



COPD: Wat is de winst met een triple inhalatietherapie versus dubbele therapie op het aantal matige tot ernstige exacerbaties?

Referenties

Zheng Y, Zhu J, Yuyu Liu Y, et al. Triple therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;363:k4388. DOI: 10.1136/bmj.k4388

Duiding

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

In Minerva hebben we al meerdere publicaties besproken over de beperkte winst van een triple inhalatietherapie versus bitherapie of monotherapie bij COPD (1-10). Bovendien zijn voor deze aandoening de bewijzen inzake de preventie van matige tot ernstige exacerbaties met tripletherapie onvoldoende gedocumenteerd voor de clinicus (11,12).

Zheng Y. et al. publiceerde in 2018 een systematische review met meta-analyses (13) die de tripletherapie LAMA+LABA+inhalatiecorticosteroiden vergelijkt met verschillende combinaties van bitherapie op matige tot ernstige exacerbaties (primaire uitkomstmaat). Deze systematische review van goede methodologische kwaliteit includeert 21 gerandomiseerde onderzoeken. Hun resultaten, die gebruik maken van **rate ratio**'s, tonen aan dat de tripletherapie geassocieerd is met een daling van het aantal matige tot ernstige exacerbaties:

- versus monotherapie met LAMA of tiotropium: RR van 0,71 (met 95% BI van 0,60 tot 0,85)
- versus LAMA+LABA: RR van 0,78 (met 95% BI van 0,70 tot 0,88)
- versus LABA+inhalatiecorticosteroiden: RR van 0,77 (met 95% BI van 0,66 tot 0,91)

De auteurs merken op dat het aantal gevallen van pneumonie hoger was met tripletherapie dan met bitherapie LAMA+LABA: RR van 1,53 (met 95% BI van 1,25 tot 1,87). Telkens wanneer de heterogeniteit bepaald met de I^2 -test hoger was dan 50%, gebruikte men het random effects model. Merken we op dat voor de primaire uitkomstmaat (vergelijking in het aantal exacerbaties) I^2 hoger was dan 50% voor de vergelijkingen van tripletherapie met LAMA of LABA+inhalatiecorticosteroiden (*zie supplementen, pagina 12*).

De auteurs besluiten dat het gebruik van triple inhalatietherapie bij COPD resulteert in een daling van het aantal matige tot ernstige exacerbaties versus bitherapie of monotherapie (tiotropium). Op vlak van secundaire uitkomstmaten noteren ze een verbeterde longfunctie (einddosis ESW) en een betere levenskwaliteit (SGRQ). Merken we op dat geen enkele subgroep de klinische relevantie bereikte, dat er geen significant verschil gevonden werd op vlak van mortaliteit en dat met inhalatiecorticosteroiden een significante verhoging van het risico op pneumonie werd vastgesteld.

Toch willen we de clinici attent maken op enkele tekortkomingen van de geïncludeerde studies in deze systematische review.

- 1- COPD is een chronische ziekte en de klinische studies zijn van korte duur, gaande van 8 tot 52 weken ((N=9/21 voor deze maximale follow-up)
- 2- Er is een overvloed aan inhalatoren op de markt en hun effectiviteit kan variëren naargelang de patiënt en andere omgevingsfactoren (zoals bijvoorbeeld het bewaren van poederinhalatoren in een droge en niet in een vochtige omgeving want poeder kan gevoelig zijn voor vocht). De

vergelijkingen met eenzelfde inhalator zijn het minst onderhevig aan bias, maar dit element kon in deze systematische review niet geanalyseerd worden. De enige studies die hetzelfde type inhalator gebruikten in elk onderzoeksgroep, waren TRILOGY, KRONOS en IMPACT (8,14,15)

