



Werkzaamheid en veiligheid van umeclidinium (een langwerkend anticholinergicum) in inhalatievorm versus placebo bij COPD-patiënten?

Referentie

Ni H, Htet A, Moe S. Umeclidinium bromide versus placebo for people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Cochrane Database Syst Rev 2017, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD011897.pub2

Duiding

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

Minerva publiceerde al veel besprekingen over de werkzaamheid van inhalatiebehandelingen, zowel in monotherapie als in associatie, bij patiënten met COPD (1). Het effect van umeclidinium in monotherapie kwam tot nu toe in Minerva nog niet ter sprake.

Ni et al. publiceerden in 2017 voor de Cochrane Collaboration een systematische review van klinische studies die umeclidinium vergeleken met placebo voor de behandeling van COPD (2). De auteurs konden 4 dubbelblinde RCT's includeren met 3 798 patiënten met matig tot ernstig COPD (gemiddelde ESW post bronchodilatatie bij aanvang: 44,5% tot 55,1% van de voorspelde waarde wat overeenkomt met stadium 2 of 3). Alle studies waren gefinancierd door de farmaceutische industrie en duurden 12 tot 52 weken. De patiënten waren gemiddeld 60 tot 64 jaar oud. Bij de evaluatie van het rookgedrag bedroeg het gemiddelde aantal **pakjaren** bij aanvang 39,2 tot 52,3. De auteurs van de systematische review kozen als primaire uitkomstmaten voor het aantal exacerbaties die orale corticosteroiden en/of antibiotica vereisten, kwaliteit van leven op basis van de SGRQ en ernstige, niet-fatale ongewenste effecten. Ze beoordeelden de methodologische kwaliteit van de studies volgens de klassieke methode van de Cochrane Collaboration. De 4 RCT's waren van goede methodologische kwaliteit. Ontbrekende gegevens in 2 RCT's was het enige minpunt.

De resultaten tonen aan dat patiënten in de umeclidiniumgroep minder kans hebben op een matige exacerbatie dan patiënten in de placebogroep (**OR** 0,61; 95% BI van 0,46 tot 0,80; hoge kwaliteit van de bewijskracht volgens **GRADE**). Voor exacerbaties die hospitalisatie vereisen, is er geen verschil vastgesteld tussen umeclidinium en placebo (**OR** 0,86; 95% BI van 0,25 tot 2,92; geringe kwaliteit van de bewijskracht volgens **GRADE**). De auteurs berekenen een **NNT** van 18 om 1 extra matige exacerbatie te vermijden (95% BI van 13 tot 37). De kwaliteit van leven (op basis van de SGRQ) is beter in de umeclidiniumgroep (gemiddeld verschil van -4,79; 95% BI van -0,75 tot -8,84). De **NNT** om bij 1 extra patiënt een klinisch relevante verbetering in kwaliteit van leven te bekomen is 11 (95% BI van 7 tot 29). De kans op niet-fatale ongewenste effecten verschilt niet tussen beide onderzoeksgroepen. Voor de secundaire uitkomstmaten is in de umeclidiniumgroep de ESW klinisch relevant verbeterd (gemiddeld verschil van 140 ml; 95% BI van 120 tot 170; hoge kwaliteit van de bewijskracht volgens **GRADE**). Ook de Transition Dyspnea Index (TDI) die aangeeft in welke mate de ernst van dyspnoe verandert, is verbeterd in de umeclidiniumgroep. Het minimale klinisch relevante verschil voor de TDI moet minstens 1 eenheid bedragen. In deze systematische review berekenen de auteurs een **NNT** van 8 (95% BI van 5 tot 14) om bij 1 extra patiënt een verbetering van minstens 1 eenheid te bekomen. We willen hier wijzen op de imprecisie van de inschatting van de meeste effecten, waardoor verder onderzoek op grotere schaal vereist is.

