

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2015-02-01-D-155 Acridiniumbromid/  
Formoterol**

Stand: 29.04.2015

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Acclidiniumbromid und Formoterol in fixer Kombination zur Behandlung der COPD

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht-medikamentöse Maßnahmen:

Stufe I: - Vermeidung von Risikofaktoren (insbesondere Tabakrauch)  
- Schutzimpfungsmaßnahmen (z.B. Influenza und Pneumokokken)

Stufe II, III: - + rehabilitative Maßnahmen

Stufe IV: - + ergänzende Maßnahmen (z.B. Sauerstoff-Therapie; chirurgischer Eingriff)

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

• DMP COPD 2009

• Beschluss vom 21. März 2013 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Acclidiniumbromid:

Ein Zusatznutzen gegenüber langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder Tiotropiumbromid (Patienten ab Therapiestufe II) bzw. zusätzlich inhalativen Corticosteroiden (Patienten der Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen) ist nicht belegt.

• Nutzenbewertung Tiotropiumbromid: Abschlussbericht Tiotropiumbromid bei COPD vom 26. Juni 2012 (A05-18):

Nutzen von Tiotropium vs. Placebo:

- Gesamtmortalität: Hinweis auf einen Nutzen bei Patienten, die das Rauchen eingestellt haben.

- COPD-Symptome: Hinweis auf einen Nutzen.

- Exazerbationen (Häufigkeit, Krankenhausaufenthalt): Beleg für einen Nutzen.

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Beleg für einen Nutzen.

- Fähigkeit zur Ausübung alltagspraktischer Aktivitäten: Anhaltspunkt für einen Nutzen.

- Körperliche Belastbarkeit, COPD-assoziierte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, COPD-bedingte Letalität und unerwünschte Arzneimittelwirkungen: kein Beleg für Nutzen/Schaden.

Nutzen von Tiotropium+LABA vs. LABA: kein Beleg für einen Nutzen/Schaden.

Tiotropium+Salmeterol+Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason: kein Beleg für Nutzen/Schaden.

Tiotropium vs. LABA:

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Acclidiniumbromid und Formoterol in fixer Kombination zur Behandlung der COPD

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

	<ul style="list-style-type: none"><li>- Exazerbationen (Häufigkeit, Krankenhausaufenthalt): Beleg für einen Nutzen.</li><li>- COPD-Symptome: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen gegenüber Indacaterol.</li><li>- Gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Anhaltspunkt für geringeren Nutzen ggü. Indacaterol. Tiotropium vs. Ipratropium</li><li>- Häufigkeit von Exazerbationen: Beleg für einen Nutzen gegenüber Ipratropium.</li><li>- COPD-Symptome: Hinweis auf einen Nutzen gegenüber Ipratropium.</li><li>Tiotropium vs. Salmeterol+Fluticason: kein Beleg für einen Nutzen oder geringeren Schaden.</li></ul>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>siehe systematische Literaturrecherche</i>
[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	Nicht angezeigt

Stand: 17. Dezember 2013

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Acridiniumbromid und Formoterol in fixer Kombination Duaklir® Genuair®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung/Zulassungsantrag: Zur Zulassung eingereichte Indikation: „Duaklir Genuair is indicated as a maintenance bronchodilator treatment for airflow obstruction and relief of symptoms in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).“ Vorläufige deutsche Übersetzung: „Duaklir® Genuair® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie und die Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.“
<b>Bronchodilatoren:</b>	
SABA: Selektive Beta2-Adrenozeptor-Agonisten, kurzwirksame	
Salbutamol R03AC02 generisch	Symptomatische Behandlung von Erkrankungen mit reversibler Obstruktion der Atemwege wie z. B. Asthma bronchiale oder chronisch obstruktive bronchiale Erkrankung (COPD) mit reversibler Komponente. Verhütung von durch Anstrengung oder Allergenkontakt verursachte Asthmaanfälle. Hinweis: Eine längerfristige Behandlung soll symptomorientiert und nur in Verbindung mit einer entzündungshemmenden Dauertherapie erfolgen. (Salbulair®, September 2012)
Salbutamol, oral R3A2 SALBUBRONCH® Elixier Tropfen (Lösung) zum Einnehmen 1 mg/ml	Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen, die mit einer Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur einhergehen (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z.B. bei Asthma bronchiale, chronischer Bronchitis und Blählunge (Lungenemphysem). Hinweis: SALBUBRONCH Elixier ist nur für Patienten, die nicht symptomorientiert mit inhalativen $\beta_2$ -Sympathomimetika behandelt werden können, geeignet. Eine Behandlung mit SALBUBRONCH Elixier sollte in Ergänzung zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie mit Glukokortikoiden oder anderen entzündungshemmend wirkenden Substanzen erfolgen. (Mai 2009)
Terbutalin R03AC03 generisch	Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z. B. Asthma bronchiale, chronische Bronchitis und Blählunge (Lungenemphysem). (Aerodur®, Juni 2013)

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
Terbutalin, i.v. R03CC03 Bricanyl® 0,5mg Injektionslösung	Zur Akutbehandlung von Atemnotzuständen (Status asthmaticus, schwere bronchospastische Anfälle) infolge reversibler Verengung der Atemwege bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, wenn die Gabe von kurz wirksamen Beta-2-Sympathomimetika zur Inhalation nicht möglich ist. (Oktober 2013)
Terbutalin, oral R03CC03 generisch	Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z. B. Asthma bronchiale, chronische Bronchitis und Blählung (Lungenemphysem). Hinweis: Bricanyl-Duriles ist für Patienten, die nicht symptomorientiert mit inhalativen Beta-2-Sympathomimetika behandelt werden können, geeignet. Eine Behandlung mit Bricanyl-Duriles sollte in Ergänzung zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie mit Kortikoiden oder anderen entzündungshemmend wirkenden Substanzen erfolgen. (Bricanyl-Duriles, Oktober 2013)
Fenoterol R03AC04 Berotec®	- Symptomatische Behandlung von Asthma bronchiale allergischer und nichtallergischer Ursache und/oder anderen Erkrankungen, die mit einer reversiblen Obstruktion der Atemwege einhergehen, z.B. chronisch obstruktive Bronchitis mit und ohne Lungenemphysem. Hinweis: Sofern eine Dauerbehandlung erforderlich ist, soll stets eine begleitende antiinflammatorische Therapie erfolgen. (Berotec®, November 2012)
Tulobuterol, oral R03CC11	Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen, die mit einer Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur einhergehen (obstruktive Atemwegserkrankungen). (Brelomax® Sirup – <b>Außer Vertrieb</b> , April 2008)
Reproterol, i.v. R03CC14 Bronchospasmin®	Zur kurzfristigen Behandlung des schweren bronchospastischen Anfalls und des Status asthmaticus. (Bronchospasmin®, Dezember 2009)
LABA: Selektive Beta2-Adrenozeptor-Agonisten, langwirksame	
Salmeterol R03AC12 generisch	Zur Langzeitbehandlung von Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z. B. Asthma bronchiale (anfallsweise auftretende Atemnot durch Atemwegsverkrampfung, insbesondere nächtliches Asthma), chronische Bronchitis und Blählung (Lungenemphysem). (Serevent®, Januar 2013)
Formoterol	Prophylaxe und Behandlung der Bronchokonstriktion bei Patienten mit reversibler oder irreversibler COPD einschließlich chronischer

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
R03AC13 generisch	Bronchitis und Emphysem. (Foradil <sup>®</sup> P, April 2013)
Clenbuterol, oral R03AC14 Spiropent <sup>®</sup>	Symptomatische Behandlung chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen mit reversibler Atemwegsverengung, wie z.B. Asthma bronchiale oder chronisch obstruktive Bronchitis mit und ohne Emphysem. (Spiropent <sup>®</sup> , August 2012)
Indacaterol R03AC18 Onbrez <sup>®</sup>	Onbrez <sup>®</sup> Breezhaler <sup>®</sup> ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie der Atemwegsobstruktion bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. (Onbrez <sup>®</sup> , August 2013)
Bambuterol, oral R03CC12 Bambec <sup>®</sup>	Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen, die mit einer Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur einhergehen (obstruktive Atemwegserkrankungen). Hinweis: Bambec ist nur für Patienten, die nicht symptomorientiert mit inhalativen Beta-2- Sympathomimetika behandelt werden können, geeignet. (Bambec <sup>®</sup> , September 2013)
SAMA: Anticholinergika, kurzwirksame	
Ipratropiumbromid R03BB01	Ipratropiumbromid wird zur Therapie von reversiblen Bronchospasmen in Zusammenhang mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) eingesetzt. In Kombination mit inhalativen Beta2-Agonisten ist Ipratropiumbromid zur Behandlung einer reversiblen Atemwegsobstruktion bei Asthma geeignet. (Ipratropium TEVA, Juli 2013)
LAMA: Anticholinergika, langwirksame	
Tiotropiumbromid R03BB04 Spiriva <sup>®</sup>	Tiotropium ist indiziert als dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator zur Befreiung von Symptomen bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). (Spiriva <sup>®</sup> , August 2012)
Aclidiniumbromid R03BB05 Bretaris/Eklira Genuair <sup>®</sup>	Bretaris <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> / Eklira <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> wird als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet, um deren Symptome zu lindern. (FI Bretaris/Eklira Genuair <sup>®</sup> , Mai 2013)
Glycopyrroniumbromid R03BB06 Seebri <sup>®</sup> Breezhaler <sup>®</sup>	Seebri <sup>®</sup> Breezhaler <sup>®</sup> ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. FI Seebri <sup>®</sup> Breezhaler <sup>®</sup> , September 2012)
Kombinationen: Selektiver Beta2-Adrenozeptor-Agonist + Anticholinergikum	

