



# Kunnen we inhalatiecorticosteroiden veilig stoppen bij COPD-patiënten?

### Referenties

Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, et al. Long-term triple therapy de-escalation to indacaterol/glycopyrronium in patients with chronic obstructive pulmonary disease (SUNSET): a randomized, double-blind, triple-dummy clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:329-39. DOI: 10.1164/rccm.201803-0405OC

### Duiding

Wilfried De Backer, Pneumologie en Respiratoire Revalidatie, Faculteit Geneeskunde, Universiteit Antwerpen

Het gebruik van inhalatiecorticosteroiden (ICS) bij COPD-patiënten is zeer controversieel geworden. Volgens de GOLD-richtlijn is de overschakeling van een LAMA of LABA naar een associatie LAMA+LABA op vlak van effectiviteit en veiligheid te verkiezen boven de associatie LABA+ICS (1). Deze aanbeveling wordt vooral onderbouwd door de FLAME-studie die aantoonde dat men minstens 20 patiënten (95% BI van 13 tot 44) gedurende 1 jaar moet behandelen met indacaterol/glycopyrronium in plaats van met salmeterol/fluticason om 1 (zowel milde, matige als ernstige) exacerbatie te vermijden (2-5). Bovendien hebben we in Minerva meermaals gewezen op het feit dat met ICS het risico van pneumonie bij COPD-patiënten verhoogt (6-11). Sindsdien is er heel wat gepubliceerd over de mogelijkheid en wenselijkheid om ICS bij COPD-patiënten te stoppen. Vooral de introductie van vaste triple-combinaties ICS/LAMA/LABA heeft het debat aangewakkerd. De WISDOM-studie bestudeerde de non-inferioriteit van het stopzetten van inhalatiecorticosteroiden na een triple therapie bij patiënten met ernstig COPD (12,13). Het risico van matige tot ernstige exacerbaties over 1 jaar bleek gelijk te zijn tussen patiënten die verder inhalatiecorticosteroiden kregen en patiënten die hun inhalatiecorticosteroid stopzetten. Evenmin kon er een klinisch relevant verschil in ESW vóór bronchodilatatie aangetoond worden.

De SUNSET-studie (14), een gerandomiseerde, dubbelblinde, triple dummy **non-inferioriteits-RCT**, includeerde patiënten met COPD in GOLD-stadium 2 (gemiddelde ESW: 56,6% van de voorspelde waarde) die maximaal 1 matige tot ernstige exacerbatie hadden in het voorbije jaar (34,1% van de deelnemers) en minstens 6 maanden in behandeling waren met een triple therapie (ICS/LAMA/LABA). Van de oorspronkelijk 1 684 patiënten die in aanmerking kwamen voor deelname aan de studie, namen 1 570 patiënten deel aan een run-in-fase van 4 weken met triple therapie (tiotropium 18 µg eenmaal per dag + salmeterol/fluticason 50/500 µg tweemaal per dag). Na deze fase werden 1 053 patiënten verdeeld in een groep die overschakelde naar een behandeling met indacaterol/glycopyrronium 110/50 µg eenmaal per dag (n=527) of een groep die de triple therapie verder gebruikte (n=526). Na 6 maanden zag men in de LAMA/LABA- versus de triple-therapiegroep een statistisch niet significante daling van de ESW (primaire uitkomstmaat) van -26 ml met 95% BI van -53 ml tot +1 ml. De ondergrens van het 95% BI bevond zich net onder de vooraf vastgelegde drempel van -50 ml voor non-inferioriteit. Non-inferioriteit kon dus niet aangetoond worden (15). Ook kon geen verschil in aantal matige tot ernstige exacerbaties aangetoond worden (RR 1,08 met 95% BI van 0,83 tot 1,40). Een subgroepanalyse toonde wel statistisch significant minder exacerbaties aan met triple therapie versus LAMA/LABA bij patiënten met  $\geq 300/\mu\text{l}$  eosinofielen in het bloed. Hoe dit in de praktijk geïmplementeerd zou kunnen worden, is nog erg onduidelijk.

