

Folia Pharmacotherapeutica maart 2024

Moeten we bij COPD de voorkeur geven aan de combinatie LABA + LAMA of aan de combinatie ICS + LABA ?

Bij COPD is het op basis van de huidige gegevens nog steeds **niet** mogelijk om een **duidelijke keuze te maken tussen een behandeling met de combinatie LABA + LAMA of de combinatie ICS + LABA**. GOLD 2024 geeft geen plaats meer aan de combinatie ICS + LABA. Nochtans tonen een *Cochrane Review* en een cohortstudie in JAMA geen eenduidige resultaten, waardoor we **niet kunnen concluderen dat de combinatie LABA + LAMA werkzamer is** in termen van symptoomverlichting of vermindering van het aantal exacerbaties dan de combinatie ICS + LABA. De combinatie **ICS + LABA** veroorzaakt dan weer **frequentier pneumonie**, zonder dat de mortaliteit was verhoogd.

Inleiding

De medicamenteuze behandeling van chronisch obstructief longlijden (COPD) omvat:

- Bronchodilatoren
 - Bèta₂-mimetica (SABA: short-acting beta-agonists en LABA: long-acting beta agonists)
 - Anticholinergica (SAMA: short-acting muscarinic antagonists en LAMA: long-acting muscarinic antagonists)
- Inhalaticorticosteroïden (ICS)

Volgens de richtlijnen¹⁻⁴ bestaat de eerste stap van de behandeling uit een bronchodilator.

Wat is de aanbevolen aanpak als een bronchodilator niet volstaat om de symptomen te verlichten en/of als exacerbaties optreden? Toevoeging van een andere bronchodilator (combinatie LABA + LAMA) of van een ICS (combinatie ICS + LABA)?

In dit artikel bespreken we de resultaten van twee publicaties uit 2023 waarin beide combinaties met elkaar vergeleken worden: een *Cochrane Review*⁵ (update van een *Cochrane Review* besproken in de Folia van 2018 over de behandeling van stabiele COPD), en een cohortstudie die verschenen is in *JAMA*⁶.

Cochrane Review

Protocol

In de update van 2023 werden 8 studies toegevoegd (totaal 19 studies, 2 niet-gesponsorde studies). De meeste studies waren dubbelblinde RCT's, met uitzondering van 2 open studies. In het totaal werden er 22 354 patiënten met stabiele COPD geïnccludeerd. De deelnemers waren overwegend mannen (70%), met een gemiddelde leeftijd van 64 jaar en met een ESW (éénsecondewaarde) van 51% van de voorspelde waarde. In 13 studies werden patiënten met matige tot ernstige COPD zonder recente exacerbaties geïnccludeerd. In 4 studies werden alleen patiënten geïnccludeerd die kort daarvoor een exacerbatie hadden doorgemaakt, wat neerkomt op 65% van het totale aantal deelnemers. Een behandeling met de combinatie LABA + LAMA of met de combinatie ICS + LABA werd geëvalueerd gedurende een periode van 6 tot 52 weken.

Resultaten

In tegenstelling tot de Cochrane uit 2017, toont de update van 2023 geen voordeel van de combinatie LABA + LAMA ten opzichte van de combinatie ICS + LABA in termen van exacerbaties of levenskwaliteit.

In de review van 2023 zijn de resultaten als volgt:

- Voor de **primaire eindpunten "exacerbaties", "levenskwaliteit" en "ernstige bijwerkingen"** was er **geen verschil** tussen de twee combinaties. De **"ESW" verbeterde meer met LABA + LAMA** dan met ICS + LABA.



- ≥ 1 exacerbatie: OR 0,91 (95%-BI van 0,78 tot 1,06), matige graad van zekerheid (heterogeniteit).
- Levenskwaliteit (SGRQ-score): MD -0,57 (95%-BI van -1,36 tot 0,21), matige graad van zekerheid (heterogeniteit).
- Ernstige bijwerkingen: OR 1,02 (95%-BI van 0,91 tot 1,15), hoge graad van zekerheid.
- ESW: MD 0,07 (95%-BI van 0,05 tot 0,08), matige graad van zekerheid (heterogeniteit).