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
Salbutamol + Ipratropiumbromid R03AK04 Ipramol® Teva	Zur Behandlung von Bronchospasmen bei Patienten, die an chronisch obstruktiver Lungenkrankheit (COPD) leiden und eine regelmäßige Behandlung mit Ipratropiumbromid und Salbutamol benötigen. (Ipramol® Teva Steri-Neb, Juni 2013)
Fenoterol + Ipratropiumbromid R03AK03 Berodual®	Berodual Respimat ist indiziert zur Vorbeugung und Behandlung von Bronchospasmen bei Asthma und chronischer obstruktiver Atemwegserkrankung (COPD). Eine begleitende entzündungshemmende Behandlung sollte stets in Betracht gezogen werden. (Berodual® Respimat®, November 2012)
Indacaterol + Glycopyrroniumbromid R03AL04 Ultibro® Breezhaler®	Ultibro Breezhaler ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. (September 2013)
Xanthine	
Theophyllin, oral R03DA04 generisch	Behandlung und Verhütung von Atemnotzuständen aufgrund von Verengung der Atemwege (Bronchokonstriktion) bei Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale oder mittel- bis schwergradiger obstruktiver Atemwegserkrankung (z. B. chronische Bronchitis und Lungenemphysem). Hinweis: Es wird empfohlen, die Dauertherapie dieser Erkrankungen mit Theophyllin in Kombination mit anderen, die Bronchien erweiternden und entzündungshemmenden Arzneimitteln, wie z. B. langwirksamen $\beta$ -Sympathomimetika und Glukocortikoiden, durchzuführen. (Bronchoretard®, Februar 2012)
Theophyllin, i.v. R03DA04 Euphylong® i.v. 200	Zur Akutbehandlung von Atemnotzuständen aufgrund von Einengung der Atemwege (Bronchokonstriktion) bei Asthma bronchiale und chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen. (November 2012)
Aminophyllin, oral R03DA05 Aminophyllin® Takeda	Behandlung und Verhütung von Atemnotzuständen aufgrund von Einengung der Atemwege (Bronchokonstriktion) bei Asthma bronchiale und chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen. Hinweis: Für die Dauertherapie bei Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale oder mittel- bis schwergradiger chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung stehen Präparate mit verzögerter Wirkstofffreisetzung zur Verfügung. In diesen Fällen wird eine Kombinationstherapie mit anderen bronchodilatativen und entzündungshemmenden Medikamenten empfohlen. (Aminophyllin® Takeda, November 2012)
Phosphodiesterase-Inhibitoren	

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
Roflumilast, oral R03DX07 Daxas <sup>®</sup>	Daxas <sup>®</sup> ist indiziert zur Dauertherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerer COPD (chronisch-obstruktive pulmonale Erkrankung, FEV1 nach Anwendung eines Bronchodilatators weniger als 50% vom Soll) und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie. (Daxas <sup>®</sup> , August 2013)
<b>Glucokortikosteroide, inhalativ</b>	
Beclometason R03BA01 Junik <sup>®</sup>	Zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z. B. bei - Asthma bronchiale - chronisch obstruktiver Bronchitis. (Junik <sup>®</sup> , Januar 2009)
Budesonid R03BA02 generisch	Zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z.B. bei: Asthma bronchiale, chronisch obstruktiver Bronchitis. (Budecort <sup>®</sup> , März 2013)
Fluticason R03BA05 Flutide <sup>®</sup>	Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Kombinationsbehandlung mit langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)). (Flutide <sup>®</sup> forte 250µg Dosireaerosol, März 2013)
<b>Glucokortikosteroide, oral</b>	
Fluocortolon H02AB03 Ultralan <sup>®</sup>	Akute Exazerbation der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung, empfohlene Therapiedauer 10 Tage. (Ultralan <sup>®</sup> , September 2011)
Methylprednisolon H02AB04 generisch	- akute Exazerbation einerCOPD, empfohlene Therapiedauer bis zu 10 Tagen (Metysolon <sup>®</sup> , Juli 2011)
Prednisolon H02AB06 generisch	- akute Exacerbation einer COPD (DS: b), empfohlene Therapiedauer bis zu 10 Tage (Decortin <sup>®</sup> H, Mai 2013)
Prednison H02AB07 generisch	- akute Exacerbation einer COPD (DS: b), empfohlene Therapiedauer bis zu 10 Tage (Decortin <sup>®</sup> , April 2013)



## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
Triamcinolon H02AB08 generisch	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD): Zur Kurzzeitbehandlung (max. 14 Tage) von Exazerbationen; (Volon <sup>®</sup> 4/8/16 mg, April 2011)
Glucokortikosteroide, parenteral	
Methylprednisolon H02A B04 Urbason <sup>®</sup> soluble 16 mg/ 32 mg	Alle Indikationen der Glukokortikoidtherapie, wenn eine sehr schnell einsetzende Wirkung oder aus besonderen Gründen – wie zum Beispiel bei Erbrechen oder Bewusstlosigkeit – eine parenterale Anwendung erforderlich ist: insbesondere bei schwerem akutem <b>Asthmaanfall</b> , Hirnödemen (nur bei computertomographisch nachgewiesener Hirndrucksymptomatik), bedingt durch Hirntumore oder intrazerebrale Metastasen, schweren allergischen Zustandsbildern (z. B. Quincke-Ödem, nach Insektenstichen), parenteraler Anfangsbehandlung akuter schwerer Hautkrankheiten (z. B. Pemphigus vulgaris, Erythrodermien), akuten Blutkrankheiten (z. B. autoimmunhämolytische Anämie, akute thrombozytopenische Purpura), akuten Leberparenchymerkrankungen (z. B. akute Alkoholhepatitis), toxischem Lungenödem auf Grund von Reizgasinhalation, Addison-Krise (Mittel der ersten Wahl: Hydrocortison). (August 2010)
Kombinationen: Selektiver Beta2-Adrenozeptor-Agonist + Glucokortikosteroid	
Salmeterol + Fluticason R03AK06	Rolenium <sup>®</sup> wird bei der symptomatischen Behandlung von Patienten mit COPD angewendet, die eine FEV1 <60% des vorhergesagten Normwerts (vor Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholt Exazerbationen aufweisen und trotz kontinuierlicher Therapie mit Bronchodilatoren an signifikanten Symptomen leiden. (Rolenium <sup>®</sup> , Juli 2013)
Formoterol + Budesonid R03AK07	Symptomatische Behandlung von Patienten mit schwerer COPD (FEV1 <50% des Normwertes) und wiederholten Exazerbationen in der Vorgeschichte, die trotz einer regelmäßigen Behandlung mit lang wirksamen Bronchodilatoren erhebliche Symptome aufweisen. (Symbicort <sup>®</sup> , Dezember 2012)
Formoterol + Beclometason R03AK07	Inuvair <sup>®</sup> ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von <b>Asthma</b> , bei der die Anwendung eines Kombinationsprodukts (von inhalativem Kortikosteroid und langwirksamem Beta-2-Agonisten) angezeigt ist: - Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und inhalativen schnellwirksamen Beta-2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind, oder - Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten in Kombination bereits ausreichend eingestellt sind. (Inuvair <sup>®</sup> , Juli 2012)
Formoterol + Fluticason	Die Fixkombination aus Fluticason-17-propionat und Formoterolfumarat-Dihydrat (flutiform) wird angewendet zur regelmäßigen

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
R03AK07	<p>Behandlung von <b>Asthma bronchiale</b> in Fällen, in denen ein Kombinationspräparat (ein inhalatives Kortikosteroid und ein langwirksamer Beta-2-Agonist) angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und bedarfsweise angewendeten, kurzwirksamen inhalativen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind.</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Patienten, die bereits mit einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten adäquat eingestellt sind. flutiform 125 Mikrogramm/5Mikrogramm pro Sprühstoß wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. (flutiform® 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Januar 2013)</li> </ul>
Sekretolytika, Sekretomotorika	
Acetylcystein, oral R05CB01 generisch	<p>Sekretolytische Therapie bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen, die mit einer Störung von Schleimbildung und -transport einhergehen. (ACC® 200mg Pulver, Juli 2012)</p>
Ambroxol, oral R05CB06 generisch	<p>Sekretolytische Therapie bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen, die mit einer Störung von Schleimbildung und -transport einhergehen. (Ambroxol AL, Juli 2009)</p>
<b>Antibiotika</b>	
Ciprofloxacin, oral J01MA02 generisch	<p>Untere Atemwegsinfektionen, verursacht durch Gram-negative Bakterien - Exazerbationen der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) (Keciflox®, März 2013)</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinfo.de, Lauer-Taxe (FAM-Text = Fertigarzneimitteltext), Leitlinien, EMA, www.HEXAL.de  
Stand: 17. Dezember 2013



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

#### **Vorgang: 2013-B-114 Aclidiniumbromid/Formoterol**

Auftrag von: Abt. AM  
bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 26. März 2014

# Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT:

## Inhalt

Indikation für die Recherche: .....	2
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: .....	2
Systematische Recherche: .....	3
IQWIG Berichte/ G-BA Beschlüsse .....	5
Cochrane Reviews .....	10
Systematische Reviews .....	32
Leitlinien .....	57
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie: .....	74
Literatur: .....	76

### Indikation für die Recherche:

bronchialerweiternde Erhaltungstherapie und die Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)

### Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s. Unterlage zur Beratung in AG:  
„Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

### **Systematische Recherche:**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Chronic obstructive pulmonary disease“ (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung) durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 05.12.2013 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **568** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden 111 Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 50 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden

