

# Ernstig COPD: wat is de meerwaarde van een triple therapie met een inhalatiecorticosteroid, een langwerkend bèta-2-mimeticum en een langwerkend anticholinergicum?

## Referentie

Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta$ 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

## Duiding

Alain Van Meerhaeghe, Service de Pneumologie et GERHPAC, Hôpital Vésale, CHU-Charleroi ; Laboratoire de médecine factuelle de l'ULB

## Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid en de veiligheid van een inhalator met de triple associatie van een inhalatiecorticosteroid (beclometason), een langwerkend bèta-2-mimeticum (formoterol) en een langwerkend anticholinergicum (glycopyrronium) versus de associatie van een inhalatiecorticosteroid (beclometason) met een langwerkend bèta-2-mimeticum (formoterol) bij patiënten met ernstig COPD en risico van exacerbaties?

## Achtergrond

De doelstelling van de medicamenteuze behandeling bij patiënten met COPD is zowel de symptomen als het risico van exacerbaties te verminderen. Voor de patiënten bij wie ondanks de associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum met een langwerkend anticholinergicum (eerste stap) of een langwerkend bèta-2-mimeticum met een inhalatiecorticosteroid, toch nog exacerbaties optreden, stelt de nieuwe richtlijn van GOLD (2017) een therapeutische step-up voor naar een triple therapie met een langwerkend bèta-2-mimeticum, een langwerkend anticholinergicum en een inhalatiecorticosteroid (1). Indien de exacerbaties verder blijven aanhouden, beveelt GOLD aan om ofwel roflumilast ofwel een macrolide (azithromycine) toe te voegen en de inhalatiecorticosteroiden stop te zetten om ongewenste effecten zoals pneumonieën te vermijden (2). Het stopzetten van inhalatiecorticosteroiden is voor interpretatie vatbaar en heeft weinig impact op symptomen, exacerbaties en longfunctie (3-5). Het leek ons belangrijk om na te gaan wat de evidentie is van de triple therapie bij patiënten met ernstig COPD.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: volwassenen van minstens 40 jaar oud; diagnose van COPD met een ESW post bronchodilatatie  $<50\%$  en een ESW/FVC  $\leq 0,70$ ;  $\geq 1$  matige of ernstige exacerbatie in het jaar vóór inclusie; behandeling met een langwerkend bèta-2-mimeticum + een inhalatiecorticosteroid, een langwerkend anticholinergicum + een inhalatiecorticosteroid, een langwerkend bèta-2-mimeticum + een langwerkend anticholinergicum of met alleen een langwerkend anticholinergicum gedurende minstens 2 maanden voorafgaand aan de screening voor deelname; CAT-score  $\geq 10$  en BDI focale score  $\leq 10$  zodat alleen symptomatische deelnemers geïncludeerd konden worden
- exclusiecriteria: triple therapie met een langwerkend bèta-2-mimeticum + een langwerkend anticholinergicum + een inhalatiecorticosteroid om een de-escalatie te vermijden bij de

patiënten die in de studiegroep met een langwerkend bèta-2-mimeticum en een inhalaticorticosteroid terecht zouden komen; diagnose van astma, allergische rinitis of atopie; optreden van een exacerbatie van COPD tijdens de 4 weken voorafgaand aan de screening voor deelname aan de studie of tijdens de **inloophase**; ernstige cardiovasculaire aandoening; biologische abnormaliteiten die een ernstige aandoening doen vermoeden; onstabiele actieve aandoening met mogelijke invloed op de werkzaamheid en de veiligheid van de studiemedicatie

- inclusie van 1 368 volwassenen; gemiddelde leeftijd van 64 jaar; 76% mannen; 47% actieve rokers; meer dan 70% van de studipopulatie was in behandeling met de associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum en een inhalaticorticosteroid.

### Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter studie, met een actieve controlegroep
- stratificatie van de randomisatie in functie van het land van de deelnemers en de ernst van de obstructie
- 1:1 toewijzing aan 2 parallele studiegroepen:
- interventie (n=687): triple therapie met een inhalaticorticosteroid (beclometason 100 µg) + een langwerkend bèta-2-mimeticum (formoterol 6 µg) + een langwerkend anticholinergicum (glycopyrronium 12,5 µg); tweemaal per dag via doseeraerosol gedurende 52 weken
- actieve controle (n=681): associatie van een inhalaticorticosteroid (beclometason 100 µg) + een langwerkend bèta-2-mimeticum (formoterol 6 µg) tweemaal per dag via doseeraerosol gedurende 52 weken
- toegelaten noodmedicatie: salbutamol 100 µg
- inloophase van 2 weken: alle patiënten kregen een duale therapie met een inhalaticorticosteroid (beclometason 100 µg) + een langwerkend bèta-2-mimeticum (formoterol 6 µg)
- rekrutering van maart 2014 tot januari 2016 in 14 landen en 159 centra (18 in de eerste lijn, 99 in de tweede lijn, 28 in de derde lijn en 14 centra gespecialiseerd in klinisch wetenschappelijk onderzoek).

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: 3 coprimaire uitkomstmaten: gemiddelde verschil tussen de 2 onderzoeksgroepen in verandering na 26 weken ten opzichte van de aanvangsmeting voor: ESW vóór bronchodilatatie, ESW 2 uur na bronchodilatatie en **TDI (Transitional Dyspnea Index)**
- globale power van 85% om een vooraf vastgelegd gemiddeld verschil vast te stellen van 60 ml voor de ESW vóór bronchodilatatie, 70 ml voor de ESW 2 uur na bronchodilatatie en 0,6 punten voor de TDI in het voordeel van de triple therapie
- secundaire uitkomstmaten: evaluatie van de 3 coprimaire uitkomstmaten na 26 en 52 weken; St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ); frequentie van matige tot ernstige exacerbaties na 26 en na 52 weken; tijd tot de eerste matige tot ernstige exacerbatie
- uitkomstmaten voor veiligheid: ongewenste effecten (o.a. pneumonie) na 26 en na 52 weken
- intention-to-treat-analyse
- 86% van de patiënten beëindigde de studie.

### Resultaten

- coprimaire uitkomstmaten: *zie tabel*

Tabel. Gemiddeld gecorrigeerd verschil tussen aanvangswaarde en resultaten na 26 weken in de 2 onderzoeksgroepen met 95% BI, p-waarde en drempelwaarde voor een klinisch relevante verbetering.

	Inhalatiecorticosteroid/langwerkend bèta-2-mimeticum/langwerkend anticholinergicum versus inhalatiecorticosteroid/langwerkend bèta-2-mimeticum	p-waarde	Drempel voor klinisch relevante verbetering (6,7)
Verandering in ESW vóór bronchodilatatie	81 ml (95% BI van 52 tot 109 ml)	<0,001	>100-140
Verandering in ESW 2 uur na bronchodilatatie	117 ml (95% BI van 86 tot 147 ml)	<0,001	>100-140
TDI	0,21 punten (95% BI van 0,08 tot 0,51 punten)	0,160	≥1

- secundaire uitkomstmaten
  - resultaten van de coprimaire uitkomstmaten na 52 weken: gelijklopend met de resultaten na 26 weken
  - SGRQ-score: statistisch significant verschil tussen de 2 onderzoeksgroepen in het voordeel van de triple therapie na 52 weken ( $p=0,014$ ), maar het gemiddelde verschil (-1,69 met 95% BI van -3,20 tot -0,17 en  $p=0,029$ ) was onder de drempel voor klinisch relevante vermindering van 4 of meer eenheden; in de triple therapiegroep halen wel meer patiënten een daling van minstens 4 eenheden na 52 weken (RR 1,33; 95% BI van 1,06 tot 1,66;  $p=0,014$ )
  - aantal matige tot ernstige exacerbaties: statistisch significante reductie van 33% in de groep met de triple therapie (rate ratio 0,67; 95% BI van 0,48 tot 0,94;  $p=0,019$ ) voor de subgroep van patiënten met meer dan 1 exacerbatie in de voorgeschiedenis; de reductie was geringer bij de patiënten met 1 exacerbatie in de 12 maanden voorafgaand aan de inclusie in de studie; het op jaarbasis gecorrigeerde aantal matige tot ernstige exacerbaties verminderde met 23% in de triple therapiegroep; 31% van de patiënten in de triple therapiegroep en 35% van de patiënten in de controlegroep maakte minstens 1 matige tot ernstige exacerbatie door, met een statistisch niet-significant verschil in absoluut risico van 4% (95% BI van -0,99% tot 8,98%;  $p=0,12$ ); de tijd tot het optreden van de eerste matige tot ernstige exacerbatie is enigszins langer in de triple therapiegroep (HR 0,80; 95% BI van 0,67 tot 0,97)
- geen statistisch significante verschillen in ongewenste effecten tussen de beide onderzoeksgroepen; bij 2% van de patiënten in de triple therapiegroep en bij 1% van de patiënten in de controlegroep trad een pneumonie op.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de triple associatie van een inhalatiecorticosteroid, een langwerkend bèta-2-mimeticum en een langwerkend anticholinergicum gepaard gaat met een betere bronchodilatatie dan de associatie van een inhalatiecorticosteroid met een langwerkend bèta-2-mimeticum bij patiënten met ernstig COPD en risico van exacerbaties, maar geen effect heeft op dyspnoe (coprimaire uitkomstmaat). De triple therapie heeft een beter effect op de kwaliteit van leven en op de vermindering van het aantal matige tot ernstige exacerbaties. Dit is de eerste studie die een klinisch voordeel aantoonde van een meer intensieve behandeling door over te stappen van de associatie van een inhalatiecorticosteroid met een langwerkende bèta-2-mimeticum naar een triple behandeling.

