

# Tiotropium bij COPD: minder exacerbaties?

**Duiding:** P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

**Referentie:** 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. (POET-COPD-studie)

## Klinische vraag

Is tiotropium effectiever dan salmeterol voor de preventie van exacerbaties bij patiënten met minstens matige COPD (GOLD-stadium  $\geq$  II) en een recente voorgeschiedenis van exacerbaties?

## Achtergrond

De aanbevelingen voor de behandeling van COPD zijn duidelijk. Ze zijn opgebouwd in functie van de stadia van de pathologie (GOLD) en gebaseerd op uitgebreid onderzoek<sup>1</sup>. Vanaf GOLD-stadium II zijn bronchodilatoren aanbevolen. De langwerkende geneesmiddelen blijken het meest gebruiksvriendelijk en veilig. Op het vlak van werkzaamheid (preventie van exacerbaties), waren er tot nu toe nog geen verschillen aangetoond tussen het enige langwerkende anticholinergicum (tiotropium) en de langwerkende bèta-2-mimetica (LABA: salmeterol, formoterol, indacaterol)<sup>2,3</sup>. Een recente RCT (2011) stelt deze vaststelling in vraag.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- 7 376 COPD-patiënten,  $\geq$ 40 j. (gemiddelde leeftijd 63 (SD 9) jaar), GOLD-stadium  $\geq$  II, tabagisme met minstens 10 pakjaren (48% actieve rokers, gemiddeld 38-39 pakjaren) én in het voorbije jaar minstens 1 exacerbatie die leidde tot behandeling met systemische glucocorticoiden of antibiotica of tot hospitalisatie; in de 2 onderzoeksgroepen had resp. 0,2 en 0,4% GOLD-stadium I, 47,8% en 49,6% GOLD II, 43,1% en 42,1% GOLD III, 8,9% en 7,9% GOLD IV; duur COPD: 8 jaar (SD 6,5)
- exclusiecriteria: o.a. co-morbiditeit die de studieresultaten kon beïnvloeden of waardoor patiënten niet konden deelnemen aan de studie, astma, levensbedreigende longobstructie, mucoviscidose, actieve tuberculose, symptomatische prostaathyperplasie (behalve indien de patiënt hiervoor medicatie nam), obstructie van de blaashals, geslotenhoekglaucoom, myocardinfarct of hospitalisatie voor hartfalen in het voorbije jaar, hartaritmie die medische of chirurgische behandeling vereiste, ernstige cardiovasculaire pathologie, nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $\leq$ 50 ml/min), onbehandelde hypokaliëmie, onbehandelde thyrotoxicose, slecht gecontroleerde diabetes mellitus, alcohol- of drugsmisbruik, gebruik van een wisselende dosis systemische corticosteroiden of een equivalent van >10 mg prednisolon per dag of van 20 mg om de andere dag.

### Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbelplacebogecontroleerde, multicenter (725 centra), internationale (25 landen), parallelgroepen studie
- inlooffase van 2 weken: tiotropiumgebruik werd stopgezet en vervangen door ipratropium tot op het ogenblik van de randomisatie (30%; 29% nam reeds een kortwerkend anticholinergicum); LABA-gebruikers mochten deze medicatie verder nemen (52%); gebruikers van LABA + inhalatiecorticosteroiden (ICS) in vaste combinatie werden aan het begin van de interventie overgeschakeld naar ICS in monotherapie (43-44%)
- randomisatie en interventie: 18  $\mu$ g tiotropium (Handihaler) 1x/dag + placebo (doseeraërosol) 2x/dag of 50  $\mu$ g salmeterol doseeraërosol 2x/dag + placebo Handihaler 1x/dag gedurende twaalf maanden (opvolging op twee, vier, acht en twaalf maanden); verdere inname van alle COPD-medicatie, behalve anticholinergica en LABA, was toegelaten tijdens de studie
- 30 supplementaire dagen opvolging van de ongewenste effecten.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: tijd tot de eerste exacerbatie in de loop van de twaalf interventie maanden
- definitie van exacerbatie: verergering of optreden van meer dan één symptoom van COPD (hoest, sputum, wheezing, dyspnoe of drukkend gevoel op de borst) met minstens één symptoom dat minstens drie dagen aanhoudt en dat aanleiding geeft tot een behandeling met antibiotica, systemische corticosteroiden of beide (criterium voor matige exacerbatie) of tot hospitalisatie (criterium voor ernstige exacerbatie)
- secundaire uitkomstmaten: o.a. tijd tot het optreden van verschillende gebeurtenissen (matige exacerbatie, exacerbatie met hospitalisatie, enz...), aantal patiënten met verschillende gebeurtenissen, aantal keren dat een bepaalde gebeurtenis optrad, 6 criteria voor veiligheid (o.a. ernstige ongewenste effecten, majeure cardiovasculaire gebeurtenissen, mortaliteit)
- **modified intention to treat analyse** (inname van minstens één dosis).