## Abkürzungen

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CRQ	Chronic Respiratory Questionnaire
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
FDC	fixed-dose combination
FEV1	forced volume in the first second (Lungenfunktion)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HRQoL	disease specific health-related QoL
ICS	Inhalative Kortikosteroide
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LAAC	long-acting anticholinergic
LABA	long-acting beta2-agonists
LAMA	long-acting muscarinic antagonists
MEF	maximal expiratory flow
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
PEF	Peak Flow (engl. peak expiratory flow)
SAAC	short-acting anticholinergic
SABA	short-acting beta2-agonists
SAMA	short-acting muscarinic antagonists
SGRQ	St. George Respiratory Questionnaire
SGRQ	St George's Respiratory Questionnaire
TDI	Transition Dyspnoea Index
TRIP	Turn Research into Practice Database

## IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2009 [12]</p> <p>Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme (DMP) für Patientinnen und Patienten mit chronischen obstruktiven Atemwegserkrankungen Teil II: COPD</p> <p>Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Aktualisierung von Anlage 11 der Elften Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (11. RSA-ÄndV)</p>	<p>Medikamentöse Maßnahmen</p> <p>Bedarfstherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kurz wirksame Beta-2-Sympathomimetika (Fenoterol, Salbutamol, Terbutalin),</li> <li>• kurz wirksame Anticholinergika (Ipratropiumbromid),</li> <li>• Kombination von kurz wirksamen Beta-2-Sympathomimetika und Anticholinergika.</li> </ul> <p>In begründeten Fällen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Theophyllin (Darreichungsform mit rascher Wirkstofffreisetzung),</li> <li>• bei Schleimretention können erwogen werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inhalation von Salzlösungen,</li> <li>▪ mukoaktive Substanzen.</li> </ul> </li> </ul> <p>Dauertherapie (Falls erforderlich):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lang wirksames Anticholinergikum (Tiotropiumbromid),</li> <li>• lang wirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol).</li> </ul> <p>In begründeten Einzelfällen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Theophyllin (Darreichungsform mit verzögerter Wirkstofffreisetzung),</li> <li>• Inhalative Glukokortikosteroide (bei mittelschwerer und schwerer COPD, insbesondere wenn außerdem Zeichen eines Asthma bronchiale bestehen),</li> <li>• systemische Glukokortikosteroide.</li> </ul> <p>Bei gehäuft auftretenden Exazerbationen können mukoaktive Substanzen (Acetylcystein, Ambroxol, Carbocistein) erwogen werden.</p>
<p>IQWiG, 2014 [18]</p> <p>Systematische Leitlinienrecherche und-bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP chronisch</p>	<p>Methode: Auf Basis einer systematischen Recherche im Zeitraum 2007 bis 2013 wurden insgesamt 13 evidenzbasierte Leitlinien zur COPD eingeschlossen, bewertet und deren Empfehlungen extrahiert. Eine der eingeschlossenen COPD-Leitlinien wurde in Deutschland entwickelt.</p> <p>Die für die Fragestellung relevanten Empfehlungen wurden extrahiert und den Versorgungsaspekten der Richtlinie des G-BA zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von</p>

<p>obstruktive Lungenerkrankungen</p>	<p>strukturierten Behandlungsprogrammen nach § 137f Abs. 2 SGB V vom 16.02.2012 (DMP-Richtlinie) zugeordnet. Schließlich erfolgten eine Synthese der extrahierten Empfehlungen nach den Versorgungsaspekten der DMP-Richtlinie und ein Abgleich mit den Anforderungen des DMP COPD.</p> <p>Potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf: Zu allen in der DMP-Richtlinie genannten Aspekten der medizinischen Versorgung von COPD-Patienten fanden sich Empfehlungen in den 13 eingeschlossenen Leitlinien. Inhaltlich stimmen sie weitgehend mit den Aussagen der DMP-Richtlinie überein, es wurden nur wenige Diskrepanzen aufgefunden. Allerdings sind die meisten extrahierten Empfehlungen im Vergleich zum Text der DMP-Richtlinie ausführlicher.</p>
<p>IQWiG, 2012 [16]</p> <p>Tiotropiumbromid bei COPD (Abschlussbericht A05-18)</p>	<p>Tiotropium vs. Placebo</p> <p>Es gibt einen Beleg für einen Nutzen von Tiotropium für den Zeitraum von bis zu einem Jahr hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen. Für Patienten mit mittlerem und schwerem COPD-Schweregrad (GOLD II und III) ergibt sich dieser Beleg auch über diesen Zeitraum hinaus.</p> <p>Es gibt einen Beleg für einen Nutzen von Tiotropium für den Zeitraum von bis zu einem Jahr hinsichtlich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen. Für Patienten mit mittlerem COPD-Schweregrad (GOLD II) ergibt sich dieser Beleg auch über diesen Zeitraum hinaus. Darüber hinaus ergibt sich ein Hinweis darauf, dass dieser Nutzen bei Frauen auch über diesen Zeitraum hinaus besteht.</p> <p>Es gibt einen Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich des Teilbereichs körperliche Gesundheit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und für den Zeitraum von bis zu einem Jahr einen Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der gesamten gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>Es gibt einen Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium bei COPD-Symptomen.</p> <p>Aus einer Langzeitstudie, in der Tiotropium mit dem HandiHaler angewendet wurde, ergibt sich hinsichtlich der Gesamtmortalität ein Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium bei Patienten, die das Rauchen eingestellt haben.</p> <p>Hinsichtlich der Fähigkeit zur Ausübung alltagspraktischer Aktivitäten ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Tiotropium.</p>



In den Bereichen körperliche Belastbarkeit, COPD-assoziierte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, COPD-bedingte Letalität und unerwünschte Arzneimittelwirkungen gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Tiotropium.

Zur Bewertung des Nutzens von Tiotropium standen Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten zur Verfügung und – mit Ausnahme der beiden Endpunkte COPD-Symptome sowie COPD-assoziierte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität – zusätzlich 2 Langzeitstudien mit einer Dauer von 2 und 4 Jahren.

- Tiotropium / LABA vs. LABA:

Es gibt keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Tiotropium, wenn es zusätzlich zu einer Behandlung mit LABA gegeben wird.

- Tiotropium / Salmeterol / Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason:

Es gibt keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Tiotropium, wenn es zusätzlich zu einer Behandlung mit einer Kombination aus Salmeterol und Fluticason gegeben wird.

#### **Zusatznutzen von Tiotropium**

- Tiotropium vs. LABA

Es gibt einen Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber der Wirkstoffklasse LABA hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen und der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen.

Es gibt einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium im Vergleich zu dem LABA Indacaterol (Dosierung 300 µg) bei COPD-Symptomen.

Es gibt einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium im Vergleich zu dem LABA Indacaterol hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

- Tiotropium vs. Ipratropium

Es gibt einen Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen.

Es gibt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium bei COPD-Symptomen.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Tiotropium standen

	<p>Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten zur Verfügung.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason</li> </ul> <p>Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen oder geringeren Schaden von Tiotropium gegenüber der Kombination aus Salmeterol und Fluticason.</p>
<p>G-BA 2013 [13]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Acridiniumbromid</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (Stand: 20. Juli 2012)</p> <p>Bretaris Genuair / Eklira Genuair wird als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet, um deren Symptome zu lindern.“</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>a) Patienten ab Therapiestufe II</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid)</li> </ul> <p>Das Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD, Version 1.9, Januar 2012 ist zu berücksichtigen.</p> <p>b) Patienten ab Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) und zusätzlich inhalative Corticosteroide</li> </ul> <p>Das Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD, Version 1.9, Januar 2012 ist zu berücksichtigen.</p>
<p>IQWiG, 2012 [17]</p> <p>Acridiniumbromid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A12-13). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2012; IQWiG-Berichte - Nr. 148</p>	<p>Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt: Das Stufenschema der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie COPD ist zu berücksichtigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ab Stufe II langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und / oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid),</li> <li>• ab Stufe III / IV mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr sollten zusätzlich inhalative Corticosteroide eingesetzt werden.</li> </ul> <p>Der pU wählt aus den vorgenannten Wirkstoffen Tiotropiumbromid (im Folgenden kurz als Tiotropium bezeichnet) als zweckmäßige Vergleichstherapie aus und konkretisiert, das oben genannte</p>

	<p>Stufenschema insofern zu berücksichtigen, als dass für Patienten mit einem COPD-Schweregrad von Stufe III oder IV mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr Tiotropium plus inhalative Corticosteroide die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Die Vorgehensweise des pU hinsichtlich der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist angemessen.</p>
--	---

## Cochrane Reviews

### Kombinationstherapie

<p>Karner, 2011 [22]</p> <p>Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the relative effects of inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist combination therapy in addition to tiotropium compared to tiotropium or combination therapy alone in patients with chronic obstructive pulmonary disease.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit der Diagnose einer COPD (angegebener Schweregrad: moderat bis sehr schwer nach GOLD) Subgruppenanalysen nach Schweregrad und Art der Kombinationstherapie geplant, jedoch nicht durchgeführt</p> <p><u>Intervention:</u> <b>ICS + LABAs</b> (Fluticason/Salmeterol, Budesonid/Formoterol, Beclomethason/Formoterol) + <b>Tiotropium</b> (LAMA)</p> <p><u>Komparator:</u> a) Inhalatives Tiotropium allein    b) ICS + LABAs</p> <p><u>Endpunkte:</u> Mortalität; Krankenhauseinweisungen (jede Ursache und aufgrund Exazerbationen); Exazerbationen (jede Ursache und Notwendigkeit von oraler Kortikosteroid oder Antibiotikagabe); Pneumonie; gesundheitsbezogene Lebensqualität, Symptomatik; Lungenfunktion (FEV1); (schwere) Nebenwirkungen; Studienabbrüche</p> <p>Suchzeitraum bis Juli 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n=1051)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>Tiotropium plus LABA/ICS vs. Tiotropium + Plazebo (3 Studien, n=1021):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität: Es wurden <u>keine signifikanten Unterschiede</u> zwischen den Gruppen hinsichtlich der Mortalität; der Pneumonierate, den Nebenwirkungen oder ein oder mehreren Krankenhauseinweisungen gezeigt.</li> <li>• Krankenhauseinweisungen: Werden die Verhältnisse von individuellen Studien betrachtet, wurde ein stat. signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie aus Tiotropium plus LABA/ICS hinsichtlich sowohl der totalen</li> </ul>

Krankenhauseinweisungen (RR: 0.67; 95%KI: 0,45-0.99) als auch Exazerbationen die zu einer Krankenhauseinweisung führen (RR: 0.53; 95%KI: 0.33-0.86), gezeigt.