### **Financiering van de studie**

Chiesi, de farmaceutische firma die de triple therapie commercialiseert, was verantwoordelijk voor de studie-opzet en de analyses, superviseerde de uitvoering en was verantwoordelijk voor de voorbereiding van het studierapport.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

5 van de 10 auteurs zijn tewerkgesteld bij Chiesi en 5 andere auteurs verklaren meerdere belangenconflicten te hebben met farmaceutische firma's.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

De primaire uitkomstmaat van de hier besproken studie bestaat uit 3 coprimaire uitkomstmaten. Dat betekent dat elke coprimaire uitkomstmaat onderzocht wordt bij iedere patiënt. De evaluatie van deze coprimaire uitkomstmaten gebeurde op basis van een lineair mixed model dat een extensie is van het lineaire model en rekening houdt met de variabiliteit tussen de deelnemers en de variatie in de tijd. Een mixed effects model bestaat uit zowel fixed als random effects. Fixed effects zijn dezelfde voor alle patiënten en omvatten het effect van de populatie. Random effects zijn eigen aan iedere patiënt en houden rekening met de variabiliteit gerelateerd aan iedere patiënt (8). Om rekening te houden met multipliciteit evalueerden de auteurs de coprimaire uitkomstmaten volgens een vooraf vastgelegde hiërarchie. Ze voerden vooraf gespecificeerde subgroepanalyses uit voor de coprimaire uitkomstmaten. Het resultaat van 1 van de coprimaire uitkomstmaten is statistisch niet significant, waardoor de bevindingen voor de secundaire uitkomstmaten slechts een exploratief karakter hebben. Voor de secundaire uitkomstmaten is er bovendien bij de analyses geen rekening gehouden met multipliciteit en de subgroepanalyses in functie van het aantal exacerbaties werden post hoc uitgevoerd.

### **Interpretatie van de resultaten**

Bij de interpretatie van de resultaten moeten we rekening houden met verschillende opmerkingen. De studie evalueert niet het effect van een step-up van de associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum met een langwerkend anticholinergicum naar een triple therapie. Alle patiënten kregen tijdens de inlooffase immers de associatie van een inhalatiecorticosteroid met een langwerkend bèta-2-mimeticum toegediend. We weten dus niet in hoeverre het nuttig is om een inhalatiecorticosteroid toe te voegen om tot een triple therapie te komen. We kennen evenmin de meerwaarde van een triple therapie boven de associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum met een langwerkend anticholinergicum, de associatie die GOLD 2017 aanbeveelt als eerste stap voor de behandeling van aanhoudende exacerbaties bij COPD-patiënten die zich in groep D van de GOLD-classificatie bevinden (1).

