

# Combinatie van tiotropium en fluticason-salmeterol: geen meerwaarde bij COPD

## Klinische vraag

Wat is het klinische effect van tiotropium gecombineerd met salmeterol of met salmeterol én fluticason versus tiotropium alleen bij patiënten met matig of ernstig COPD?

### Duiding

JP. Sturtewagen

### Bespreking van

Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al; Canadian Thoracic Society/Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. 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.

### Achtergrond

Langwerkende  $\beta_2$ -mimetica en langwerkende anticholinergica veroorzaken bronchodilatatie via een verschillend werkingsmechanisme, terwijl inhalatiecorticosteroiden een anti-inflammatoir effect hebben. Behandeling van COPD met een combinatie van deze producten zou beter kunnen zijn dan monotherapie. Dit is echter nog niet bewezen.

### Bestudeerde populatie

- patiënten >35 jaar met matig of ernstig COPD, gerekruteerd in 27 Canadese klinieken
- deelnemers: 449 patiënten (42 tot 46% vrouw) met een gemiddelde leeftijd van 68 jaar
- voorgeschiedenis van >10 sigaretten pakjaren en één COPD-exacerbatie in het afgelopen jaar
- exclusie: astma of chronisch hartfalen met linkerventrikel-disfunctie.

### Onderzoeksoepzet

- multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek
- deelnemers gedurende één jaar verdeeld in drie behandelgroepen: tiotropium 18  $\mu$ g eenmaal per dag + placebo bid (n=156); tiotropium 18  $\mu$ g eenmaal per dag + salmeterol 50  $\mu$ g bid (n=148); tiotropium 18  $\mu$ g eenmaal per dag + salmeterol 50  $\mu$ g bid + fluticason 500  $\mu$ g bid (n=145);
- follow-up met maandelijks telefoongesprekken en consultaties na 4, 20, 36 en 52 weken.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal patiënten met een COPD-exacerbatie waarvoor behandeling met systemische corticosteroiden en/of antibiotica vereist is;
- secundaire uitkomstmaten: gemiddeld aantal COPD-exacerbaties per patiëntjaar, totaal aantal exacerbaties dat aanleiding geeft tot dringende medische hulp, aantal hospitalisaties omwille van COPD of andere oorzaken, levens-

kwaliteit, mate van dyspnoe en longfunctie (ESW)

- analyse volgens intention-to-treat.

### Resultaten

- >40% van de patiënten in de tiotropiumgroep en de tiotropium + salmeterolgroep versus 25% in de tiotropium + salmeterol + fluticasongroep stopten de studiemedicatie en >50% kreeg verder een (open-label) behandeling met inhalatiecorticosteroiden en langwerkende  $\beta_2$ -mimetica
- geen significant verschil in het percentage patiënten dat een exacerbatie doormaakte tussen de groep behandeld met tiotropium + placebo versus tiotropium + salmeterol (62,8% versus 64,8%; ARR -2,0%; 95% BI -12,8 tot 8,8); evenmin een significant verschil tussen tiotropium + placebo versus tiotropium + salmeterol + fluticason (62,8% versus 60%; ARR 2,8%; 95% BI -8,2 tot 13,8)
- significant minder hospitalisaties wegens COPD-exacerbaties en significant meer verbetering van de longfunctie met tiotropium + salmeterol + fluticason in vergelijking met tiotropium + placebo
- zowel met tiotropium + salmeterol als met tiotropium + salmeterol + fluticason meer verbetering in levenskwaliteit dan met tiotropium + placebo.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met matig of ernstig COPD het toevoegen van fluticason + salmeterol aan een behandeling met tiotropium het aantal COPD-exacerbaties niet reduceert, maar de longfunctie, de levenskwaliteit en de hospitalisatiefrequentie wel verbetert.

**Financiering:** Canadian Institutes of Health Research en de Ontario Thoracic Society

**Belangenvermenging:** Alle auteurs ontvingen eerder financiële steun van diverse farmaceutische bedrijven, waaronder de producenten van tiotropium, salmeterol en fluticason.

1. [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE-guideline: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. NICE, February 2004.
3. Herziene aanbevelingen van "GINA" voor astma en van "GOLD" voor COPD. *Folia Pharmacotherapeutica* 2007;34:1-6.
4. Sturtewagen JP, Chevalier P. Anticholinergica eerste keuze bij COPD? *Minerva* 2007;6(3):38-40.

5. Lemiengre M, van Driel M. Marketing van primaire en secundaire eindpunten. [Editoriaal] *Minerva* 2006;5(5):69.
6. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2006;129:509-17.
7. Smeele IJM, van Weel C, van Schayck CP, et al. NHC-Standaard COPD. *Huisarts Wet* 2007;50:362-79.