## Besluit

Inhalatiecorticosteroiden kunnen bij patiënten met matig COPD zonder frequente exacerbaties en behandeld met een triple therapie bestaande uit LAMA/LABA/ICS op een veilige manier zonder klinisch relevante daling van de longfunctie en zonder toename van het aantal exacerbaties gestopt worden. Een subgroepanalyse suggereert dat het risico van exacerbaties wel zou kunnen toenemen bij patiënten met verhoogde eosinofilie. Hoe dit in de praktijk geïmplementeerd zou kunnen worden, is nog erg onduidelijk.

## Voor de praktijk

Volgens de huidige GOLD-richtlijn kan men bij COPD-patiënten in groep D (CAT-score  $\geq 10$ ; mMRC  $\geq 2$ ; per jaar  $\geq 2$  exacerbaties of  $\geq 1$  exacerbatie waarvoor hospitalisatie vereist is) een behandeling met LAMA/LABA of met ICS/LABA (indien  $\geq 300$  eosinofielen/ $\mu\text{l}$  in het bloed) naar een triple therapie optitreren wanneer de patiënt aanhoudende klachten van dyspnoe heeft (1). Recente studies hebben de beperkte meerwaarde van de triple therapie bij deze (zeer) ernstige groep COPD-patiënten aangetoond (16-19). In België zijn de terugbetalingscriteria voor de vaste triple op deze aanpak gebaseerd (20). Duidelijke richtlijnen voor de afbouw van ICS bestaan er niet. De SUNSET-studie toont aan dat bij patiënten met matig COPD, sinds minstens 6 maanden behandeld met een triple therapie bestaande uit LAMA/LABA/ICS en zonder frequente exacerbaties, inhalatiecorticosteroiden afgebouwd kunnen worden. In hoeverre de eosinofilie hierbij een leidraad kan zijn, is nog onduidelijk. Op basis van deze studie is het niet duidelijk of een veilige afbouw ook mogelijk is bij COPD-patiënten in groep D, de enige groep waarin inhalatiecorticosteroiden een plaats hebben (1).

## Referenties

1. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2019. Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf> (website geraadpleegd op 27 maart 2019).
2. Chevalier P. COPD: het belang van een dubbele bronchodilatatie (LABA + LAMA) versus LABA + inhalatiecorticosteroiden? Minerva bondig 15/11/2018.
3. 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
4. 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.
5. 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
6. Chevalier P. COPD: inhalatiecorticosteroiden en pneumonie. *Minerva* 2010;9(2):24.
7. 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
8. Sturtewagen J.P. Bij gebruik van inhalatiecorticosteroiden bij COPD lijkt er zeker een kleine maar verhoogde kans op pneumonie te zijn. *Minerva bondig* 15/06/2014.
9. 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 agonist: observational matched cohort study (PATHOS). *BMJ* 2013;346:f3306. DOI: 10.1136/bmj.f3306
10. Van Meerhaeghe A. Stopzetten van inhalatiecorticosteroiden bij COPD-patiënten: vermindert het risico van pneumonie? *Minerva bondig* 15/11/2016.
11. Suissa S, Coulombe J, Ernst P. Discontinuation of inhaled corticosteroids in COPD and the risk reduction of pneumonia. *Chest* 2015;148:1177-83. DOI: 10.1378/chest.15-0627

12. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al; WISDOM Investigators. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014;371:1285-94. DOI: 10.1056/NEJMoa1407154
13. van Meerhaeghe A. Ernstig COPD: wat is de meerwaarde van een triple therapie met een inhalatiecorticosteroïd, een langwerkend bèta-2-mimeticum en een langwerkend anticholinergicum? *Minerva* 2017;16(5):128-32.
14. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, et al. Long-term triple therapy de-escalation to indacaterol/glycopyrronium in patients with chronic obstructive pulmonary disease (SUNSET): a randomized, double-blind, triple-dummy clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:329-39. DOI: 10.1164/rccm.201803-0405OC
15. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen. *Minerva* 2009;8(6):88.
16. Van Meerhaeghe A. Heeft een tritherapie in 1 inhalatiesysteem meer effect dan alleen tiotropium bij patiënten met COPD? *Minerva* bondig 01/09/2018.
17. 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.
18. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018;378:1671-80. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901
19. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:1076-84. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X
20. Langwerkend bèta2-mimeticum + langwerkend anticholinergicum + inhalatiecorticosteroïd (LABA+LAMA+ICS). Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. BCFI april 2019.