- Lungenfunktion: Die Kombination Tiotropium + LABA/ICS verbesserte signifikant die Lungenfunktion (FEV1) wenn verglichen wird mit Tiotropium alleine (MD: 0.06; 95%KI: 0.04-0.08).
  - Der durchschnittliche Unterschied lag unter der klinisch relevanten Grenze (100 -140 mL).
- Lebensqualität : Es konnte eine signifikante Verbesserung hinsichtlich der Lebensqualität unter der Kombinationstherapie erzielt werden, auch wenn diese unter der klinisch relevanten Grenze lag (<4 Einheiten) (MD: -2.49; 95%KI: -4.04;-0.94).

Eine Studie wies eine signifikant klinisch relevante Verbesserung unter der Kombinationstherapie hinsichtlich der Lebensqualität ( $p=0.016$ ) auf.

**Tiotropium + LABA/ICS vs LABA/ICS (basierend auf einer Pilot Studie; N=60):**

Es konnte eine signifikante Verbesserung unter der Kombinationstherapie Tiotropium + LABA/ ICS hinsichtlich der Lungenfunktion (FEV1) gezeigt werden (MD: 0.05; 95%KI: 0.00-0.09).

Alle anderen Endpunkte wurden entweder nicht untersucht, traten nicht auf oder erreichten keine statistische Signifikanz.

**4. Anmerkungen/Fazit der Autoren**

- Unterschiedliche Dosierungen
- Unterschiedliche Kombinationen
- Unterschiedliche Studiendauer; meisten Studien hatten eine Dauer von 6 Monaten (Langzeitnutzen?)
- Verschiedene primäre Endpunkte
- Poolen der Daten nicht immer möglich aufgrund von Heterogenität (Exazerbationen;  $I^2=85\%$ )
- Effekt auf Mortalität und Pneumonie ungewiss, aufgrund allgemein seltenem Auftreten und gleichzeitig hoher Abbruchrate
- Mehrere Schweregrade der COPD, keine Stratifizierung

<p>Nannini, 2012 [29]</p> <p>Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the efficacy of combined inhaled corticosteroids (ICS) and long-acting beta2-agonist (LABA) preparations with LABAs alone in adults with COPD.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> erwachsene Patienten (&gt;40 Jahre) mit stabiler COPD (keine Exazerbationen bis vor einem Monat vor Studienbeginn); Geplante Subgruppenanalysen , jedoch nicht durchgeführt. Es wurden allgemein Patienten mit stufenübergreifenden COPD Schweregraden eingeschlossen</p> <p><u>Intervention/Komparator:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fluticasone and salmeterol (FPS) versus salmeterol</li> <li>2. Budesonide and formoterol (BDF) versus formoterol</li> </ol> <p><u>Endpunkte:</u> Exazerbationen, Krankenhauseinweisungen, Mortalität, Pneumonierate Lungenfunktion (FEV1), 6-Minuten Gehstrecke, Lebensqualität, Symptomatik, Notfallmedikation, Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum bis November 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 14 (n=11.794)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Hinweis: 10 Studien zu Fluticason/Salmeterol und 4 Studien zu Budesonid/Formoterol</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Signifikante Reduktion hinsichtlich Exazerbationen unter der Kombinationstherapie, wenn verglichen wird gegen LABA alleine (9 Studien, n= 9921; RR: 0,76; 95%KI: 0,68-0,84).</li> <li>• Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studien zu Fluticason/Salmeterol und Budenosid/Formoterol gefunden.</li> <li>• Es wurde kein Unterschied hinsichtlich der Mortalität und Krankenhauseinweisungen gezeigt.</li> <li>• Pneumonien traten signifikant häufiger unter der Kombinationstherapie auf (12 Studien, N=11.076 Pat; OR: 1.55; 95%KI: 1.20-2.01).</li> </ul> <p>Unter der Kombinationstherapie wurde eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität (keine gepoolten Ergebnisse) sowie der Lungenfunktion (FEV1) gezeigt (keine gepoolten Ergebnisse).</p>

	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Effekt auf Krankenhauseinweisungen war inkonsistent.</li> <li>• Unterschiedliche Dosierungen.</li> <li>• Unterschiedlichen Kombinationen.</li> <li>• Wenig Studien zu Budesonid/Formoterol.</li> <li>• Verschiedene primäre Endpunkte.</li> <li>• Unterschiedliche Schweregrade der COPD, nicht stratifiziert.</li> </ul>
<p>Nannini, 2013 [28]</p> <p>Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the efficacy and safety of combined long-acting beta2-agonist and inhaled corticosteroid (LABA/ICS) preparations, as measured by clinical endpoints and pulmonary function testing, compared with inhaled corticosteroids (ICS) alone, in the treatment of adults with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Adult patients (age &gt;40 years) with known, stable COPD</p> <p><u>Intervention/Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluticasone propionate/salmeterol (FPS) versus fluticasone propionate (FP)</li> <li>• Budesonide/formoterol (BDF) versus budesonide (BD)</li> <li>• Mometasone furoate/formoterol (MF/F) versus mometasone furoate (MF)</li> </ul> <p><u>Endpunkte:</u> Exazerbationen, Krankenhauseinweisungen, Mortalität, Pneumonierate Lungenfunktion (FEV1),</p> <p>Suchzeitraum bis Juni 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 15 (n=7814)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisse</p> <p><b>Exacerbation rates</b> (6 studies: n = 5601) - Pooled results for FPS, BDF and MF/F versus ICS alone</p> <p>A significant reduction was noted in the rate of exacerbations requiring oral corticosteroids with combination therapy when compared with ICS (rate ratio (RR) 0.87; 95% CI 0.80 to 0.94)</p> <p><b>Hospitalisations due to COPD exacerbations</b> (10 studies:n=</p>

	<p>7060) - Pooled results for FPS, BDF and MF/F versus ICS alone</p> <p>No significant difference was described between combined LABA/ICS and ICS-alone treatments in hospitalisations due to COPD exacerbations; OR 0.93 (95% CI 0.80 to 1.07)</p> <p><b>Mortality</b>(12 studies; n = 7518) - Pooled results for FPS, BDF and MF/F versus ICS alone</p> <p>When data were combined for both treatments and their respective comparators, the odds of death were significantly lower after combination treatment than after mono-component steroid OR 0.78, (95% CI 0.64 to 0.94)</p> <p><b>Pneumonia</b> (12 studies; n= 7315) - Pooled results for FPS, BDF and MF/F versus ICS alone</p> <p>When data were combined for both treatments and their respective comparators, the odds of pneumonia were not significantly different after combination treatment than after mono-component steroid OR (1.08, 95% CI 0.91 to 1.28)</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>In participants with moderate and severe COPD, clinical benefit is evident when LABA and ICS are co-administered rather than ICS alone.</p> <p>What is unclear is whether combination LABA/ICS therapy is better than LABA or ICS administered separately, or 4 times daily use of short-acting beta2-agonists with ICS.</p>
<p>Welsh, 2013 [48]</p> <p>Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease</p> <p>(Update zu 2010)</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare the relative effects of inhaled combination therapy and tiotropium on markers of exacerbations, symptoms, quality of life, lung function, pneumonia and serious adverse events in patients with chronic obstructive pulmonary disease.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u>: COPD Patienten</p> <p><u>Intervention</u>: ICS + LABAs (Fluticason/Salmeterol, Budenosid/Formoterol, Beclomethason/Formoterol)</p> <p><u>Komparator</u>: Inhalatives Tiotropium</p>



Endpunkte: Mortalität, Krankenhauseinweisungen, Exazerbationen, Pneumonierate, Lebensqualität, Symptomatik, Lungenfunktion (FEV1), nicht tödliche/schwere Nebenwirkungen, Nebenwirkungen, Studienabbrüche

Suchzeitraum bis November 2012 (Update zur Version aus 2010)

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n=1528)

### 3. Ergebnisdarstellung

#### **INSPIRE Studie (n=1323):**

Patienten mit schwerer oder sehr schwerer COPD (GOLD III & IV) erhielten Fluticason/Salmeterol als Kombinationstherapie.

