

Belgian Pneumology Day 2020 – session Breaking News in Respiratory Diseases

Step-up or step-down in COPD: overview

Naar de uiteenzetting van prof. Guy Brusselle (UGent)

Tijdens deze virtuele editie van het eindejaarscongres van de *Belgian Respiratory Society* besprak prof. Guy Brusselle de voorwaarden voor step-up van de inhalatietherapie voor chronische obstructieve longziekte (COPD), maar ook die voor het weglaten van inhalatiecorticosteroiden.

Inleiding: GOLD

In de versies van 2015 en 2017 van de *Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) werden COPD-patiënten ingedeeld in vier groepen – GOLD A, B, C en D – volgens een beoordeling van de longfunctie, de symptomen en de risico's op exacerbatie. Er werden voor elke groep ook farmacologische behandelingen in de eerste en de tweede lijn voorgesteld. Voorschrijven van een tritherapie (TT) – een combinatie van een langwerkend β_2 -mimeticum (LABA), een langwerkend anticholinergicum (LAMA) en een inhalatiecorticosteroïde (ICS) – werd enkel aanbevolen voor patiënten in groep D (1).

Omdat COPD een chronische, traag evoluerende en niet volledig reversibele aandoening is, krijgen de meeste patiënten na verloop van tijd een tritherapie, en dit ongeacht hun GOLD A/B/C/D-stadium. Zo toonden Guy Brusselle et al. in een historische observationele cohortstudie, uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk (waarin bijna 12.000 'zuivere' COPD-patiënten werden gevolgd), aan dat 32% van de patiënten een TT kreeg tijdens de observatieperiode. In die groep evolueerde respectievelijk 19, 28, 37 en 46% van de patiënten die waren



Guy Brusselle

ondergebracht in de categorie GOLD A, B, C en D na de diagnose naar een TT. Voor 25% van alle patiënten die een TT kregen voorgeschreven, gebeurde dat in het jaar dat volgde op de diagnose, ongeacht de GOLD-classificatie (1).

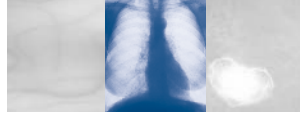
Dat is waarschijnlijk een van de redenen waarom in de GOLD-aanbevelingen van 2019-2020 die A/B/C/D-classificatie niet meer wordt gehanteerd, maar wordt gefocust op dyspneu (ex-groep B) en exacerbaties (ex-groep D), met alweer de mogelijkheid om langwerkende luchtwegverwijders te

combineren en ze toe te voegen aan een ICS in geval van exacerbaties, maar ook om een stap terug te zetten (zie verder).

Momenteel beschikken we over vier vaste combinaties die in één inhalator de twee types langwerkende luchtwegverwijders en een ICS combineren. Het inhalatiecorticosteroïd (ICS) verschilt naargelang de combinatie. Afhankelijk van de dosis van het ICS is ze geïndiceerd voor COPD of voor niet-gecontroleerde astma. Het doel is maximale doeltreffendheid te verkrijgen en tegelijk het risico op pneumonie te beperken. Dat risico is groter bij COPD-patiënten, onder andere wegens de gevorderde leeftijd en antecedenten van roken van de patiënten.

Step-up: clinical evidence

In tal van meta-analyses en systematische reviews werden tritherapieën vergeleken met tweevoudige combinatietherapieën van ICS/LABA. Een voorbeeld daarvan is de meta-analyse door Calzetta L et al. (n = 15.519 patiënten), waaruit blijkt dat het gebruik van triple inhalatietherapie gepaard gaat met een winst in FEV1 van ongeveer 100ml (2) evenals met een afname (van 22-25%) van de exacerbaties.



PNEUMOLOGIE

De IMPACT-studie was met 10.355 ingesloten COPD-patiënten een van de grootste studies waarin *single inhaler triple therapy* (SITT) werd beoordeeld (3). Met de SITT nam het optreden van (matige-ernstige) exacerbaties sterker af dan met de twee dubbele combinaties (ICS/LABA en LAMA/LABA; jaarlijks aantal COPD-exacerbaties per patiënt: 0,91 vs. 1,07 en 1,21; $p < 0,001$) en werd de tijd tot de eerste exacerbatie significant verlengd. Wat opmerkelijk is: dankzij de SITT-trithérapie daalde bij die patiënten de mortaliteit met 42% vs. LAMA/LABA ($p = 0,01$) (n.v.d.r.: maar dat gebeurde ook met de combinatie ICS/LABA vs. LAMA/LABA: -39%; $p = 0,01$).