- De andere resultaten waren **secundaire eindpunten**. Er werd **geen verschil** gezien in optreden van een **klinisch relevante verbetering van de levenskwaliteit** (gedefinieerd als een verschil van ≥ 4 punten in de SGRQ-score).
- **Pneumonie** trad frequenter op bij de patiënten die **ICS + LABA** kregen (5% versus 3% onder LABA+LAMA, NNH=50). De **globale mortaliteit** was dan weer iets **hoger met LABA + LAMA** (1,4% versus 1% onder ICS + LABA, NNH=250).



- Pneumonie: 5% met ICS + LABA versus 3% met LABA + LAMA. OR 0,61 (95%-BI van 0,52 tot 0,72), hoge graad van zekerheid.
- Globale mortaliteit: 1% met ICS + LABA versus 1,4 % met LABA + LAMA. OR 1,35 (95%-BI van 1,05 tot 1,75), matige graad van zekerheid (laag aantal events).
- Klinisch relevante verbetering van de levenskwaliteit (verschil van ≥ 4 punten op de SGRQ-score): OR 1,06 (95%-BI van 0,90 tot 1,25), matige graad van zekerheid.

Beperkingen

- Volgens de auteurs van de *Cochrane Review* is de betrouwbaarheid van deze resultaten matig tot hoog. Het risico op bias is over het algemeen laag, behalve wat de belangenconflicten betreft (17 van de 19 studies zijn gesponsord).
- Er konden geen vooraf gespecificeerde subgroepanalyses uitgevoerd worden volgens de ernst van de COPD omdat er in de verschillende studies onvoldoende gegevens beschikbaar waren over de deelnemers.
- In geen enkele studie werd het risico op ziekenhuisopname wegens exacerbatie geëvalueerd.
- De studies varieerden met betrekking tot de exclusie van patiënten met astma of met eosinofilie. Aangezien deze patiëntengroepen vaker baat hebben bij een behandeling met ICS, kunnen de resultaten vertekend zijn in het voordeel van ICS.
- Wat de hogere mortaliteit onder LABA + LAMA betreft, wijzen de auteurs erop dat het aantal events laag was. Het betreft een secundair eindpunt dat verder onderzoek vereist. Voor zover ons bekend is, is dit de enige studie waarin een hogere mortaliteit onder LABA + LAMA dan onder ICS + LABA aangetoond werd.⁵

Cohortstudie (JAMA)

Protocol

De studie die in de *JAMA* gepubliceerd werd, is een propensity score matched cohortstudie, gebaseerd op de gegevens van een Amerikaanse verzekeringsmaatschappij. Er werden 137 833 patiënten met een diagnose van COPD geïncludeerd (gemiddelde leeftijd 70 jaar, minimaal 40 jaar bij inclusie, 50,4% vrouwen). Patiënten met een diagnose van astma of patiënten die een tritherapie kregen met ICS + LABA + LAMA werden uitgesloten. Ze waren sinds minstens een jaar geregistreerd in de gegevensbank en werden in de studie opgenomen zodra ze een eerste keer een LABA + LAMA of een ICS + LABA voorgeschreven kregen. Voor de analyse werden 30 216 patiëntenparen gebruikt. Er werd gecorrigeerd voor tal van versturende variabelen.

Resultaten

Er waren twee primaire eindpunten.

- Het eerste primair eindpunt was het optreden van een **eerste matige tot ernstige exacerbatie**. Een

matige exacerbatie werd in de studie gedefinieerd als een exacerbatie waarvoor de patiënt gedurende 5 tot 14 dagen orale corticosteroïden moest gebruiken. Een ernstige exacerbatie werd gedefinieerd als een exacerbatie die een ziekenhuisopname vereist.

- Het tweede primair eindpunt was het optreden van een **pneumonie die een ziekenhuisopname vereist**.