- Mortalität: Signifikant erhöhte Mortalität unter Tiotropium (38/665) im Vergleich zu Fluticason/Salmeterol (21/658) (OR: 0.55; 95%KI: 0.33-0.93).  
Hinweis: Jedoch war die Anzahl der Studienabbrüche in jedem Arm 11-Mal höher als die Anzahl der Todesfälle bei Patienten die Fluticason/Salmeterol bekamen und 7-Mal höher bei Patienten unter Tiotropium.
- Krankenhauseinweisungen: Signifikant mehr Krankenhauseinweisungen unter der Kombinationstherapie (215/658) im Vergleich zu Tiotropium (179/665) (OR: 1.32; 95%KI: 1.04-1.67). Der primäre Endpunkt der INSPIRE Studie war Krankenhauseinweisungen aufgrund Exazerbationen. Es zeigte sich hinsichtlich des primären Endpunktes der INSPIRE Studie ein numerisch häufigeres Auftreten von Krankenhauseinweisungen unter der Kombinationstherapie (105/658) im Vergleich zu Tiotropium (86/665), es wurde jedoch keine stat. Signifikanz erreicht.
- Exazerbationen: Keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Interventionen hinsichtlich Exazerbationen (jede Form). Exazerbation die zur Notwendigkeit von oraler Kortikosteroidgabe führten, waren signifikant häufiger unter der Tiotropiumtherapie (RR: 0.81; 95%KI: 0.67-0.99), während Exazerbationen die zu einer Notwendigkeit einer Antibiotikagabe führten signifikant häufiger unter der Kombinationstherapie vorkamen (RR: 1.19; 95%KI: 1.02-1.38).
- Pneumonie: Es traten signifikant mehr Pneumonien unter der Kombinationstherapie (50/658) auf im Vergleich zu Tiotropium alleine (24/665) (OR: 2.13; 95%KI: 1.33-3.40). Hinweis: Hohe Abbruchrate.
- Lebensqualität: Lebensqualität wurde signifikant mehr verbessert unter der Kombinationstherapie im Vergleich zu

	<p>Tiotropium (nach 2 Jahren vom Ausgangswert) (MD: -2.07; 95%KI: -4.02;-0.12).</p> <p>Hinweis: Unter Tiotropium verschlechterte sich die Lebensqualität um durchschnittlich 0.4 Units, während sich die Lebensqualität unter der Kombinationstherapie im Durchschnitt um 1.7 Units verbesserte. 35% in der Kombinationstherapie Gruppe und 27% unter Tiotropium erfuhren eine Verbesserung der Lebensqualität von <math>\geq 4</math> Units (klinisch relevant) (OR: 1.29; 95%KI: 1.04-1.60).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV1: Keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Interventionen.</li> <li>• Schwere (nicht tödliche) Nebenwirkungen: Signifikant mehr schwere Nebenwirkungen unter der Kombinationstherapie (194/658) im Vergleich zu Tiotropium (141/665) (OR: 1.55; 95%KI: 1.21-1.98).</li> <li>• Nebenwirkungen: Numerisch mehr Nebenwirkungen unter der Kombinationstherapie im Vergleich zu Tiotropium alleine (Hinweis: Fehler im Cochrane Review).</li> <li>• Studienabbrüche: Allgemein hohe Abbruchrate. Es traten weniger Studienabbrüche (jede Ursache) unter der Kombinationstherapie (jede Ursache) auf im Vergleich zu Tiotropium (OR: 0.75; 95%KI: 0.60-0.94).</li> </ul> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hohe Abbruchraten in den Studien, besonders in der INSPIRE Studie</li> <li>• Patienten in der INSPIRE Studie durften SABAs oder orale Kortikosteroide begleitend neben der Studienmedikation einnehmen.</li> <li>• Verschiedene primäre Endpunkte.</li> <li>• Es wurde nur die Kombination Fluticason/Salmeterol in den Studien untersucht.</li> <li>• Kein poolen der Daten möglich.</li> <li>• Unterschiedliche Schweregrade der COPD, keine Stratifizierung.</li> </ul> <p>Hinweise durch FB Med:</p> <p>Es wurden nur die Ergebnisse der INSPIRE Studie dargestellt, da die beiden anderen eingeschlossenen Studien mit erheblichen methodischen Limitationen verbunden waren.</p> <p>Alle drei Studien gesponsort durch GlaxoSmithKline.</p>
<p>Karner, 2012 [24]</p> <p>Long-acting beta2-agonist in addition to</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare the relative effects on markers of quality of life, exacerbations, symptoms, lung function and serious adverse events</p>

<p>tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>in patients with chronic obstructive pulmonary disease randomized to the following therapies: long-acting beta2-agonists and tiotropium versus longacting beta2-agonists alone; or long-acting beta2-agonists and tiotropium versus tiotropium alone.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> COPD</p> <p><u>Intervention:</u> LABA + Tiotropiumbromid</p> <p><u>Komparator:</u> inhalatives Tiotropiumbromid alleine oder inhalative LABA alleine</p> <p>Begleitmedikation (ICS oder andere) war erlaubt.</p> <p><u>Endpunkte:</u> Lebensqualität, Krankenhauseinweisungen, Mortalität, Exazerbationen, FEV1</p> <p>Studiendauer &gt; 12 Wochen</p> <p>Suchzeitraum bis 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 (n=3473)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 5 Studien)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• health-related quality of life: Compared to tiotropium alone (3263 patients), treatment with tiotropium plus LABA resulted in a slightly larger improvement in the mean health-related quality of life (St George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ) MD -1.61; 95% CI -2.93 to -0.29).</li> <li>• In the control arm, tiotropium alone, the SGRQ improved by falling 4.5 units from baseline and with both treatments the improvement was a fall of 6.1 units from baseline (on average).</li> <li>• There were no significant differences in the other primary outcomes (hospital admission or mortality).</li> <li>• FEV1: The secondary outcome of pre-bronchodilator FEV1 showed a small mean increase with the addition of long-acting beta2-agonist (MD 0.07 L; 95% CI 0.05 to 0.09) over the control arm, which showed a change from baseline ranging from 0.03 L to 0.13 L on tiotropium alone.</li> <li>• None of the other secondary outcomes (exacerbations, symptom scores, serious adverse events, and withdrawals) showed any statistically significant differences between the</li> </ul>

	<p>groups.</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• It is not clear how clinically important this mean difference may be.</li> <li>• Hospital admission and mortality have not been shown to be altered by adding long-acting beta2-agonists to tiotropium.</li> <li>• There were not enough data to determine the relative efficacy and safety of tiotropium plus long-acting beta2-agonist compared to long-acting beta2-agonist alone.</li> <li>• There were insufficient data to make comparisons between the different long-acting beta2-agonists when used in addition to tiotropium</li> </ul>
<p>Karner, 2011 [23]</p> <p>The effect of adding inhaled corticosteroids to tiotropium and long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare the relative effects on measures of quality of life, exacerbations, lung function and serious adverse events in patients with chronic obstructive pulmonary disease randomised to the following therapies: inhaled tiotropium, long-acting beta2-agonist and corticosteroid versus inhaled tiotropium and long-acting beta2-agonist.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit COPD</p> <p><u>Intervention:</u> ICS + LABA + inhalatives Tiotropium vs.</p> <p><u>Komparator:</u> Tiotropium + LABA</p> <p><u>Endpunkte:</u> Quality of life, Exacerbations, requiring short burst oral corticosteroids or antibiotic, or both, Pneumonia, Mortality</p> <p>Suchzeitraum bis Feb 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 1 (n=293)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>One trial (293 patients) was identified comparing tiotropium in addition to inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist combination therapy to tiotropium plus long-acting beta2-agonist. The study was of good methodological quality, however it suffered from high and uneven withdrawal rates between the treatment arms. There is currently insufficient evidence to know how much difference the addition of inhaled corticosteroids makes to people who are taking tiotropium and a long-acting beta2-agonist for COPD</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p>

	<p>The relative efficacy and safety of adding inhaled corticosteroid to tiotropium and a long-acting beta2-agonist for chronic obstructive pulmonary disease patients remains uncertain and additional trials are required to answer this question.</p>
<p>Appleton, 2008 [2]</p> <p>Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare the relative efficacy and safety of regular long term use (at least four weeks) of ipratropium bromide and LABA in patients with stable COPD. Comparisons were made between single agents and in combination versus LABAs alone.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Nicht asthmatische Patienten mit stabiler COPD. Es wurden allgemein Patienten mit stufenübergreifenden Schweregraden eingeschlossen</p> <p><u>Intervention/Komparator</u></p> <p>a.) SAMA (Ipratropium) vs. LABA</p> <p>b.) SAMA (Ipratropium) + LABA vs. LABA alleine</p> <p><u>Endpunkte:</u> Lungenfunktion (FEV1; FEV; PEF); gesundheitsbezogene Lebensqualität; Dyspnoe Score; Bewegungskapazität; Nebenwirkungen; Notfallmedikation; akute Exazerbationen</p> <p>Suchzeitraum bis 2008 ("assessed as up-to-date: 3 JUL 2008")</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n=2652)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Monotherapie: Salmeterol Studien (basierend auf 4 Studien; gepoolte Ergebnisse):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es zeigte sich eine signifikant größerer Veränderung hinsichtlich der Lungenfunktion unter Salmeterol (FEV1 und dem morgendlichen PEF) wenn verglichen wird mit Ipratropium (FEV1: MD: -0.06; 95%KI: -0.11; 0 / morgendliche PEF: MD: -10.96; 95%KI: -16.09;-5.83).</li> <li>• Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der anderen Endpunkte.</li> </ul> <p>Formoterol Studien (basierend auf 2 Studien; keine gepoolten Ergebnisse):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich Nebenwirkungen.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Des morgendlichen PEF lag höher unter der Formoteroltherapie wenn verglichen wird mit Ipratropium.</li> <li>• Inkonsistente Ergebnisse hinsichtlich der anderen Endpunkte.</li> </ul> <p>Kombinationstherapie (basierend auf drei Studien; poolen der Ergebnisse nicht immer möglich):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es konnte eine signifikante Verbesserung hinsichtlich der Lungenfunktion (Post Bronchodilatator FEV1; <math>p &lt; 0.01</math>), Lebensqualität (MD: 0.4; 95%KI: 0.1-0.7) und der Einsatz von Notfallmedikation (-0.64 pffs/day; 95%KI: -1.22;-0.06; bei teils hoher Heterogenität <math>I^2=47%</math>) gezeigt werden, wenn verglichen wird mit Salmeterol alleine.</li> </ul> <p>Hinweis: 39% der Patienten unter der Kombinationstherapie erfuhren eine klinisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität wenn verglichen wird gegenüber Salmeterol (13%).</p>
<p>Appleton, 2008 [1]</p> <p>Ipratropium bromide versus short acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare the relative efficacy and safety of regular long term use (at least four weeks) of ipratropium bromide and short- acting beta-2 agonist therapy in patients with stable COPD.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> stabile COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention/Komparator</u></p> <p>a.) SAMA (Ipratropium) vs. SABAs</p> <p>b.) SAMA (Ipratropium) + SABAs vs. SABAs alleine</p> <p><u>Endpunkte:</u> Lungenfunktion, Gesundheitszustand, Dyspnoe, Belastungsfähigkeit, Nebenwirkungen, Notfallmedikation, akute Exazerbationen</p> <p>Suchzeitraum bis 2008 (assessed as up-to-date: 3 JUL 2008)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 (n=3912)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Monotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kleine aber stat. signifikante Vorteile unter Ipratropium gegenüber SABAs hinsichtlich einiger Lungenfunktionsparameter (keine gepoolten Ergebnisse).</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es zeigte sich auch ein kleiner aber stat. signifikanter Vorteil unter der Therapie mit Ipratropium hinsichtlich der Lebensqualität (keine gepoolten Ergebnisse, unterschiedliche Domains) und eine stat. signifikante Reduktion hinsichtlich des Einsatzes oraler Steroide (0.52, 95% KI:0.37-0.74).</li> <li>• Stat. signifikante Reduktion der Nebenwirkungen unter Ipratropium im Vergleich zu SABAs (Salbutamol oder Metaproterenol) bei gleichzeitig stat. signifikanter Heterogenität zwischen den Studien (0.71, 95% CI:0.53, 0.97; I<sup>2</sup>= 63%).</li> <li>• Ergebnisse der anderen Endpunkte waren entweder nicht stat. signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen oder uneinheitlich.</li> </ul> <p>Kombinationstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Kombinationstherapie mit Ipratropium plus einen SABA zeigte einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber einer Monotherapie mit SABAs hinsichtlich der Post-Bronchodilatator Lungenfunktion (keine gepoolten Ergebnisse) und des Einsatzes oraler Steroide (0.69, 95% KI:0.5, 0.94).</li> </ul> <p>Ergebnisse der anderen Endpunkte waren entweder nicht stat. signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen oder uneinheitlich.</p>
--	---