In Minerva maakten we al dikwijls een algemene opmerking over de methodologie van klinische studies bij de behandeling van COPD en deze opmerking geldt ook voor de hier besproken studie. Het gaat hierbij om de presentatie van de resultaten in termen van matige tot ernstige exacerbaties: de frequentie van exacerbaties op jaarbasis wordt vermeld en het aantal patiënten met minstens 1 exacerbatie komt in de tweede plaats zonder statistische analyse (niet-significant volgens onze eigen berekening). In vorige artikels wezen we er op dat artsen beide resultaten nodig hebben en ook moeten weten welke subgroepen van patiënten waarschijnlijk baat zullen hebben van een bepaalde therapeutische aanpak. Een schatting van de exacerbaties op jaarbasis verdeelt immers de exacerbaties gelijkmatig over alle patiënten en wekt de indruk dat alle patiënten baat hebben van de behandeling (9). De verbetering van de longfunctietesten resulteerde niet in een vermindering van de dyspnoe, wat overeenkomt met de resultaten van klinische studies die eenvoudige bronchodilatatie vergelijken met een associatie (10). Dat kan te maken hebben met het feit dat de verschillen in ESW-waarden tussen de onderzoeksgroepen klinisch niet relevant zijn, of met het gebruik van meetinstrumenten die onvoldoende gevoelig zijn om dyspnoe te evalueren of met het multidimensionele aspect van dyspnoe

(11). Pneumonie komt zeer weinig voor in beide onderzoeksgroepen, waarschijnlijk door de geringe steekproefgrootte en de korte follow-up van de studie (2).

### **Resultaten in perspectief**

Magnussen et al. publiceerden in 2014 de WISDOM-studie over de non-inferioriteit van het stopzetten van inhalatiecorticosteroiden na een triple therapie bij patiënten met ernstig COPD (5). De auteurs toonden aan dat het risico van matige tot ernstige exacerbaties over 1 jaar gelijk was tussen patiënten die verder inhalatiecorticosteroiden kregen en patiënten die hun inhalatiecorticosteroid stopzetten. Het verschil in ESW vóór bronchodilatatie bedroeg 43 ml, wat klinisch zeker niet relevant is. Deze resultaten samen met de bevindingen van de hier besproken studie brengen weinig klinisch bewijs aan voor het gebruik van een triple therapie en nodigen uit tot verder onderzoek. We wachten op de resultaten van studies die een therapeutische step-up evalueren van de associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum met een langwerkend anticholinergicum (de eerste stap van GOLD 2017 voor COPD-patiënten in groep D) naar een triple therapie met toevoeging van een inhalatiecorticosteroid voor de patiënten met aanhoudende exacerbaties ondanks de dubbele behandeling.

## **Besluit van Minerva**

Deze studie evalueert het effect van een therapeutische step-up die vertrekt van de associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum met een inhalatiecorticosteroid, wat niet overeenstemt met de richtlijnen van GOLD 2017 die voor de COPD-patiënten in groep D de associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum met een langwerkend anticholinergicum als eerste stap en, bij aanhoudende exacerbaties, de toevoeging van een inhalatiecorticosteroid aan de associatie aanbeveelt. De studie is volledig uitgevoerd onder de hoede van de producent van de triple therapie. De resultaten zijn ook hier weer uitgedrukt in aantal exacerbaties. Het verschil in aantal patiënten met minstens 1 matige tot ernstige exacerbatie is in de publicatie statistisch niet getoetst. Hiervoor hebben we zelf de berekening gemaakt. De studie maakt ook niet duidelijk voor welke subgroep(en) van patiënten de triple therapie werkzaam zou zijn. De resultaten zouden artsen dus kunnen aanzetten om een triple therapie te starten bij alle COPD-patiënten die overeenkomen met deze studiepopulatie. Bijkomend onderzoek is echter nodig om te bepalen of het nuttig is om bij COPD-patiënten in groep D een inhalatiecorticosteroid toe te voegen aan de associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum met een langwerkend anticholinergicum.

## **Voor de praktijk**

De richtlijn van GOLD 2017 stelt voor om bij COPD-patiënten van groep D met aanhoudende exacerbaties ondanks de behandeling met een langwerkend bèta-2-mimeticum en een langwerkend anticholinergicum, een therapeutische step-up te starten door een inhalatiecorticosteroid toe te voegen aan de associatie (1). De hier besproken studie laat niet toe om deze aanbeveling te onderbouwen, omdat gestart werd met de associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum en een inhalatiecorticosteroid om nadien over te stappen naar een triple therapie. Bovendien blijkt uit de WISDOM-studie die vertrekt van een triple therapie en nadien het inhalatiecorticosteroid stopzet, dat de dubbele therapie niet inferieur is aan de triple therapie.

In afwachting van bijkomend onderzoek kan de arts best de behandeling patiënt per patiënt evalueren, rekening houdend met het risico van pneumonie bij toediening van inhalatiecorticosteroiden.

**Referenties** zie website