

# Wat is het (relatieve) nut van acclidinium bij de behandeling van COPD?

## Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van acclidiniumbromide versus placebo of tiotropium bij COPD-patiënten met een Tiffeneau-index <0,70% en een ESW <80% van de voorspelde waarde?

**Referentie** Jones PW, Singh D, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of twice-daily acclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur Respir J* 2012;40:830-6.

**Analyse** Alain Van Meerhaeghe, pneumologue Hôpital Vésale, Charleroi en Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

## Achtergrond

De oudere GOLD-richtlijn raadde langwerkende bronchodilatatie aan bij COPD-patiënten met een Tiffeneau-index <0,70% en een ESW <80% van de voorspelde waarde na bronchodilatatie, een vaste verhouding (niet aangepast aan de individuele patiënt) die voor discussie vatbaar is<sup>1</sup>. Een update van de GOLD-richtlijn (2011) stelt voor om hier ook de patiënten met een ESW ≥80% en met 'meer symptomen/exacerbaties' aan toe te voegen<sup>2</sup>. Dat voorstel berust niet op betrouwbaar bewijs en er is geen unanieme consensus hierover. Langwerkende bronchodilatatie bestaat ofwel uit langwerkende bèta-2-mimetica (salmeterol, formoterol en indacaterol) ofwel uit langwerkende anticholinergica. Tiotropium was tot nu toe het enige beschikbare langwerkende anticholinergicum in inhalatievorm, maar binnenkort komt ook acclidiniumbromide op de markt. Over welke gegevens beschikken we om het nut van dit langwerkend anticholinergicum te beoordelen?

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- 828 patiënten met COPD (volgens de GOLD-criteria, Tiffeneau-index <70% en ESW <80%), minstens 40 jaar oud (gemiddelde leeftijd 62 jaar), (ex) rokers met ≥10 pakjaren (met een goede inhalatietechniek)
- exclusiecriteria: astma in de voorgeschiedenis of huidig astma, luchtweginfectie of COPD-exacerbatie tijdens de voorbije 6 weken (of 3 maanden indien hospitalisatie nodig was), andere respiratoire aandoening dan COPD, onstabiele cardiale aandoeningen (incl. myocardinfarct) tijdens de voorbije 6 maanden, contra-indicatie voor anticholinergica.

### Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde, multicenter, multinationale studie
- interventie: na een inloophase van 2 weken kregen de patiënten tweemaal per dag acclidiniumbromide aan een dosis van 200 µg (n=280) of een dosis van 400 µg (n=272) of een placebo (n=276); toediening van de studiemedicatie via een droogpoederinhalator (Genuair®)
- toegelaten chronische co-behandelingen: salbutamol behalve in de 6 uur pre-test, inhalatiecorticosteroiden, theofylline met vertraagde vrijstelling, systemische corticosteroiden aan een dosis equivalent aan 10 mg per dag prednison of 20 mg om de 2 dagen, zuurstoftherapie <15 uur per dag
- spirometrische testen op weken 1, 4, 8, 12, 18 en 24, en 0,5, 1, 2 en 3 uur na toediening van de dosis bij 5 van deze controletijdstoppen
- definitie van exacerbatie: toename van COPD-symptomen gedurende 2 opeenvolgende dagen, die resulteert in een verhoogd gebruik van kortwerkende bronchodilatoren en/of inhalatiecorticosteroiden, van antibiotica (lichte exacerbatie) en/of systemische corticosteroiden (matige exacerbatie) of in hospitalisatie (ernstige exacerbatie)
- studieduur: 24 weken.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verandering in de ESW pre-dosis op week 24
- secundaire uitkomstmaten: verandering in hoogste ESW vastgesteld binnen 3 uur na de ochtenddosis, verbetering van de **St George's Respiratory Questionnaire** (SGRQ) en van de **Transitional Dyspnoea Index** (TDI)
- exacerbaties en ongewenste effecten zijn vermeld in de publicatie
- modified intention to treat analyse: alle patiënten die minstens 1 dosis van de studiemedicatie namen en waarvan minstens

1 spirometrische evaluatie beschikbaar was (1 bij aanvang en 1 andere)

- **LOCF** (last observation carried forward) analyse voor ontbrekende gegevens.