## Monotherapie

<p>Yang, 2012 [49]</p> <p>Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To determine the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in stable patients with COPD, in terms of objective and subjective outcomes.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit klinisch stabiler COPD (stufenübergreifendem Schweregrad)</p> <p><u>Intervention:</u> ICS (Studien zu ICS via Zerstäuber wurden ausgeschlossen)</p> <p><u>Komparator:</u> Plazebo</p> <p><u>Endpunkte:</u> Lungenfunktion Mortalität; Exazerbationen; Lebensqualität; Notfallmedikation; Belastungsfähigkeit; Biomarker;</p>
--	---

	<p>Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum bis Juli 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 55 (n=16.154)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Langzeitstudien (&gt;6 Monate):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lungenfunktion: Keine signifikanten Unterschiede zwischen ICS und Plazebo.</li> <li>• Mortalität: Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen ICS und Plazebo.</li> <li>• Exazerbationen: Unter der ICS Therapie konnte eine stat. signifikante Reduktion der durchschnittlichen Exazerbationsrate gezeigt werden (gepooltes Ergebnis: WMD -0.26 (Patient/Jahr); 95% KI -0.37; -0.14, N= 2586).</li> <li>• Lebensqualität: Unter der ICS Therapie konnte eine stat. signifikant langsamere Abnahme der Lebensqualität gezeigt werden im Vergleich zu Plazebo (WMD -1.22 (Einheiten/Jahr); 95% KI -1.83; -0.60, basierend auf 5 Studien; N= 2507).</li> <li>• Notfallmedikation (basierend auf einer Studie): Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.</li> <li>• Belastungsfähigkeit: Unzureichende Daten für eine Analyse.</li> <li>• Nebenwirkungen: Es zeigte sich ein stat. signifikant erhöhtes Risiko hinsichtlich der Nebenwirkungen wie: oropharyngeal Candidiasis (OR: 2.65, 95% KI 2.03 – 3,46, N= 5586) und Heiserkeit oder Dysphonie</li> </ul> <p>Die Rate an Lungenentzündungen war erhöht bei ICS in den Studien, die Lungenentzündungen als Nebenwirkungen erfasst haben (OR 1.56, 95% KI 1.30 to 1.86, N=6235).</p> <hr/> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschiede in den Endpunkten.</li> <li>• Unterschiedliche Kortikosteroide.</li> <li>• Studien mit bronchialer Hyperreaktionsfähigkeit wurden separat betrachtet (nicht Gegenstand dieser Ergebniswiedergabe).</li> <li>• Poolen nicht immer möglich.</li> <li>• Unterschiedliche Schweregrade der COPD, nicht stratifiziert</li> </ul>
<p>Poole, 2010 [32]</p> <p>Mucolytic agents for chronic bronchitis or</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To determine if treatment with mucolytics reduces the frequency of exacerbations or days of disability or both in participants with</p>



chronic obstructive pulmonary disease	chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease or both.
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Erwachsene Patienten mit chronischer Bronchitis und COPD (Schweregrad stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention:</u> Mukolytische Therapie (N-Acteylcystein, S-carboxymethylcystein, Bromhexin, Ambroxol, Erdosteon, Sobrerol, Cithiolon, Letostein, iodiertes Glycerin, N-isobutyrylcystein, Myrtol)</p> <p><u>Komparator:</u> Plazebo</p> <p><u>Endpunkte:</u> Anzahl akuter Exazerbationen, Anzahl der Krankheitstage; Lungenfunktion, Nebenwirkungen der Therapie, Krankenhauseinweisungen, Lebensqualität</p> <p>Suchzeitraum bis Sept. 2008</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 28 (n=7042)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stat. signifikante Reduktion hinsichtlich der Anzahl an Exazerbationen pro Patient unter Gabe oraler Mukolytika (WMD: -0.04 pro Monat; 95%KI: -0.05: -0.03).</li> <li>• Stat. signifikante Reduktion hinsichtlich der Krankheitstage unter der aktiven Therapie im Vergleich zu Plazebo (WMD: -0.56; 95%KI: -0.77;-0.35). Hinweis: Eine Studie zeigte, dass der Vorteil der aktiven Therapie nur bei Patienten auftritt, die vorher keine ICS Therapie erhalten haben.</li> <li>• Die Anzahl an Patienten die keine Exazerbationen erlitten war stat. signifikant größer unter der aktiven Therapie wenn verglichen wird mit Plazebo (OR: 1.93; 95%KI: 1.71-2.17).</li> <li>• Stat. signifikante Verbesserung der Lungenfunktion unter der aktiven Therapie bei gleichzeitig stat. signifikanter Heterogenität zwischen den Studien (SMD: 0.14; 95%KI: 0.04-0.23; p=0.006; I<sup>2</sup>= 75%).</li> </ul> <p>Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Nebenwirkungen zwischen den Gruppen (keine gepoolten Ergebnisse).</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Studien mit sowohl chronischer Bronchitis Patienten als auch Patienten mit COPD (keine Stratifizierung).</p> <p>Teilweise stat. signifikante Heterogenität zwischen den Studien.</p>

Chong, 2013 [7]	1. Fragestellung
Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease	To evaluate the efficacy and safety of oral PDE4 inhibitors in the management of stable COPD.
	<p>2. Methodik</p> <p>(Update zu Version aus 2010)</p> <p><u>Population:</u> Erwachsene (&gt;18J) COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention:</u> orale PDE4-Inhibitoren (Hinweis: Begleitmedikation war erlaubt.)</p> <p><u>Komparator:</u> Plazebo</p> <p><u>Endpunkte:</u> Lungenfunktion (FEV1), Lebensqualität (SGRQ); Inzidenz der COPD Exazerbationen, Symptomatik, Belastungstoleranz, (schwere) Nebenwirkungen und Mortalität</p> <p>Suchzeitraum bis Juni 2013 (assessed as up-to-date: 6 June 2013)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 29 (n=19.111); davon 15 Studien (n=12654) zu Roflumilast und 14 Studien (n=6457) zu Cilomilast</p> <p>Studiendauer: Keine der Studien &gt;1 Jahr.</p>
	3. Ergebnisdarstellung
	Lungenfunktion (22 trials n=1560)
	Stat. signifikante Verbesserung der Lungenfunktion bei moderater Heterogenität (MD 45.60mL; 95%CI 39.45 to 51.75) unter der PDE4-Inhibitor Therapie im Vergleich zu Plazebo, unabhängig von dem COPD Schweregrad oder einer begleitenden COPD Therapie mit anderen AM.
	Lebensqualität (10 trials n=7618) erfasst mit SGRQ
	Es zeigten sich kleine aber stat. signifikante Vorteile unter der PDE4-Inhibitor Therapie hinsichtlich der allgemeinen Lebensqualität bei moderater Heterogenität (MD -1.04; 95% CI -1.66 to - 0.41, P = 0.001; I <sup>2</sup> = 50%).

