



COPD: het belang van een dubbele bronchodilatatie (LABA + LAMA) versus LABA + inhalaticorticosteroiden?

Referentie

Horita N, Goto A, Shibata Y, et al. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 2. DOI : 10.1002/14651858.CD012066.pub2

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

We hebben in Minerva al veel studies besproken over inhalatiemedicatie voor de onderhoudsbehandeling van chronisch obstructieve longziekte (COPD): inhalaticorticosteroiden [mag men ook afkorten tot 'ICS'] (1-8), langwerkende anticholinergica (LAMA) (9-24), langwerkende bèta2-mimetica (LABA) (25-32) en de combinaties van deze verschillende geneesmiddelen : LABA + inhalaticorticosteroiden (33-42), LABA + LAMA (43-49) en LABA + LAMA + inhalaticorticosteroiden (50-56).

Horita et al. publiceerden in 2017 een systematische review van de Cochrane Collaboration (49) die dubbele bronchodilatatie met LABA + LAMA vergeleek met LABA+inhalaticorticosteroiden voor COPD. Zij zochten naar RCT's met parallelle groepen of cross-over-opzet met een duur van minstens 1 maand. Er konden 11 RCT's (in totaal 9 839 patiënten) geïnccludeerd worden waarvan er 10 een laag risico op bias hadden maar wel gesponsord waren door de farmaceutische industrie en 1 een belangrijk risico op bias had maar niet gesponsord was. De geïnccludeerde patiënten in de originele studies behoorden volgens de nieuwe GOLD-classificatie (58) tot groep B (N=5), groep D (N=1) of de groepen A en B (N=2). In 3 studies was er geen vermelding van de groep. De FLAME-studie, die we in Minerva besproken hebben (47), is hierbij inbegrepen. De RCT's vergelijken een associatie van inhalaticorticosteroiden + LABA, de volgende associaties LABA + LAMA: indacaterol + glycopyrronium (3 studies waaronder de FLAME-studie), vilanterol + umeclidinium (3 studies), salmeterol + tiotropium (1 studie), formoterol + tiotropium (1 studie), indacaterol + glycopyrronium (1 studie). De auteurs nemen 4 primaire uitkomstmaten in beschouwing: het aantal patiënten met minstens 1 exacerbatie/maand, ernstige ongewenste effecten, de gemiddelde verandering op de St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)-score, de verandering van de éénsecondewaarde (ESW). De meta-analyse van 9 studies (8 932 patiënten) waar men de primaire uitkomstmaat 'aantal patiënten met minstens 1 exacerbatie/maand' kon evalueren (over een follow-up van 12 tot 52 weken) toont een gunstig resultaat met dubbele bronchodilatatie (OR van 0,82 met 95% BI van 0,70 tot 0,96, $I^2=17%$; kwaliteit van bewijs: zwak). De FLAME-studie heeft veruit het grootste gewicht in deze meta-analyse (37,8%). Voor de primaire uitkomstmaten 'ernstige ongewenste effecten' en 'gemiddelde verandering op de SGRQ-score' zijn de verschillen niet significant. De gemiddelde verandering in ESW versus placebo is statistisch significant maar bereikt niet de algemeen aanvaarde klinische relevante drempel. De secundaire uitkomstmaat, het aantal patiënten met een verandering van SGRQ gelijk aan of hoger dan het minimale klinisch relevante verschil (4 punten), wordt vermeld in slechts 2 studies en is alleen in de FLAME-studie significant in het voordeel van de dubbele bronchodilatatie. Wat het risico van het voorkomen van pneumonie betreft, toont een meta-analyse van de resultaten van 8 RCT's (8 540 patiënten, follow-up van 12 tot 52 weken) een duidelijk lager risico onder behandeling met een dubbele bronchodilatatie dan onder de associatie LABA + inhalaticorticosteroiden: OR van 0,57 met 95% BI van 0,42 tot 0,79; het resultaat is alleen significant in de FLAME-studie, na inclusie van een veel groter aantal patiënten, wat dus logisch is omdat het een minder frequent voorkomend ongewenst effect betreft.