Voor beide eindpunten waren de **resultaten in het voordeel van de combinatie LABA + LAMA**: -8% voor matige tot ernstige exacerbaties en -20% voor ziekenhuisopnames wegens pneumonie ten opzichte van ICS + LABA.



- Matige tot ernstige exacerbatie: - 8%, HR 0,92 (95%-BI van 0,89 tot 0,96). Absolute reductie met 43 events per 1000 persoonsjaren.
- Ziekenhuisopname wegens pneumonie: -20%, HR 0,80 (95%-BI van 0,75 tot 0,86). Absolute reductie met 21,9 events per 1000 persoonsjaren.

De resultaten op het eindpunt exacerbaties waren niet langer statistisch significant bij analyse van vooraf gespecificeerde subgroepen, zoals het GOLD-stadium, antecedenten van exacerbatie of eosinofilie.

Beperkingen

Naast het feit dat het om een observationele studie gaat, vertoont de studie volgens de auteurs nog andere beperkingen.

- De duur van de follow-up was kort: tot het optreden van het eindpunt maximaal een jaar.
- De analyses gebeurden op basis van het afleveren van de specialiteiten op medisch voorschrift. Dat betekent niet noodzakelijk dat het geneesmiddel werd toegediend en dat de toediening correct gebeurde.
- De patiënten die de combinatie ICS + LABA kregen, vertoonden over het algemeen een ernstigere COPD en hadden een beperktere toegang tot zorg dan de patiënten die de combinatie LABA + LAMA kregen. Dat kan aan de oorzaak liggen van het hogere aantal ongunstige events in de groep ICS + LABA. De auteurs sluiten residuele confounding niet uit.⁶

Commentaar van het BCFI

- Het blijft bij COPD-patiënten moeilijk om te kiezen tussen behandeling met de combinatie LABA + LAMA versus de combinatie ICS + LABA.
- GOLD 2024 geeft geen plaats meer aan de combinatie ICS + LABA. Nochtans tonen de recentste, in dit artikel besproken studies niet eenduidig dat de combinatie LABA + LAMA werkzaam is dan de combinatie ICS + LABA in termen van symptoomverlichting of vermindering van het aantal exacerbaties.
- De studies bevestigen wel het hogere risico op pneumonie met de combinatie ICS + LABA, zonder toename van het aantal sterfgevallen.
- De *Cochrane Review* toont voor het eerst een hogere globale mortaliteit met LABA + LAMA. De doodsoorzaken worden niet vermeld. Gezien het gering aantal events moeten deze resultaten voorzichtig geïnterpreteerd worden. Aangezien het over de globale mortaliteit gaat, zou aanvullend onderzoek hierover nuttig zijn.

Lijst van vaste combinaties LABA+LAMA / ICS+LABA met COPD als indicatie in de SKP

LABA + LAMA

Zie ook Repertorium

- Aclidinium + formoterol: Duaklir®
- Glycopyrronium + indacaterol: Ultibro®
- Tiotropium + olodaterol: Spiolto®, Yanimo®
- Umeclidinium + vilanterol: Anoro®

ICS + LABA

Zie ook Repertorium

- Formoterol + budesonide: Symbicort®, Airbufo®, Bufomix®
- Formoterol + beclometason: Inuvair®
- Salmeterol + fluticason: Seretide Diskus®, Airflusal®, Flutisamix®
- Vilanterol + fluticason: Relvar®

Bronnen

1 <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>

2 <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/7/treatment-algorithm>

3 <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/copd#volledige-tekst-medicamenteuze-behandeling-copd>

4 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115/chapter/Recommendations#managing-stable-copd>

5 Fukuda N, Horita N, Kaneko A, Goto A, Kaneko T, Ota E, Kew KM. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 6. Art. No.: CD012066. DOI: 10.1002/14651858.CD012066.pub3. Accessed 19 January 2024.

6 Feldman WB, Avorn J, Kesselheim AS, Gagne JJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations and Pneumonia Hospitalizations Among New Users of Combination Maintenance Inhalers. *JAMA Intern Med.* 2023;183(7):685–695. doi:10.1001/jamainternmed.2023.1245

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.