	<p>Risiko der COPD Exazerbationen (20 trials n=15035)</p> <p>Die Behandlung mit PDE4-Inhibitoren ist stat. signifikant assoziiert mit einem reduziertem Risiko der COPD Exazerbationen (OR 0.77; 95% CI 0.71 to 0.83).</p> <p>Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es zeigten sich stat. signifikant mehr nicht ernsthafte Nebenwirkungen wie u.a. gastrointestinale Nebenwirkungen und Kopfschmerzen (OR1.27; 95% CI 1.19 to 1.36; p &lt; 0.007).</li> <li>• Es zeigte sich eine stat. signifikante Steigerung der Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen unter sowohl Roflumilast und Cilomilast (OR 1.84; 95% KI 1.66 - 2.03).</li> </ul> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teils signifikante Heterogenität zwischen den Studien.</li> <li>• Kurze Dauer der Studien (&lt; 1 Jahr).</li> <li>• In contrast to long-acting bronchodilators, PDE4 inhibitors have minimal benefits on symptoms on a day-to-day basis, or quality of life, and are often associated with adverse effects.</li> </ul>
<p>Chong, 2012 [6]</p> <p>Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare the relative clinical effects of tiotropium bromide alone versus LABA alone, upon measures of quality of life, exacerbations, lung function and serious adverse events, in people with stable COPD.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Patienten mit COPD</p> <p><u>Intervention</u> (inhalatives) Tiotropium vs.</p> <p><u>Komparator</u>: LABAs (Begleithherapie war erlaubt.)</p> <p><u>Endpunkte</u>: Lebensqualität (gemessen mit validierten Messinstrumenten z.B. SGRQ), Exacerbations, Mortality (all-cause) Hospital admissions; all-cause and due to exacerbations, Disease-specific mortality, if independently adjudicated, FEV1, All-cause, non-fatal serious adverse events Withdrawals, Cost and cost-effectiveness</p>

	<p>Suchzeitraum bis Feb. 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7(n=12.223)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In the analysis of the primary outcomes in this review, a high level of heterogeneity amongst studies meant that we did not pool data for St George's Respiratory Questionnaire quality of life score. Subgroup analyses based on the type of LABA found statistically significant differences among effects on quality of life depending on whether tiotropium was compared with salmeterol, formoterol or indacaterol.</li> <li>• Tiotropium reduced the number of participants experiencing one or more exacerbations compared with LABA (odds ratio (OR) 0.86; 95% confidence interval (CI) 0.79 to 0.93). For this outcome, there was no difference seen among the different types of LABA.</li> <li>• There was no statistical difference in mortality observed between the treatment groups.</li> <li>• For secondary outcomes, tiotropium was associated with a reduction in the number of COPD exacerbations leading to hospitalization compared with LABA treatment (OR 0.87; 95% 0.77 to 0.99), but not in the overall rate of all-cause hospitalisations. There was no statistically significant difference in forced expiratory volume in one second (FEV1) or symptom score between tiotropium and LABA treated participants.</li> </ul> <p>There was a lower rate of non-fatal serious adverse events recorded with tiotropium compared with LABA (OR 0.88; 95% CI 0.78 to 0.99). The tiotropium group was also associated with a lower rate of study withdrawals (OR 0.89; 95% CI 0.81 to 0.99).</p>
<p>Spencer, 2011 [44]</p> <p>Inhaled corticosteroids versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To determine the relative effects of inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists on clinical endpoints in patients with stable COPD.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Erwachsene COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention/Komparator</u>: ICS vs inhalative LABA (Formoterol vs. Beclomethason; Formoterol vs. Budesonid; Formoterol vs. Ciclesonid; Formoterol vs. Fluticason;</p>

	<p>Formoterol vs. Mometason;  Formoterol vs. Triamcinolon;  Salmeterol vs. Beclomethason;  Salmeterol vs. Budesonid;  Salmeterol vs. Ciclesonid;  Salmeterol vs. Fluticason;  Salmeterol vs. Mometason;  Salmeterol vs. Triamcinolon)</p> <p>Hinweis: langwirksame Anticholinerika wie Tiotropium, waren als Begleitmedikation erlaubt.</p> <p><u>Endpunkte</u>: Exazerbationen, Hospitalisierungen aufgrund von Exazerbationen, Pneumonien, Gesamtmortalität, Lungenfunktion (FEV1), Lebensqualitätsparameter, Symptomatik, Notwendigkeit einer Notfallmedikation, Nebenwirkungen, Hospitalisierungen (jede Ursache), Studienabbrüche</p> <p>Suchzeitraum bis Aug. 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n=5997)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumonien: Stat. signifikant mehr Pneumonien als Nebenwirkung (OR: 1.38; 95% KI: 1.10-1.73) und als schwere Nebenwirkungen (OR: 1.48; 95%KI: 1.13 - 1.93) unter der ICS, wenn verglichen wird mit LABA.</li> <li>• FEV1 (Pre-Bronchodilatator): Stat. signifikante Vorteile unter einer Therapie mit Beta2-Agonisten (MD: -18.99 mL; 95% KI: -37.46; -0.52).</li> <li>• Lebensqualität: Stat. signifikant größere Verbesserung unter einer Kortikosteroidtherapie (MD -0.74; 95% CI -1.42 to -0.06).</li> <li>• Andere Endpunkte: Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen, hinsichtlich der anderen Endpunkte.</li> </ul> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>This review supports current guidelines advocating long-acting beta-agonists as frontline therapy for COPD, with regular inhaled corticosteroid therapy as an adjunct in patients experiencing frequent exacerbations.</p>
<p>Karner, 2012 [25]</p> <p>Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate data from randomised controlled trials (RCTs) comparing the efficacy of tiotropium and placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), upon clinically important endpoints.</p>

## 2. Methodik

Population: Patienten mit COPD

Intervention: inhalatives Tiotropium (Begleitmedikation war erlaubt; ICS oder andere)

Komparator: Placebo

Endpunkte: Lebensqualität gemessen mit St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) oder Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ), Exacerbations, Mortality (all-cause), Hospital admissions; all-cause and due to exacerbations; FEV1, Non-fatal serious adverse events; all-cause and Cardiovascular, Withdrawals from study treatment.

Studiendauer: > 3 Monate

Suchzeitraum bis Feb 2011

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 22  
(n=23.309)

## 3. Ergebnisdarstellung

quality of life (9 trials, n=13034)

- Tiotropium treatment led to a statistically significant improvement in health-related quality of life compared to placebo (MD -2.89; 95% CI -3.35 to -2.44)
- More participants with a clinically significant improvement in quality of life (OR 1.52; 95% CI 1.38 to 1.68,
- significantly fewer participants with a clinically significant deterioration (OR 0.65; 95% CI 0.59 to 0.72)

exacerbations (22 trials, n=23,309)

- Tiotropium treatment significantly reduced the number of participants suffering from exacerbations (OR 0.78; 95% CI 0.70 to 0.87) → NNT: 16 patients (95% CI 10 to 36)
- Tiotropium treatment led to fewer hospitalisations due to exacerbations (OR 0.85; 95% CI 0.72 to 1.00), but there was no statistically significant difference in all-cause hospitalisations (OR 1.00; 95% CI 0.88 to 1.13) or non-fatal serious adverse events (OR 1.03; 95% CI 0.97 to 1.10).
- Additionally, there was no statistically significant difference in all-cause mortality between the tiotropium and placebo groups (PetoOR 0.98; 95%CI 0.86 to 1.11).

	<p><u>subgroup analysis</u>: However, subgroup analysis found a significant difference between the studies using a dry powder inhaler and those with a soft mist inhaler (test for subgroup differences: <math>P = 0.01</math>). With the dry powder inhaler there were fewer deaths in the tiotropium group (Peto OR 0.92; 95% CI 0.80 to 1.05) than in the placebo group (yearly rate 2.8%), but with the soft mist inhaler there were significantly more deaths in the tiotropium group (Peto OR 1.47; 95% CI 1.04 to 2.08) than in the placebo group (yearly rate 1.8%). It is noted that the rates of patients discontinuing study treatment were uneven, with significantly fewer participants withdrawing from tiotropium treatment than from placebo treatment (OR 0.66; 95% CI 0.59 to 0.73). Participants on tiotropium had improved lung function at the end of the study compared with those on placebo (trough forced expiratory volume in one second (FEV1) MD 118.92 mL; 95% CI 113.07 to 124.77).</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>This review shows that tiotropium delivered via the RespiMat softmist inhaler was associated with a significantly increased risk of mortality compared with placebo, which calls for caution with this device whilst awaiting the results of an ongoing head-to-head trial comparing tiotropium delivery devices and doses.</p>
<p>De Coster, 2013 [9]</p> <p>Beclometasone for chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To determine the effectiveness and safety in COPD of inhaled beclometasone alone compared with placebo, and of inhaled beclometasone in combination with LABAs compared with LABAs alone.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u>: Adult patients (&gt; 35 years old) with an established diagnosis of stable COPD</p> <p><u>Intervention/Komparator</u>: inhaled beclometasone vs. placebo oder inhaled beclometasone + LABA vs placebo + LABA</p> <p><u>Endpunkte</u>: Lungenfunktion (FEV1, FEV1/FVC), Mortalität, Pneumonien, Change in quality of life (SGRQ)</p> <p>Studiendauer: &gt; 12 Wochen</p> <p>Suchzeitraum bis Februar 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 2 (n=668)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

