



### Heeft een tritherapie in 1 inhalatiesysteem meer effect dan alleen tiotropium bij patiënten met COPD?

#### Referentie

Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:1919-29. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30188-5

#### Duiding

Alain Van Meerhaeghe, Service de pneumologie et GERHPAC, Hôpital Vésale CHU-Charleroi en Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB

De richtlijn van GOLD 2017 (1) stelt voor om bij COPD-patiënten van groep D (patiënten met minstens 1 ernstige exacerbatie die hospitalisatie vereiste en/of  $\geq 2$  matige tot ernstige exacerbaties in het voorbije jaar en zeer symptomatisch COPD (CAT  $\geq 10$  of mMRC  $\geq 2$ )) een therapeutisch step-up-schema op te starten bij de patiënten met aanhoudende exacerbaties: van een langwerkend anticholinergicum naar de associatie van een langwerkend anticholinergicum + een langwerkend bèta-2-mimeticum of een langwerkend bèta-2-mimeticum + een inhalatiecorticosteroïd, en van daaruit naar de associatie van een langwerkend anticholinergicum + een langwerkend bèta-2-mimeticum + een inhalatiecorticosteroïd. De auteurs wijzen er echter op dat er momenteel geen bewijs is om een tritherapie op te starten bij patiënten uit groep D.

In 2017 gaf Minerva in een bondige bespreking commentaar op een systematische review van de Cochrane Collaboration over het effect van een tritherapie (langwerkend bèta-2-mimeticum + een inhalatiecorticosteroïd + tiotropium) versus tiotropium in monotherapie bij COPD-patiënten (2,3). De auteurs besloten dat er matige bewijskracht is voor de meerwaarde van een tritherapie versus alleen tiotropium op het vlak van aantal hospitalisaties, geringe bewijskracht voor ziektespecifieke kwaliteit van leven (op basis van de SGRQ) en onvoldoende bewijs voor een gunstig effect op mortaliteit en exacerbaties. Minerva haalde 2 belangrijke beperkingen aan van de geïncludeerde studies: de zeer korte duur (slechts 1 studie met een behandeling/follow-up van 1 jaar) en geen bepaling van één of meerdere subgroepen van COPD-patiënten bij wie de behandeling effectief zou kunnen zijn, namelijk patiënten uit groep D volgens de GOLD-classificatie. Dit laatste punt is des te belangrijker omdat inhalatiecorticosteroïden een verhoogd risico inhouden van pneumonie, orofaryngeale candida, heesheid en ecchymose. Doelgericht behandelen zou eventueel toelaten om een gunstige risico-batenverhouding te bekomen (4).

In 2017 publiceerden Vestbo et al. de TRINITY-studie, een dubbelblinde, dubbel placebogecontroleerde RCT over het effect van een tritherapie in 1 inhalatiesysteem versus tiotropium (5). De auteurs onderzochten het klinische nut (vermindering van het aantal matige tot ernstige exacerbaties) van een vaste combinatie met een inhalatiecorticosteroïd + een langwerkend bèta-2-mimeticum + een langwerkend anticholinergicum (respectievelijk extrafijne partikels beclometason, formoterol en glycopyrronium) versus alleen tiotropium. Ze includeerden 2 691 COPD-patiënten met een ESW na bronchodilatatie van minder dan 50% (stadia 3 en 4), een ESW/FVC-verhouding na bronchodilatatie van minder dan 70%, met minstens 1 matige tot ernstige exacerbatie in het voorbije jaar en met een CAT-score  $\geq 10$  (groep B of D). De gemiddelde leeftijd bedroeg 63 jaar en 76% was man. In de 2 belangrijkste onderzoeksgroepen was bij aanvang de exacerbatiegraad in het voorbije jaar gelijk aan 1,3 en bedroeg de gemiddelde CAT-score 21,5 tot 21,6. Ongeveer 50% van de populatie was actieve roker. Patiënten die al een tritherapie kregen, werden uitgesloten. De andere exclusiecriteria komen overeen met de klassieke exclusiecriteria in dit soort studies: belangrijke cardiovasculaire aandoeningen en/of

COPD-exacerbatie in de 4 weken voor de screening of tijdens de inlooffase. Na een inlooffase van 2 weken met tiotropium werden de patiënten voor 52 weken gerandomiseerd over 3 groepen: tiotropium (n=1 075), vaste tritherapie in 1 inhalatiesysteem (beclometason, formoterol en glycopyrronium (inhalatiecorticosteroid/langwerkend bèta-2-mimeticum/langwerkend anticholinergicum)) (n=1 078) en tritherapie in 2 inhalatiesystemen (inhalatiecorticosteroid/langwerkend bèta-2-mimeticum + langwerkend anticholinergicum) (n=538).