### Resultaten

- 9 gerandomiseerde patiënten niet opgenomen in de intention to treat analyse
- primaire uitkomstmaat 'ESW op week 24 versus de beginwaarde': verschil versus placebo van  $99 \pm 22$  ml ( $p < 0,0001$ ) in de groep met de  $2 \times 200$  µg dosis en een verschil van  $128 \pm 22$  ml ( $p < 0,0001$ ) in de groep met de  $2 \times 400$  µg dosis
- secundaire uitkomstmaten voor de  $2 \times 200$  µg dosis en de  $2 \times 400$  µg dosis versus placebo:
  - ~ betere ESW: verschil van  $185 \pm 23$  ml ( $p < 0,0001$ ) en  $209 \pm 24$  ml ( $p < 0,0001$ ) versus placebo
  - ~ SGRQ: verbetering van  $-3,8 \pm 1,1$  en  $-4,6 \pm 1,1$  punten versus placebo ( $p > 0,0001$  voor beide); meer patiënten met een klinisch relevante verbetering (daling van ≥4 eenheden): 56% en 57,3% versus 41,0% (OR 1,83 en 1,87; BI niet vermeld;  $p < 0,001$  voor beide)
  - ~ TDI: verbetering van  $0,6 \pm 0,3$  ( $p < 0,05$ ) en  $1,0 \pm 0,3$  punten ( $p < 0,001$ ); meer patiënten met een klinisch relevante verbetering (toename van ≥1): 53,3% ( $p < 0,05$ ) en 56,9% ( $p < 0,01$ ) versus 45,5% (OR 1,47 en 1,68; 95% BI niet vermeld)
  - ~ COPD-exacerbaties: rate ratio per patiëntjaar voor alle exacerbaties (ongeacht de ernst) van 0,72 (95% BI van 0,52 tot 0,99,  $p < 0,05$ ) en 0,67 (95% BI van 0,48 tot 0,94,  $p < 0,05$ ), geen statistisch significant verschil voor matige tot ernstige exacerbaties
- ongewenste effecten: globaal gezien geen significant verschil, geen verschil voor monddroogte, meer urineweginfecties met acclidinium 200 µg, groter aantal patiënten met hoofdpijn en nasofaryngitis in de acclidiniumgroepen.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat toediening van acclidinium twee maal per dag significant de bronchodilatatie, de gezondheidstoestand en de dyspnoe verbetert, en goed verdragen wordt bij COPD-patiënten.

**Financiering van de studie** Almirall SA, Barcelone, Espagne en Forest Laboratories Inc, New-York, USA

**Belangenconflicten van de auteurs** 4 auteurs kregen van verschillende firma's vergoedingen voor consultancy en andere prestaties; de 5 andere auteurs zijn werknemers bij 1 van de 2 firma's die de studie financierde.

## Methodologische beschouwingen

De auteurs berekenden een steekproefgrootte van 244 patiënten om met 90% power een verschil te kunnen aantonen van 90 ml in de evolutie van de ESW. Het is zeer verwonderlijk dat ze zich vanaf het begin richtten op een klinisch niet relevant verschil. Zonder enige verantwoording vermelden ze dat de steekproefgrootte voldoende power heeft om verschillen aan te tonen voor de secundaire uitkomstmaten: dat is even verbazingwekkend als ongefundeerd. De definitie van milde exacerbatie is zo vaag dat dit leidt tot de inclusie van gebeurtenissen die niet voldoen aan de klassieke criteria.

## Interpretatie van de resultaten

Acidiniumbromide is een langwerkende muscarinereceptorantagonist. Er gebeurde al een evaluatie met 1 dagelijkse dosis van 200 µg, maar hiermee werd de vooropgestelde drempel voor klinisch relevante verbetering in ESW (van 100-140 ml) niet bereikt. Nadien evalueerde men 2 x 200 µg en 2 x 400 µg per dag over korte periodes van respectievelijk 2 en 12 weken<sup>3,4</sup>.

De hier besproken studie toont aan dat een dosis van 2 x 400 µg per dag de ESW verbetert versus de beginwaarde met 128 (105 tot 140) ml over 24 weken. Dat verschil is dus klinisch relevant. Voor de dosis van 2 x 200 µg is de verbetering van 99 (77 tot 105) ml daarentegen klinisch niet relevant. Twee belangrijke elementen hierbij. Ten eerste is de vermindering van de ESW in de placebogroep aanzienlijk gedaald over 24 weken (ongeveer -70 ml volgens de grafiek), terwijl dit bij COPD-patiënten ongeveer 60 ml per jaar bedraagt. Ten tweede: na een snelle verbetering daalt in de acilidiniumgroep de ESW opnieuw geleidelijk over 24 weken. Een vergelijking op langere termijn is dus noodzakelijk.