Ismaila et al. publiceerden in 2015 een netwerk meta-analyse over de vergelijkende werkzaamheid van langwerkende anticholinergica bij patiënten met COPD (3). De auteurs besluiten dat de werkzaamheid van nieuwere anticholinergica (waaronder umeclidinium) vergelijkbaar is aan deze van tiotropium en dat men de keuze kan baseren op de voorkeur van de patiënt en de arts. Sindsdien zijn 2 non-inferioriteitsstudies verschenen met directe vergelijking van umeclidinium versus tiotropium (4) en van umeclidinium versus glycopyrronium (5). Beide studies zijn van korte duur en hanteren als primaire uitkomstmaat de ESW vóór bronchodilatatie op dag 85. Op basis van beide RCT's kunnen geen klinisch relevante verschillen vastgesteld worden.

RCT's zijn echter niet altijd geschikt om ongewenste effecten op te sporen. Sommige auteurs stellen voor om de 'regel van 3' toe te passen om zeldzame ongewenste effecten op te sporen. Stel dat men verwacht dat een geneesmiddel één ernstig ongewenst effect uitlokt bij 1 op 1 500 patiënten, dan moeten we 4 500 patiënten in een RCT includeren om met 95% kans 1 ongewenst effect op te sporen (6).

Besluit

Deze systematische review van de Cochrane Collaboration, alsook de geïncludeerde studies zijn van goede methodologische kwaliteit. Bij patiënten met matig tot ernstig COPD is umeclidinium over een periode van 12 tot 52 weken effectiever dan placebo voor de preventie van matige exacerbaties en voor de verbetering van kwaliteit van leven, dyspnoe en ESW. De 4 geïncludeerde RCT's zijn gefinancierd door GSK, de producent van umeclidinium.

Voor de praktijk

De GOLD-richtlijn (2017) beveelt aan om over te stappen op langwerkende bèta-2-mimetica en langwerkende anticholinergica bij patiënten met symptomatisch COPD onder kortwerkende bronchodilatoren (7). Dat komt overeen met de besluiten van de consensusconferentie van het RIZIV (mei 2017) (8). Umeclidinium is 1 van de 4 actueel beschikbare langwerkende anticholinergica en momenteel is er geen evidentie om het ene langwerkende anticholinergicum te verkiezen boven het andere.

Merknaam

- umeclidinium: Incruse®

Referenties

1. Chevalier P. COPD: triple therapie (tiotropium + langwerkend bèta-2-mimeticum + inhalatiecorticosteroid) versus tiotropium in monotherapie? Minerva bondig 15/09/2017.
2. Ni H, Htet A, Moe S. Umeclidinium bromide versus placebo for people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Cochrane Database Syst Rev 2017, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD011897.pub2
3. Ismaila AS, Huisman EL, Punekar YS, Karabis A. Comparative efficacy of long-acting muscarinic antagonist monotherapies in COPD : a systematic review and network meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2015;10:2495-517. DOI: 10.2147/COPD.S92412
4. Feldman G, Maltais F, Khindri S, et al. A randomized, blinded study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium 62.5 µg compared with tiotropium 18 µg in patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016;11:719-30. DOI: 10.2147/COPD.S102494
5. Rheault T, Khindri S, Vahdati-Boulouri M, et al. A randomised, open-label study of umeclidinium versus glycopyrronium in patients with COPD. ERJ Open Res 2016;2:00101-2015. DOI: 10.1183/23120541.00101-2015
6. Onakpoya IJ. Rare adverse events in clinical trials : understanding the rule of three. BMJ Evid Based Med 2018;23:6. DOI: 10.1136/ebmed-2017-110885
7. 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/> (site web consulté le 6/08/2018).
8. RIZIV. Het rationeel gebruik van geneesmiddelen in de onderhoudsbehandeling van COPD en astma bij de volwassene. Consensusvergadering van 11/05/2017 - Conclusies - Juryrapport - Lange tekst.