In 2015 had Guy Brusselle al duidelijk aangetoond dat het effect op de exacerbaties bij COPD-patiënten door toevoeging van een ICS niet enkel afhangt van het aantal doorgemaakte exacerbaties, maar ook van de bloedwaarde voor eosinofielen. De prijs die moet worden betaald voor dat voordeel is het risico op pneumonie (dat afhangt van de gebruikte doses ICS; eosinopenie – dit is een verlaagd aantal eosinofielen in het bloed - vormt een andere risicofactor voor pneumonie met ICS en is bovendien een voorspellende factor van een minder goede respons op ICS bij COPD) (4). Dat is precies wat naar voren kwam in de IMPACT-studie. Bij patiënten die met LAMA/LABA werden behandeld, bleek het aantal exacerbaties proportioneel toe te nemen met de bloedeosinofilie, terwijl de impact van behandelingen die een ICS bevatten op de daling van het aantal matige en ernstige exacerbaties proportioneel toenam met het aantal eosinofielen in het bloed, in vergelijking met een combinatie van twee luchtwegverwijders (5). In hun meta-analyse (6) toonden Cazzola M et al. aan dat de trithérapie het risico op exacerbatie deden dalen (RR: 0,70) in vergelijking met de combinatie LABA/LAMA.

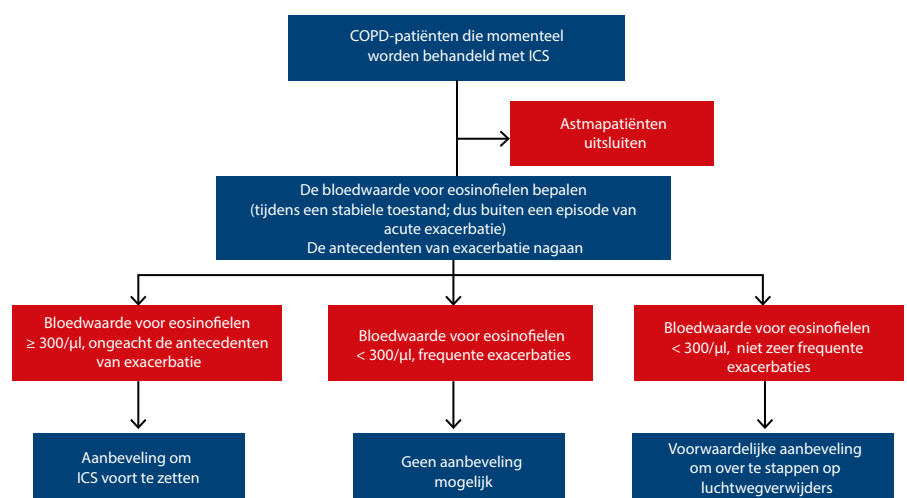
Het beschermende effect van de trithérapie tegen het risico op exacerbatie was groter bij patiënten met een bloedwaarde voor eosinofielen ≥ 300 cellen per μl (RR: 0,57). Daaruit leidde ze af dat patiënten die worden behandeld met een enkelvoudige langwerkende luchtwegverwijder of met een combinatie LABA/LAMA en die nog exacerbaties en een bloedwaarde voor eosinofielen ≥ 300 cellen per μl hebben, gebaat kunnen zijn bij een combinatie ICS/LABA/LAMA.