### Resultaten

- gemiddelde studie-uitval: 16% in de tiotropium- en 18% in de salmeterolgroep (HR 0,88; 95% BI van 0,78 tot 0,98;  $p=0,01$ )
- primaire uitkomstmaat: de gemiddelde tijd tot de eerste exacerbatie kon niet worden berekend omdat het gemiddelde aantal exacerbaties te klein was (36% van de patiënten); de tijd tot het ogenblik dat minstens 25% van de patiënten een exacerbatie had (eerste kwartiel) was langer voor tiotropium (187 dagen) dan voor salmeterol (145 dagen): een verschil van 42 dagen (HR 0,83; 95% BI van 0,77 tot 0,90;  $p<0,001$ )
- secundaire uitkomstmaten:
  - ~ aantal exacerbaties/jaar (matige of ernstige): 0,64 met tiotropium versus 0,72 met salmeterol (rate ratio 0,89; 95% BI van 0,83 tot 0,96;  $p=0,002$ ); statistisch significante vermindering van matige en ernstige exacerbaties en exacerbaties die systemische corticosteroiden of antibiotica of beide vereisten; in de verschillende subgroepen was het effect gelijkaardig
  - ~ veiligheid: geen significant verschil tussen beide groepen.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met matige tot ernstige COPD, tiotropium effectiever is dan salmeterol voor de preventie van exacerbaties.

### Methodologische beschouwingen

De methodologie van deze studie is zwak. Om een power van 80% te bereiken hadden de onderzoekers 6800 patiënten nodig; omwille van het kleine aantal exacerbaties moesten ze in de loop van de studie het aantal te includeren patiënten verhogen tot 7350. Omdat het aantal exacerbaties nog steeds te laag bleef, kon men alleen maar het eerste kwartiel van de patiënten analyseren (de tijd waarin minstens 25% van de patiënten een exacerbatie doormaakte)....en dat in een populatie met exacerbaties als inclusiecriteria. De primaire uitkomstmaat is dus niet geëvalueerd zoals voorzien in het protocol. Het feit dat er zo weinig exacerbaties optraden in deze studie blijft een onbeantwoorde vraag. Dat kan te maken hebben met de selectie van patiënten en met het grote aantal rekruteringscentra (725; gemiddeld 10 geïncludeerde patiënten/centrum). Veel verschillende personen (met meer kans op discrepanties) moesten dus oordelen of er zich 'exacerbaties' voordeden.

De grootste struikelblok in deze studie is de incorrecte vergelijking van de onderzoeksgroepen: tiotropium zonder LABA maar wel met kortwerkende bèta-2-mimetica (SABA) (= 2 vormen van bronchodilatatie) versus salmeterol zonder anticholinergicum + eventueel een SABA (= 1 vorm van bronchodilatatie). Er zijn talrijke beperkingen: o.a. een niet-conventionele definitie van exacerbaties in het voordeel van de symptomen die best onder controle zijn met bronchodilatatie (dyspnoe of drukkend gevoel op de borst), waardoor de combinatie van 2 vormen van bronchodilatatie effectiever was; patiënten die de studie stopzetten werden aanzien als patiënten zonder exacerbatie (afwezigheid van een 'worst case scenario'); geen statistische correctie voor multiële analyses, 53-54% van de patiënten gebruikte bij de inclusie een ICS en dit aantal verminderde in de loop van de studie tot 42% zonder uitleg over de reden hiervan.

Ten slotte hebben we reeds hoger vermeld dat de firma die tiotropium op de markt brengt, tussenkwam in alle stadia van de studie.