- 3- De inlooffase (run-in periode) is belangrijk in dergelijke studies. In TRIBUTE (16) was er een inlooperperiode van 15 dagen; de deelnemers die voordien onder inhalatiecorticosteroiden stonden (65% van de in aanmerking komende patiënten) en plots stopten, liepen een hoger risico op exacerbaties; patiënten met een dergelijke exacerbatie, werden niet gerandomiseerd. Het effect van het plots stoppen van inhalatiecorticosteroiden op exacerbaties werd hier getemperd door de eliminatie van patiënten die tijdens de inlooperperiode intolerant bleken te zijn. In de IMPACT-studie daarentegen (15) behielden de patiënten hun behandeling tijdens de inlooperperiode (eveneens 15 dagen) voor ze gerandomiseerd werden. Het dient opgemerkt te worden dat 38% een tritherapie gebruikte en >70% een inhalatiecorticosteroid. Het plots stoppen van inhalatiecorticosteroiden leidde tot vroegtijdige exacerbaties in de betrokken studiearm en bevoordeligde dus de tripletherapie (17).
- 4- De TRIBUTE-studie excludeerde patiënten met een voorgeschiedenis van astma (16) terwijl in de IMPACT-studie (15) 18% van de patiënten een reversibiliteit op de bronchodilatatie testen vertoonde. We weten dat het voordeel van inhalatiecorticosteroiden om evidente redenen groter is bij astma maar ook bij astma-COPD-overlapping waar er meer exacerbaties zijn dan bij COPD zonder reversibiliteit (18).
- 5- De uitdrukking van de resultaten in ‘aantal op jaarbasis’ verdeelt de exacerbaties op een uniforme manier voor alle patiënten en creëert zo bij de clinicus de indruk dat alle patiënten kunnen genieten van deze behandeling (19). Een studie gepubliceerd in 2018 (20) toont aan dat bij patiënten met COPD zonder exacerbatie in de voorbije 6 maanden de tripletherapie versus dubbele bronchodilaterende therapie geen enkele verandering veroorzaakte in het aantal exacerbaties of in levenskwaliteit (CAT-score).
- 6- Tot onze verbazing vinden we in deze meta-analyse geen enkel gegeven over de klasse van COPD terwijl de GOLD-richtlijnen momenteel het gebruik van de tripletherapie beperken tot patiënten in groep D.

Besluit

Deze systematische review met meta-analyses van goede methodologische kwaliteit maar met beperkingen die gelinkt zijn aan ernstige tekortkomingen van de voorafgaande studies zelf, toont aan dat bij patiënten met COPD het gebruik van de tripletherapie met LABA+LAMA+inhalatiecorticosteroiden resulteert in een daling van het aantal matige tot ernstige exacerbaties versus bitherapie LABA+LAMA of monotherapie LAMA (tiotropium). Wij denken dat supplementaire gegevens, met name beter gedefinieerde populaties vooral inzake de frequentie van exacerbaties, noodzakelijk zijn. Op vlak van secundaire uitkomstmaten wordt er een verbetering in longfunctie (ESW einddiagnose) en een verbetering in levenskwaliteit (SGRQ) vastgesteld zonder dat deze de klinische relevantie bereikt, welke subgroep we ook in beschouwing nemen. Er wordt geen significant verschil gevonden op vlak van mortaliteit. Met inhalatiecorticosteroiden wordt een significante toename van het risico van pneumonie vastgesteld alhoewel de korte duur van de studies belet om het effect op lange termijn te meten alsook het reële aantal gevallen van pneumonie op jaarbasis.

Voor de praktijk

Deze systematische review levert voor de clinicus geen bewijzen op over het gebruik van triple inhalatietherapie bij COPD. Momenteel moet de arts zich houden aan de aanbevelingen voor klinische praktijk van GOLD 2019, namelijk, wanneer het noodzakelijk is, de dubbele inhalatietherapie LABA+LABA te verkiezen en het voorschrijven van de tripletherapie LABA+LAMA+inhalatiecorticosteroiden te beperken tot patiënten in GOLD D met exacerbaties

ondanks bitherapie. Herinneren we eraan dat in België tot 70% van de patiënten met COPD inhalatiecorticosteroiden krijgt, in vaste combinatie met LABA (21). De mogelijke rol van eosinofielen om het voorschrijven van inhalatiecorticosteroiden te begeleiden moet nog bevestigd worden aangezien er momenteel alleen post-hoc-studies over beschikbaar zijn (22).

Referenties: zie website