Als primaire uitkomstmaat hanteerden de auteurs het aantal matige tot ernstige exacerbaties. De 2 belangrijkste secundaire uitkomstmaten waren gebaseerd op de verandering in ESW voor bronchodilatatie tussen de aanvangswaarde en de waarde na 52 weken. Voor dit functionele eindpunt vergeleken de auteurs de vaste tritherapie met tiotropium op basis van een **superioriteitsanalyse**. Ze vergeleken de vaste tritherapie met de tritherapie in 2 inhalatiesystemen op basis van een **non-inferioriteitsanalyse**.

Na 52 weken behandeling was de incidentie van matige tot ernstige exacerbaties 0,46 per patiëntjaar (95% BI van 0,41 tot 0,51) met de vaste tritherapie, 0,57 (95% BI van 0,52 tot 0,63) met tiotropium en 0,45 (95% BI van 0,39 tot 0,52) met de tritherapie in 2 inhalatiesystemen. De vaste tritherapie is superieur aan tiotropium in monotherapie (RR van 0,80; 95% BI van 0,69 tot 0,92; p=0,0025). Voor de gemiddelde, gecorrigeerde verandering in ESW voor bronchodilatatie was de vaste tritherapie na 52 weken superieur aan tiotropium in monotherapie (gemiddelde gecorrigeerd verschil van 0,061 L; 95% BI van 0,037 tot 0,086; p<0,0001) en niet-inferieur aan de tritherapie in 2 inhalatiesystemen (-0,003 L; 95% BI van -0,033 tot 0,027; p=0,85). De studie had onvoldoende power om het verschil in incidentie van pneumonie te evalueren.

Het zou interessanter geweest zijn om de tritherapie te vergelijken met de combinatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum + een langwerkend anticholinergicum, omdat deze optie meer overeenkomt met de therapeutische step-up die de GOLD-richtlijn voorstelt (1). Fabbri et al. gaven in een bijbehorend editoriaal commentaar op de TRINITY-studie (6). Als belangrijke beperking wijzen zij op de inclusie van slechts ongeveer 20% COPD-patiënten in stadium D, de overige patiënten werden geklasseerd als GOLD B. Deze informatie vinden we terug op pagina 6 van de bijlagen van de studie. Uit de bijlagen blijkt ook dat de vaste tritherapie in groep D het aantal matige tot ernstige exacerbaties niet vermindert (onvoldoende power?), terwijl dat wel het geval is in groep B.

## Besluit

De TRINITY-studie is van goede methodologische kwaliteit en onderzoekt het effect van een vaste tritherapie (beclometason, formoterol en glycopyrronium) bij COPD-patiënten in stadium 3 of 4 en groep B of D. De vermindering van aantal exacerbaties met de vaste tritherapie versus tiotropium in monotherapie is zeer gering (0,2 exacerbaties per patiëntjaar). Het onderzoeksprotocol komt echter niet overeen met de therapeutische step-up die de GOLD-richtlijn voorstelt en dat wijst er nogmaals op hoe moeilijk het is voor zorgverstrekkers om het therapeutische effect te evalueren zoals Minerva al aanhaalde bij de bespreking van de TRILOGY-studie (7,8).

## Voor de praktijk

Op basis van expertadvies stelt de richtlijn van GOLD 2017 voor om bij COPD-patiënten in groep D met aanhoudende exacerbaties een therapeutisch step-up-schema op te starten (1). De hier besproken TRINITY-studie en in mindere mate de eerder besproken TRILOGY-studie (8) laten niet toe om deze aanbeveling te onderbouwen. In de TRILOGY-studie waren matige tot ernstige exacerbaties een secundair eindpunt. De auteurs van een bijbehorend editoriaal in de Lancet (6) wijzen op de noodzaak van nieuwe gerandomiseerde studies met meer patiënten in groep D zodat de statistische power voldoende is. Ook bij patiënten in groep B is nieuw onderzoek nodig op lange termijn met de huidige beschikbare medicamenteuze behandelingen (9-11). Hierbij moet men relevante uitkomstmaten hanteren zoals mortaliteit waarvoor tot op heden het bewijs van een effect ontbreekt, en/of aantal hospitalisaties waarvoor de kwaliteit van de bewijskracht matig is en de resultaten tegenstrijdig.

## Referenties

1. 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 6/08/2018).
2. Chevalier P. COPD: triple therapie (tiotropium + langwerkend bèta-2-mimeticum + inhalatiecorticosteroid) versus tiotropium in monotherapie? *Minerva* bondig 15/09/2017.
3. 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
4. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD002991.pub3
5. Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:1919-29. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30188-5
6. Fabbri L, Roversi S, Beghé B. Triple therapy for symptomatic patients with COPD. *Lancet* 2017;389:1864-5. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30567-6
7. 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.
8. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta$ 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
9. 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
10. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89. DOI: 10.1056/NEJMoa063070
11. 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