Deze studie spitst zich vooral toe op spirometrische eindpunten. In de praktijk zijn de klinische eindpunten veel belangrijker. De auteurs vermelden wel de resultaten over COPD-exacerbaties zonder deze evenwel duidelijk als eindpunt op te nemen. Voor matige tot ernstige exacerbaties is er geen verschil versus placebo. Voor hospitalisaties (=ernstige exacerbaties) is er evenmin eeb verschil. Het nut van acilidinium versus placebo op het vlak van klinisch relevante eindpunten is dus nog niet aangetoond.

## Andere studies

Er zijn zeer weinig publicaties beschikbaar over acilidinium. In een fase-IIa, cross-over studie gedurende 3 x 2 weken, was bij 30 patiënten de ESW over 24 u op dag 1 en dag 15 beter met acilidinium 400 µg tweemaal per dag dan met placebo: de evolutie van de ESW bleef ongeveer stabiel in de placebogroep en was in de acilidiniumgroep verbeterd met gemiddeld 221 (136 tot 306) ml op dag 15<sup>3</sup>. In deze studie was tiotropium het actieve vergelijkingsproduct. Op dag 1 had tiotropium minder effect op de ESW dan acilidinium ( $p < 0,05$ ) en op dag 5 was er tussen beide behandelingen geen verschil meer.

In een fase-III studie (ACCORD COPD I) kregen 561 patiënten met COPD en een ESW  $\geq 30\%$  maar  $< 80\%$  van de voorspelde waarde, acilidinium aan doses van 2 x 200 µg en 2 x 400 µg per dag<sup>4</sup>. Na 12 weken behandeling was de ESW in beide groepen statistisch significant beter dan placebo, maar het verschil was alleen klinisch relevant voor de dosis van 2 x 400 µg. Het maximale bronchodilaterende effect met acilidinium werd bereikt vanaf de eerste dosis. Met de dosis 2 x 400 µg stelde men een klinisch relevante verbetering vast van de TDI-score, maar niet van de score op de SGRQ. Het is niet mogelijk om conclusies te trekken over de incidentie van exacerbaties.

De 2 ACCLAIM-studies met ongeveer dezelfde auteurs als de hier besproken studie, groepeeren 843 en 804 patiënten die gedurende 1 jaar behandeld worden met acilidinium 200 µg 1 maal per dag of placebo<sup>5</sup>. De evolutie van de ESW en de SGRQ-score verbeterde niet in vergelijking met placebo; in één van de 2 studies vertraagde acilidinium 200 µg de tijd tot de eerste exacerbatie (onafgezien van de ernst), maar in de andere studie was dat niet het geval.

## Ongewenste effecten

De gegevens in bovenvermelde studies volstaan niet om de ongewenste effecten van acilidinium in de praktijk correct in te schatten. De hier besproken ATTAIN-studie excludeerde de patiënten met een contra-indicatie voor anticholinergica. De Samenvatting van de Productkenmerken vermeldt volgende ongewenste effecten die optreden bij  $> 1\%$  van de patiënten en vaker voorkomen bij acilidinium dan bij placebo: hoofdpijn, rhinofaryngitis, hoest, diarree, sinusitis, rhinitis, tandpijn, vallen, braken.

## Besluit van Minerva

Voor de behandeling van COPD heeft acilidinium alleen een bewezen effect op spirometrische eindpunten, op korte termijn en alleen voor de hogere doses (2 x 400 µg per dag). Het nut van acilidinium voor de preventie van matige tot ernstige exacerbaties (die hospitalisatie vereisen) is niet aangetoond.

## Voor de praktijk

Bij COPD met een ESW  $< 80\%$  van de voorspelde waarde raden de richtlijnen aan om langwerkende bronchodilatoren toe te dienen<sup>1,2</sup>. Minerva besprak in 2008<sup>7</sup> een systematische review<sup>6</sup> die geen verschil kon aantonen tussen tiotropium, langwerkende bèta-2-mimetica en inhalatiecorticosteroiden. De bewezen winst beperkt zich tot symptomatische patiënten (dyspnoe, frequente exacerbaties) met een ESW van minstens  $< 60\%$  (meestal  $< 50\%$ ). Een netwerk meta-analyse bevestigde nadien deze conclusies<sup>8,9</sup>. De beschikbare gegevens vormen geen aanleiding om deze aanbevelingen te veranderen.