Step-down: ERS guideline 2020

Aangezien ICS's vaak worden gebruikt bij patiënten die er geen vaststaand voordeel uit halen, vond de ERS het noodzakelijk om een gepersonaliseerde aanpak van het gebruik van ICS toe te passen en te overwegen om ICS weg te laten bij patiënten zonder duidelijke indicatie (7). Er werden drie situaties onderscheiden: 1) patiënten met een bloedwaarde voor eosinofilie ≥ 300 cellen/ μl : de behandeling met ICS niet weglaten, ongeacht het aantal exacerbaties; 2) patiënten met een

bloedwaarde voor eosinofilie < 300 cellen/ μl : indien minder dan 2 exacerbaties per jaar en geen ziekenhuisopname: (voorwaardelijke) aanbeveling van weglating van ICS, en 3) indien meer dan 2 exacerbaties per jaar of 1 ziekenhuisopname: er kan geen enkele degelijke aanbeveling worden gedaan, want de gegevens zijn beperkt (deze patiënten waren niet voldoende vertegenwoordigd in de studies). De beslissing moet voor elk geval afzonderlijk worden genomen, met individueel afwegen van de voordelen en risico's. De ERS is van daaruit vertrokken om een beslissingsalgoritme op te stellen (Figuur 1), met als eerste stap uitsluiting van astmapatiënten (deze guidelines zijn dus niet van toepassing op patiënten met ACOS) en als tweede stap de bepaling van de bloedwaarde voor eosinofielen en het nagaan van de antecedenten van exacerbatie. In de SMART-studie (8) leidde de toediening van salmeterol als monotherapie – dus zonder ICS – bij patiënten met astma tot meer (exacerbaties en) sterfgevallen. Daarom werden patiënten met astma terecht

Figuur 1: Algoritme van de ERS over de afbouw van inhalatiecorticosteroïden bij COPD-patiënten.



- Frequentie exacerbaties: ≥ 2 matige exacerbaties of 1 ernstige exacerbatie per jaar
- De antecedenten van exacerbaties vóór behandeling met ICS onderzoeken
- De bijwerkingen van ICS en het risico op pneumonie beoordelen
- Rekening houden met de voorkeuren van de patiënt

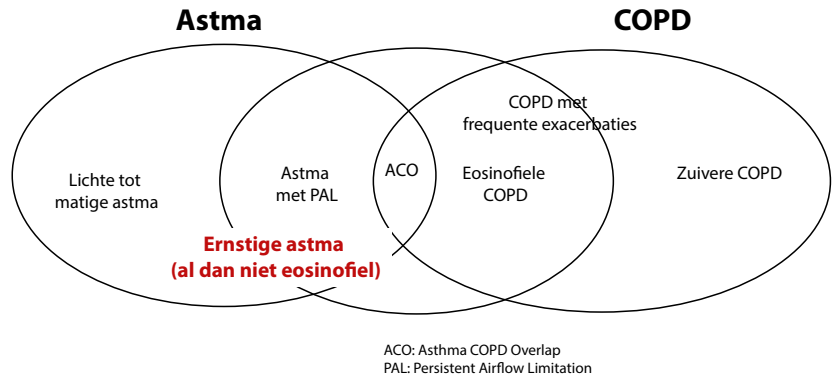
systematisch uitgesloten van de studies waarin LAMA/LABA-combinaties werden onderzocht. Het is belangrijk om die uitsluiting in gedachten te houden bij het bekijken van de resultaten van de ETHOS-studie bij patiënten met matig tot (zeer) ernstig COPD (n = 8.588) (9). Daarin liet de SITT-tritherapie niet alleen een afname van de matige tot ernstige exacerbaties zien (gecumuleerde incidentie van 1,07-1,08 naargelang de dosis budesonide vs. 1,24 voor ICS/LABA en 1,42 voor LAMA/LABA), maar ook een opmerkelijke daling van de mortaliteit (HR TT 320µg BUD vs. LAMA/LABA: 0,54).

Treatable traits

Eosinofiele ontsteking van de luchtwegen is opgenomen in de pulmonale 'treatable traits' (behandelbare factoren) voor chronische longziekten (10). Ze voorspellen de respons op ICS, maar niet op biologische behandelingen.