Interpretatie van de resultaten

Wat het aantal patiënten met minstens 1 exacerbatie betreft, toont de forest plot van deze meta-analyse alleen een significant resultaat in de FLAME-studie die daardoor als enige het globale resultaat van de meta-analyse bepaalt. Dat geldt ook voor de uitkomstmaat 'het aantal patiënten met een minimaal klinisch relevante verbetering van de SGRQ-score van 4 punten'. Gezien het gewicht van de FLAME-studie in deze 2 meta-analyses, en rekening houdend met de nodige reserves bij de interpretatie van een NNT in een meta-analyse (57) met verschillende geneesmiddelen en populaties, moeten we ons, voor de evaluatie van het verschil in klinisch belang van deze associaties, vooral baseren op de resultaten van de FLAME-studie. 20 (95% BI van 13 tot 44) patiënten moeten gedurende 1 jaar met

LABA/LAMA versus LABA/inhalatiecorticosteroiden behandeld worden om bij 1 van hen een exacerbatie (van gelijk welke ernst) te vermijden (47). Op dezelfde manier moet men 18 patiënten (95% BI van 11,3 tot 47,5) gedurende een jaar behandelen opdat 1 van hen een minimaal klinisch relevant verschil (4 punten) op de vragenlijst van St. George's (47) zou ondervinden. De systematische review van de Cochrane Collaboration toont aan dat de FLAME-studie de beste resultaten oplevert voor dit type van vergelijking. Het zijn ook de enige resultaten die significant gebleken zijn in de gepubliceerde studies met dezelfde comparatoren. Het lijkt ons dus niet correct om te besluiten dat de resultaten van deze meta-analyses die 1 enkele studie met significante resultaten includeert, voldoende zijn om te besluiten dat de superieure effectiviteit bewezen is voor alle associaties van LAMA + LABA versus LABA + inhalatiecorticosteroiden.

Besluit

Deze systematische review met meta-analyses van goede kwaliteit toont aan dat een associatie van twee bronchodilatoren (LAMA + LABA) zekerder en effectiever is dan een associatie LABA + inhalatiecorticosteroiden in geval van COPD; het bewijs berust echter alleen op de significante resultaten van slechts één van de 11 geïncludeerde studies.

Voor de praktijk

Volgend op de nieuwe classificatie van patiënten met COPD (naargelang hun klinische symptomen en/of het aantal exacerbaties) vermeldt de GOLD-richtlijn van 2018 (58) heel duidelijk dat een overschakeling van een LAMA (of LABA voor de B-groep) naar een associatie LAMA + LABA te verkiezen is boven de associatie LABA + inhalatiecorticosteroiden, waarbij de A-groep voordeel heeft met slechts één enkele bronchodilatator. Deze meta-analyse van de Cochrane Collaboration kan deze voorkeur (effectiviteit/veiligheid) onderbouwen ook al is het bewijs van een superieure effectiviteit van een associatie LAMA + LABA versus LABA + inhalatiecorticosteroiden beperkt tot 1 enkele studie en dus tot 1 enkele associatie van LABA + LAMA (indacaterol + glycopyrronium).

Referenties

In Minerva over COPD

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 b-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 ATAIN 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(20):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, Neffen 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
49. Horita N, Goto A, Shibata Y, et al. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD012066 .pub2

Langwerkende anticholinergica + langwerkende bèta-2-mimetica + inhalatiecorticosteroiden

50. Sturtewagen JP. Combinatie van tiotropium en fluticasone-salmeterol: geen meerwaarde bij COPD. *Minerva* 2007;6(7):106-7.
51. 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
52. Chevalier P. COPD: inhalatiebehandeling met associaties of met monotherapie? *Minerva bondig* 27/09/2010.
53. Gaebel K, Blackhouse G, Robertson D, et al. Triple therapy for moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *CADTH Technol Overv* 2010;1:e0129.
54. 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.
55. 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
56. 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

Andere referenties

57. Chevalier P. EBM-begrippen: een meta-analyse kritisch lezen... *Minerva* 2008;7(4):64.
58. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2018. Available from: http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf (geraadpleegd op 26 oktober 2018).