## Methodologische beschouwingen

De 'power' van de studie was berekend voor een uitval van 5%, maar de uitval was opvallend hoog: 39% van de geïncludeerde patiënten onderbrak de studiebehandeling, met name in de twee groepen die niet met inhalatiecorticosteroiden werden behandeld. De analyse volgens het intention-to-treat-principe tracht dit te ondervangen, maar kan de resultaten ook vertekenen. De bedoeling van de auteurs was om in de studie personen te includeren met matig en ernstig COPD<sup>1</sup>. In de praktijk bleken de geïncludeerde patiënten vooral ernstig COPD te hebben. Hoeveel van de geïncludeerde patiënten volgens de huidige GOLD- en NICE-richtlijnen<sup>1,2</sup> in aanmerking kwamen om met inhalatiecorticosteroiden behandeld te worden, is echter niet duidelijk. Hoewel de plaats van inhalatiecorticosteroiden in de behandeling van COPD nog steeds onduidelijk is<sup>1,3</sup>, zijn ze aangewezen bij patiënten met ernstige tot zeer ernstige COPD en frequente (volgens NICE: twee of meer per jaar) exacerbaties in de laatste drie jaar.

De studie was niet opgezet om verschillen tussen de T + S-arm en de T + S + F-arm te vergelijken en was hiervoor trouwens 'underpowered'. In deze studie ontbreekt ook een 'zuivere' placebogroep, want elke patiënt kreeg een onderhoudsbehandeling. De onderzoekers gingen er als het ware van uit dat tiotropium als basisbehandeling beschouwd kan worden. Ze gaan hier echter voorbij aan het gegeven dat zowel de GOLD- als de NICE-richtlijnen aan langwerkende bronchodilatoren (tiotropium, salmeterol, formoterol) een plaats toekennen in de behandeling van COPD, indien de patiënten dyspnoe blijven vertonen ondanks 'zo nodig' gebruik van een kortwerkende bronchodilatator<sup>1,2</sup>.

## Interpretatie van de resultaten

Tiotropium wordt beschouwd als alternatief voor langwerkende  $\beta_2$ -mimetica in de symptomatische behandeling van COPD. Maar de werkzaamheid van langwerkende  $\beta_2$ -mimetica is wel beter onderbouwd door klinische studies. Andere, langere termijnstudies, bevestigen dat langwerken-

de  $\beta_2$ -mimetica, al dan niet in combinatie met inhalatiecorticosteroiden, effectiever zijn dan placebo op het gebied van longfunctie en op sommige klinische parameters. De potentiële onveiligheid van  $\beta_2$ -mimetica en de mogelijk betere werkzaamheid van anticholinergica hebben ervoor gezorgd dat tiotropium, als enig langwerkend anticholinergicum, weer in de belangstelling staat<sup>4</sup>.

In deze studie van Aaron et al. stelt men geen effect vast op het primaire eindpunt. Er waren, voor de T + S + F-groep, vergeleken met de T-groep, wel statistisch significante verschillen op secundaire eindpunten. Op basis daarvan kunnen we echter geen duidelijke en onderbouwde conclusies trekken<sup>5</sup>.

## Andere studies

Een statistisch significant grotere werkzaamheid van de combinatie van tiotropium met formoterol op longfunctieparameters is beschreven in slechts één (zeer) korte en kleine studie<sup>6</sup>. Dit open-label, cross-over onderzoek met 95 patiënten dat driemaal twee weken duurde, rapporteerde geen klinische eindpunten. Ondanks de zeer magere onderbouwing wordt deze behandeling echter vaak voorgeschreven.

## Voor de praktijk

De resultaten van deze onafhankelijke studie veranderen niets aan de huidige gevalideerde richtlijnen. Deze raden aan om ofwel een anticholinergicum, ofwel een  $\beta_2$ -mimetikum 'as needed' te gebruiken. Langwerkende bronchodilatoren komen in aanmerking indien de patiënt dyspnoeisch blijft ondanks gebruik van een kortwerkende bronchodilatator. Inhalatiecorticosteroiden kunnen aan deze behandeling worden toegevoegd bij patiënten met ernstige tot zeer ernstige COPD en frequente exacerbaties. Aangezien COPD-patiënten geen homogene groep vormen, kan het in de praktijk zinvol zijn om de klinische respons op één of andere behandeling als maatstaf voor deze behandeling te hanteren<sup>1,2</sup>.

## ● Besluit Minerva

Deze studie kan bij patiënten met matig of ernstig COPD die allen tiotropium krijgen, geen meerwaarde aantonen van een behandeling met een tweede langwerkende bronchodilatator en een inhalatiecorticosteroid op het aantal exacerbaties, ook al zijn er voordelen voor secundaire eindpunten.

Er is een hoge studieuitval, vooral in de groepen die geen inhalatiecorticosteroid krijgen. De bestaande richtlijnen voor COPD blijven gelden: volgens de behoefte van de patiënt een anticholinergicum ofwel een  $\beta_2$ -mimetikum gebruiken vanaf stadium II en inhalatiecorticosteroiden vanaf stadium III, indien er ook frequente exacerbaties optreden en deze behandeling slechts verderzetten bij gunstige klinische respons<sup>7</sup>.

## Productnamen

Tiotropium: Spiriva®  
Salmeterol: Serevent®  
Salmeterol + fluticason: Seretide®