basis van deze review weten we ook niet duidelijk bij welke subgroep(en) van patiënten de behandeling effectief zou kunnen zijn.

Voor de praktijk

De richtlijn van GOLD 2017 stelt voor om bij patiënten in groep D, indien nodig, in de eerste plaats een therapeutische step-up te starten door een inhalatiecorticosteroid toe te voegen aan de associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum en een langwerkend anticholinergicum, maar vermeldt ook dat er onvoldoende bewijskracht is voor het gunstige effect van de triple therapie versus de associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum met een langwerkend anticholinergicum (56). De hier besproken systematische review van de Cochrane Collaboration laat niet toe om de GOLD-aanbeveling te onderbouwen en kan evenmin aanduiden welke behandeling het meest geschikt is voor een specifieke patiënt.

Zoals we in een vroegere bespreking van Minerva al aangaven, kan de arts in afwachting van de resultaten van lopend onderzoek, de behandeling best patiënt per patiënt evalueren, rekening houdend met het risico van pneumonie bij toediening van inhalatiecorticosteroiden (53).

Referenties

Inhalatiecorticosteroiden

1. Chevalier P. COPD: inhalatiecorticosteroiden voor de preventie van exacerbaties? Minerva bondig 27/05/2010.
2. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. Inhaled corticosteroids vs placebo for preventing COPD exacerbations. *Chest* 2010;137:318-25. DOI: 10.1378/chest.09-1305
3. Chevalier P. COPD: inhalatiecorticosteroiden en pneumonie. *Minerva* 2010;9(2):24.
4. Sin DD, Tashkin D, Zhang X, et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2009;374:712-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61250-2
5. Chevalier P. Risico van fracturen bij inhalatiecorticosteroiden voor COPD. *Minerva bondig* 28/03/2012.
6. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systemic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011;66:699-708. DOI: 10.1136/thx.2011.160028

7. Sturtewagen JP. Bij gebruik van inhalatiecorticosteroiden bij COPD lijkt er zeker een kleine maar verhoogde kans op pneumonie te zijn. *Minerva* bondig 15/06/2014.
8. Janson C, Larsson K, Lisspers KH, et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting β_2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS). *BMJ* 2013;346:f3306. DOI: 10.1136/bmj.f3306

Langwerkende anticholinergica

9. Chevalier P, Sturtewagen JP. Anticholinergica eerste keuze bij COPD? *Minerva* 2007;6(3):38-40.
10. Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: anticholinergics, but not β -agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med* 2006;21:1011-9. DOI: 10.1111/j.1525-1497.2006.00507.x
11. Chevalier P. Tiotropium en verloop van de éénsecondewaarde bij COPD. *Minerva* 2009;8(2):14-5.
12. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa0805800
13. Chevalier P. Cardiovasculaire veiligheid van tiotropium. *Minerva* 2010;9(4):44-5.
14. Celli B, Decramer M, Leimer I, et al. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. *Chest* 2010;137:20-30. DOI: 10.1378/chest.09-0011
15. Chevalier P. Tiotropium voor COPD. *Minerva* bondig 28/03/2011.
16. Van den Bruel A, Gailly J, Neyt M. Does tiotropium lower exacerbation and hospitalization frequency in COPD patients: results of a meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2010;10:50. DOI: 10.1186/1471-2466-10-50
17. Chevalier P. Tiotropium bij COPD: minder exacerbaties? *Minerva* 2011;10(6):67-8.
18. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al; POET-COPD Investigators. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;364:1093-103. DOI: 10.1056/NEJMoa1008378. (Etude POET-COPD)
19. Chevalier P, Van Meerhaeghe A. Wat is het (relatieve) nut van aclidinium bij de behandeling van COPD? *Minerva* 2013;12(3):32-3.
20. Jones PW, Singh D, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients : the ATTAIN study. *Eur Respir J* 2012;40:830-6. DOI: 10.1183/09031936.00225511
21. La rédaction *Minerva*. COPD: ipratropium of tiotropium geen invloed op nieuwe hospitalisatie binnen de 6 maanden. *Minerva* bondig 15/02/2014.
22. Kawasumi Y, Paterson MJ, Morrow RL, et al. Comparative effectiveness of tiotropium and ipratropium in prevention of hospital readmission for COPD: a population-based cohort study. *Clin Ther* 2013;35:523-1.e1. DOI: 10.1016/j.clinthera.2012.10.007
23. Chevalier P, Van Meerhaeghe A. Wat is het (relatieve) nut van glycopyrronium voor de behandeling van COPD? *Minerva* 2014;13(1):4-5.
24. Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J* 2012;40:1106-14. DOI: 10.1183/09031936.00040712