Hoewel is aangetoond dat toediening van mepolizumab leidt tot een daling van 50% van de exacerbaties bij adolescenten en volwassenen met astma die werden behandeld met hoge doses ICS/LABA, een bloedwaarde voor eosinofielen > 300/µl hadden en het afgelopen jaar minstens 2 exacerbaties hadden gehad (MENZA-studie: 11), zorgde het middel slechts voor een daling van 15% van het aantal exacerbaties in een vergelijkbare populatie van COPD-patiënten (METREO-studie: 12). Ook had mepolizumab een significante impact op de levenskwaliteit van astmapatiënten (delta SGRQ: 9 in vergelijking met placebo; en delta SGRQ: 16 in vergelijking met het begin van de studie), maar niet op die van COPD-patiënten (delta SGRQ: 0 tot 3). Er werden vergelijkbare resultaten waargenomen met benralizumab, dat ervoor bekend staat een totale depletie van eosinofielen in het bloed en de weefsels te veroorzaken: bij ernstig eosinofiel astma

Figuur 2:
Het spectrum van astma en van COPD.



Bron: prof. Guy Brusselle

veroorzaakte benralizumab een afname van de ernstige exacerbaties met 50%; daarentegen, bij patiënten met eosinofiel COPD had benralizumab geen enkel effect op de exacerbatiefrequentie (SIROCCO-studie: 13; en TERRANOVA-studie: 14). De conclusie is duidelijk: biologicals voorschrijven aan COPD-patiënten met een eosinofiele ontsteking is nutteloos en duur.

Een correcte klinische diagnose (astma vs. COPD) blijkt dus fundamenteel en prioritaair te zijn. Astma en COPD zijn twee heterogene aandoeningen. Ze moeten bijgevolg worden gekarakteriseerd (fenotype) om de 'treatable traits' te identificeren.

Conclusies

Figuur 2 is met opzet schematisch voorgesteld en laat goed de omvang van het spectrum van astma en van COPD en hun verwevenheid zien: lichte tot matige astma, (ernstige astma), astma met aanhoudende beperkte luchtstroom ('asthma with PAL'; reeds lang bestaande astma die begonnen is in de kindertijd, zeer goed reversibel is, maar ook een vastliggende component heeft), het astma-COPD-overlapsyndroom (ACOS), COPD met een eosinofiele ontsteking, (COPD met frequente exacerbaties), en aan

het andere uiteinde zuivere COPD. We merken op dat enkel die laatste categorie niet in aanmerking komt voor een behandeling met ICS. De behandeling gebeurt dan met luchtwegverwijders (LAMA, LABA/LAMA). Alleen ernstige eosinofiele astma heeft baat bij een behandeling met anti-IL5(R). We herinneren eraan dat blijven roken de doeltreffendheid van zowel ICS als van biologicals vermindert.

Praktisch...

Een COPD-patiënt die wordt behandeld met LABA/LAMA en een exacerbatie krijgt waarvoor een oraal CS nodig is, zal baat hebben bij een tritherapie. Als zijn bloedeosinofilie echter < 150/µl is en hij geen exacerbaties heeft, of exacerbaties waarvoor een antibioticabehandeling volstaat, kan hij doorgaan met een combinatie van twee luchtwegverwijders (op voorwaarde dat hij zuivere COPD heeft); als er ook maar enigszins sprake is van een astmacomponent, is toevoeging van een ICS gerechtvaardigd.

Referenties

1. Brusselle G, et al. Int J COPD 2015;10:2207-17.
2. Calzetta L, et al. Chest 2019;155:758-70.
3. Lipson DA, et al. N Engl J Med 2018;378:1671-80.
4. Brusselle G, et al. Lancet RM 2015;3:416-7.
5. Pascoe S, et al. Lancet RM 2019;7:746-56.
6. Cazzola M, et al. ERJ 2018 DOI: 10.1183/13993003.01586-2018
7. Chalmers JD, ..., Janssens W, et al. ERJ 2020
8. Nelson H, et al. Chest 2006;129:15-26.
9. Rabe K, et al. New Engl J Med 2020;383:35-48.
10. Agustí A, ..., Brusselle G, et al. ERJ 2016;47:410-9.
11. Ortega H, ..., Brusselle G, et al. New Engl J Med 2014;371:1198-207.
12. Pavord I, et al. New Engl J Med 2017;377:1613-29.
13. Bleecker E, et al. Lancet 2016;388:2115-27.
14. Criner G, et al. New Engl J Med 2019;381:1023-34.