### Interpretatie van de resultaten

Men includeerde in deze studie alleen patiënten met exacerbaties. Op basis van de initiële patiëntkenmerken stellen we echter vast dat 10% van de patiënten op het ogenblik van de inclusie geen enkele behandeling kreeg. Gaat het hier over patiënten die men includeerde vier weken na een COPD-exacerbatie en die nog niet behandeld waren ('naïeve patiënten')? Het zou interessant zijn om de resultaten te kennen van deze specifieke groep. Salmeterol werd toegediend via doseeraërosol zonder voorzetskamer, wat niet dezelfde longdispositie verzekert als de Handihaler waarmee tiotropium werd toegediend (geactiveerd door inademing). In een post-hoc analyse was er een gelijklopende vermindering van het aantal exacerbaties met tiotropium in vergelijking met salmeterol bij de patiënten die tijdens de studieperiode ICS gebruikten (HR 0,91; 95% BI van 0,82 tot 0,02) of geen ICS gebruikten (HR 0,81; 95% BI van 0,72 tot 0,91). De auteurs besluiten hieruit dat het effect van tiotropium wel eens onafhankelijk zou kunnen zijn van het al of niet gebruiken van ICS.

We staan toch perplex van de beschreven winst: het resultaat voor de primaire uitkomstmaat beperkt zich tot het eerste kwartiel en bestrijkt niet de volledige onderzoekspopulatie. Het aantal exacerbaties vermindert in absolute cijfers met 0,08/jaar (van 0,72 naar 0,64). Voor ernstige exacerbaties bedraagt de **absolute risicoreductie** (ARR) 0,04/jaar. De klinische relevantie van dergelijke verschillen lijkt erg beperkt.

### Resultaten in perspectief

Minerva publiceerde reeds een duiding van een meta-analyse (2007), bedoeld als wetenschappelijke onderbouwing van een richtlijn, waaruit bleek dat de ene bronchodilatator niet superieur was aan de andere<sup>2,3</sup>. Nadien verscheen de grote UPLIFT-studie<sup>4</sup>. In een duiding hierover besloot Minerva dat er geen statistisch significante winst was voor tiotropium versus placebo noch op het ESW-verloop, noch in het aantal patiënten met minstens 1 exacerbatie minder<sup>5</sup>. De resultaten van een volgende meta-analyse (2011) toonden aan (met mogelijke publicatiebias) dat tiotropium een beperkt voordeel heeft versus placebo op het vlak van aantal exacerbaties/patiëntjaar en aantal hospitalisaties, maar zonder voordeel versus salmeterol voor beide eindpunten samen<sup>6,7</sup>.

De auteurs van de hier besproken POET-COPD-studie vermelden dat het risico van exacerbaties (36%) lager is dan in andere studies, maar even groot als in de UPLIFT-studie<sup>4</sup>. In de UPLIFT-studie had 67% van de tiotropiumgebruikers en 68,2% van de placebogebruikers over vier jaar een exacerbatie ( $p=0,35$  voor het verschil). Tiotropium was statistisch niet-significant effectiever dan placebo voor de vermindering van ernstige exacerbaties (met hospitalisatie). De recente ontdekking van verschillende fenotypen die anders gevoelig zijn voor exacerbaties, gedeeltelijk onafhankelijk van het GOLD-stadium, is een nieuw element dat men zal moeten integreren in verder onderzoek (ECLIPSE-studie<sup>8</sup>).

### Besluit Minerva

Deze RCT met onaanvaarbare methodologische beperkingen toont aan dat bij COPD-patiënten met exacerbaties, tiotropium een statistisch significant voordeel heeft versus salmeterol maar met een twijfelachtige klinische relevantie.

### Voor de praktijk

Bij COPD zijn vanaf GOLD-stadium II langwerkende bronchodilatoren aanbevolen<sup>1</sup>. Op basis van de literatuur kunnen we op het vlak van werkzaamheid geen onderscheid maken tussen het enige langwerkende anticholinergicum (tiotropium) en de langwerkende bèta-2-mimetica (salmeterol, formoterol, indacaterol) voor de preventie van exacerbaties. De hier besproken POET-COPD-studie stelt de huidige richtlijnen niet in vraag, omwille van de talrijke en onaanvaarbare methodologische beperkingen van de studie.

Referenties: zie [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

**Financiering van de studie:** Boehringer Ingelheim en Pfizer die tiotropium commercialiseren en die betrokken waren bij elke fase van het onderzoek.

**Belangenconflicten:** drie van de zeven auteurs zijn werknemer of ex-werknemer van Boehringer Ingelheim; de overige auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van deze en verschillende andere firma's voor uiteenlopende redenen.