Langwerkende bèta-2-mimetica

25. Chevalier P. Veiligheid van langwerkende β_2 -mimetica bij COPD. *Minerva* 2009;8(2):23.
26. Rodrigo G, Nannini L, Rodriguez-Roisin R. Safety of long-acting beta-agonists in stable COPD: a systematic review. *Chest* 2008;133:1079-87. DOI: 10.1378/chest.07-1167
27. Chevalier P. Indacaterol, een nieuw langwerkend bèta-2-mimeticum voor de behandeling van COPD? *Minerva* 2011;10(1):10-1.
28. Dahl R, Chung KF, Buhl R, et al; INVOLVE (INDacaterol: Value in COPD: Longer Term Validation of Efficacy and Safety) Study Investigators. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010;65:473-9. DOI: 10.1136/thx.2009.125435. (Etude INVOLVE)
29. La rédaction *Minerva*. COPD: indacaterol in vergelijking met een ander langwerkend bèta-2-mimeticum en met tiotropium. *Minerva* bondig 28/03/2013.
30. Rodrigo GJ, Neffan H. Comparison of indacaterol with tiotropium or twice-daily long-acting beta-agonists for stable COPD : a systematic review. *Chest* 2012;142:1104-10. DOI: 10.1378/chest.11-2252
31. Van Meerhaeghe A. COPD: indacaterol beter dan placebo en dan andere langwerkende bèta-2-mimetica? *Minerva* bondig 18/11/2015.
32. Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R, Cates CJ. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta2-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD010139.pub2

Inhalatiecorticosteroiden + langwerkende bèta-2-mimetica

33. Buffels J. Combinatietherapie van salmeterol en fluticason bij COPD. *Minerva* 2004;3(9):138-41.
34. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12459-2 (Etude TRISTAN)

35. Sturtewagen JP. Combinatie van salmeterol en fluticason: geen reductie van mortaliteit bij COPD. *Minerva* 2007;6(5):72-4.
36. Calverley PM, 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. DOI: 10.1056/NEJMoa063070
37. Chevalier P. COPD: LABA plus inhalatiecorticosteroiden of tiotropium? *Minerva* 2008;7(2):20-1.
38. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, et al; 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. DOI: 10.1164/rccm.200707-973OC
39. La rédaction *Minerva*. COPD: inhalatiecorticosteroiden + langwerkende bèta-2-mimetica beter dan alleen een langwerkend bèta-2-mimeticum? *Minerva bondig* 28/03/2013.
40. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 9. DOI: 10.1002/14651858.CD006826.pub2
41. Van Meerhaeghe A. Associatie van inhalatiecorticosteroiden met langwerkende bèta-2-mimetica bij COPD-patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico: wat is het effect op mortaliteit? *Minerva* 2017;16(1):12-6.
42. 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

Langwerkende anticholinergica + langwerkende bèta-2-mimetica

43. La rédaction *Minerva*. COPD: associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum met tiotropium of monotherapie met één van beide? *Minerva bondig* 28/03/2013.
44. Karner C, Cates CJ. Long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta(2)-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD008989.pub2
45. Chevalier P. COPD: nut van de vaste associatie van indacaterol met glycopyrronium. *Minerva* 2015;14(1):6-7.
46. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:199-209. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70052-3
47. Van Meerhaeghe A. Preventie van exacerbaties bij patiënten met stabiele COPD: superioriteit van de associatie langwerkend bèta-2-mimeticum + langwerkend anticholinergicum versus de associatie langwerkend bèta-2-mimeticum + inhalatiecorticosteroid? *Minerva* 2017;16(3):73-8.
48. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al; FLAME Investigators. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016;374:2222-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1516385

Langwerkende anticholinergica + langwerkende bèta-2-mimetica + inhalatiecorticosteroiden

49. Sturtewagen JP. Combinatie van tiotropium en fluticason-salmeterol: geen meerwaarde bij COPD. *Minerva* 2007;6(7):106-7.
50. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:545-55. DOI: 10.7326/0003-4819-146-8-200704170-00152
51. Chevalier P. COPD: inhalatiebehandeling met associaties of met monotherapie? *Minerva bondig* 27/09/2010.
52. Gaebel K, Blackhouse G, Robertson D, et al. Triple therapy for moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *CADTH Technol Overv* 2010;1(4):e0129.
53. Van Meerhaeghe A. Ernstig COPD: wat is de meerwaarde van een triple therapie met een inhalatiecorticosteroid, een langwerkend bèta-2-mimeticum en een langwerkend anticholinergicum? *Minerva* 2017;16(5):128-32.
54. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:963-73. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31354-X
55. Rojas-Reyes MX, García Morales OM, Dennis RJ, Karner C. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD008532.pub3
56. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org/> (website geraadpleegd op 22/08/2017).