	<p><b>BDP vs placebo (1 trial, n = 194)</b></p> <p><u>Lungenfunktion</u></p> <p>2 years: statistically non-significant change in (postbronchodilator) FEV1 of 0.03 litres (95%CI -0.25 to 0.31, P = 0.83] for BDP compared with placebo.</p> <p>1 year: statistically non-significant change of -0.07 (95% CI -0.35 to 0.21, P = 0.63] for BDP compared with placebo.</p> <p><u>Mortality</u></p> <p>No evidence suggests that all-cause mortality is altered further by BDP compared with placebo</p> <p><b>BDP/LABA versus LABA (1 trial n = 474, patients with stable stage 3 COPD)</b></p> <p><u>Lungenfunktion</u> nach 48 Wochen</p> <p>Statistically significant increase in FEV1 of 0.051 L (95% CI 0.001 to 0.102, P = 0.046) for BDP/LABA versus LABA, which is unlikely to be clinically significant</p> <p><u>Mortality (all-cause)</u></p> <p>No evidence suggests that all-cause mortality is altered further by BDP/FF compared with FF showing a non-significant Peto OR of 7.48 (95% CI 0.47 to 120.00, P = 0.16).</p> <p><u>Pneumonia:</u></p> <p>No evidence was found of any difference between BDP/LABA and LABA in terms of the risk of pneumonia (Peto OR 3.88, 95% CI 0.78 to 19.39, P = 0.10).</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>We found little evidence to suggest that beclometasone is a safer or more effective treatment option for people with COPD when compared with placebo or when used in combination with LABA; when statistically significant differences were found, they mostly were not clinically meaningful or were based on data from only one study</p>
<p>Cheyne, 2013 [5]</p> <p>Tiotropium versus ipratropium bromide</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare the relative effects of tiotropium to ipratropium bromide on markers of quality of life, exacerbations, symptoms, lung function</p>



for chronic obstructive pulmonary disease.	and serious adverse events in patients with COPD using available randomised controlled trial data.
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> We included adult patients with a diagnosis of COPD</p> <p><u>Intervention:</u> tiotropium</p> <p><u>Komparator:</u> ipratropium bromide; Participants were allowed inhaled steroids and other co-medications provided they were not part of the randomized treatment.</p> <p><u>Endpunkte:</u> Lungenfuktion (FEV1), All-cause non-fatal serious adverse events (SAEs) , Hospital admissions (all-cause and due to exacerbations), Mortality (all-cause) Lebensqualität (SGRQ oder CRQ)</p> <p>Suchzeitraum bis November 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 2 (n=1073)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>Lungenfunktion (FEV1) nach 3 Monaten</b> (2 trials, n=1073)</p> <p>FEV1 significantly increased with tiotropium compared to ipratropium bromide (mean difference (MD) 109 mL; 95% CI 81 to 137). Howigh level of heterogeneity (<math>I^2 = 62\%</math>).</p> <p><b>all-cause non-fatal serious adverse events</b> (2 trials, n=1073)</p> <p>There were fewer people experiencing one or more non-fatal serious adverse events on tiotropium compared to ipratropium (odds ratio (OR) 0.50; 95% CI 0.34 to 0.73)</p> <p><b>mortality, all-cause</b> (2 trials, n=1073)</p> <p>There was no statistically significant difference in the number of deaths between tiotropium and ipratropium (OR 1.39; 95% CI 0.44 to 4.39, moderate quality evidence)</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>This review confirms the recommendations for the use of tiotropium in place of ipratropium bromide in the management of patients with stable COPD, but acknowledges that evidence is scare and further research is advised. The studies included in this review were of high methodological quality. Both were sponsored by Boehringer Ingelheim and were conducted with similar protocols and definitions.</p>

## Systematische Reviews

### Kombinationstherapie

<p>Gaebel, 2010 [11]  (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)</p> <p>Triple Therapy for Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of this HTA was to evaluate the comparative clinical effectiveness, cost-effectiveness, and health services impact (impact on the number of patients using triple therapy and the associated budget impact of triple therapy: LAAC plus LABA plus ICS) in the treatment of moderate-to-severe COPD with dual bronchodilator therapy (LAAC plus LABA, SAAC [regular use] plus LABA), combination therapy (LABA plus ICS), or monotherapy (LAAC).</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Patienten mit moderater bis schwerer COPD</p> <p><u>Intervention</u> LAMA+ LABAs + ICS</p> <p><u>Komparator</u></p> <p>a) Kombinationstherapie: SAMA/LAMA + LABA b) Kombinationstherapie: LABA + IC c) Monotherapie: LAMA</p> <p>Hinweis: Alle Vergleiche mit Triple-Therapie und 1 Vergleich Kombinationstherapie (Bronchodilatoren) vs. Monotherapie</p> <p>Suchzeitraum bis 2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=k.A.)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Triple-Therapie (zwei Arten der Dreierkombination: Tiotropium + Fluticason + Salmeterol / Tiotropium + Budenosid + Formoterol) vs. Tiotropium allein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Exazerbationen (Keine gepoolten Ergebnisse): Inkonsistente Ergebnisse hinsichtlich Exazerbationen jeder Art unter der 3er Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie. Eine Triple-Therapie reduziert jedoch stat. signifikant die Anzahl an schweren COPD Exazerbationen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen (0.38; 95%KI: 0.25 - 0.57)</li> <li>○ Lungenfunktion: Alle vier Studien berichteten von einem stat. signifikanten Unterschied zugunsten der Triple-Therapie hinsichtlich der Lungenfunktion (FEV1), wenn</li> </ul>

	<p>verglichen wird gegen die Tiotropium Monotherapie (keine gepoolten Ergebnisse)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Lebensqualität (basierend auf drei Studien): Alle Studien berichteten von einer stat. signifikanten Verbesserung unter der Triple-Therapie. Zwei der drei Studien berichteten von einer klinisch relevanten Verbesserung (&gt; 4 Einheiten) unter der Triple-Therapie. (Keine gepoolten Ergebnisse).</li> <li>○ Nebenwirkungen: Keine stat. Analyse.</li> <li>○ Notfallmedikation: Inkonsistente Ergebnisse.</li> <li>○ Dyspnoe: Inkonsistente Ergebnisse.</li> </ul> <p>Triple- Therapie vs. Anticholinergika + LABA oder LABA + ICS Kombinationstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Es wurden keine statistischen Vergleiche hinsichtlich einer Triple-Therapie gegenüber einer Zweikombinationstherapie mit Bronchodilatoren in den Studien durchgeführt.</li> </ul> <p>Dual- Bronchodilatorentherapie vs. Monotherapie (basierend auf einem Review; Vergleich: Ipratropium plus Salmeterol vs. Salmeterol allein):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Exazerbationsrate und Nebenwirkungen.</li> <li>○ Hinsichtlich der Lebensqualität wurde ein stat. signifikanter Vorteil unter der Kombinationstherapie gezeigt (MD: -2.00; 95% KI -3.49; -0.51), auch wenn dieser Unterschied nicht klinisch relevant war (&gt;4 Einheiten).</li> <li>○ Keine Angaben zu anderen Endpunkten.</li> </ul>
	<p>4. Kommentare der Autoren und FBMed:</p> <p>Die Studien wiesen ein heterogenes Patientenkollektiv auf und zudem Unterschiede in der Methodik (z.B Messverfahren)</p>
<p>Kilber, 2010 [26]</p> <p>The effects of long-acting bronchodilators on total mortality in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We performed a comprehensive systematic review and meta-analysis to evaluate the effects of longacting bronchodilators on total mortality in stable COPD.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> COPD (mit stufenübergreifenden Schweregraden)</p> <p><u>Intervention/ Komparator</u>: ICS + LABA (Formoterol/Budesonid, Salmeterol/Fluticason) oder der Monotherapien: Tiotropium,</p>

	<p>Formoterol, Salmeterol alleine</p> <p>Endpunkt: Mortalität (jede Ursache)</p> <p>Suchzeitraum: keine Angabe; eingeschlossene Studien von 2002 bis 2008</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 27 (n=30.495)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Kombinationstherapie ICS/LABA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Es traten signifikant weniger Todesfälle (269) unter der Kombinationstherapie auf im Vergleich zu der Referenzgruppe (333) (gepooltes Ergebnis: RR: 0.80; 95%KI: 0.69-0.94; p=0.005) → ca. 20% Reduktion mit Kombinationstherapie hinsichtlich der Gesamtmortalität</li> <li>○ Hinweis: Diese Ergebnisse waren vor allem beeinflusst durch die große Studie von Calvery et al (74%). Die Richtung des Ergebnisses veränderte sich jedoch nicht, wenn diese Studie ausgeschlossen wurde (RR: 0.73; 95%KI: 0.54-0.99; p=0.04).</li> <li>○ Die Ergebnisse blieben weiterhin signifikant, wenn nur verglichen wurde gegenüber Plazebo (RR: 0.83; 95%KI: 0.70-0.98; p=0.03).</li> </ul> <p>Salmeterol vs. Plazebo (basierend auf 5 Studien)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Mortalität (222 vs. 254 Todesfälle).</li> </ul> <p>Formoterol vs. Plazebo (basierend auf 4 Studien)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Mortalität (19 vs. 24). Hinweis: LABAs allgemein zeigten keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gesamtmortalität bei COPD Patienten (p=0.21)</li> </ul> <p>Tiotropium vs. Plazebo (basierend auf 7 Studien)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Mortalität (431 vs. 453).</li> </ul> <p>Tiotropium vs. Ipratropium (basierend auf einer Studie)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen beiden</li> </ul>

	<p>Gruppen hinsichtlich der Mortalität.</p> <p>Tiotropium vs. Salmeterol/Fluticason (basierend auf einer Studie)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Stat. signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie im Vergleich zu Tiotropium (RR: 1.79; 95%KI: 1.06-3.02; p=0.03)</li> </ul> <p>Allgemein: Keine stat. signifikante Assoziation von Tiotropium und Gesamtmortalität (p= 0.61).</p> <hr/> <p>4. Kommentare der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Fehlen von individuellen Daten.</li> <li>● Heterogenität hinsichtlich Dosierung und Arzneimitteln in den Studien.</li> <li>● Keine Evaluation hinsichtlich der krankheitsspezifischen Mortalität.</li> <li>● Unterschiede in der Gabe von anderen AM während Studieneinschluss.</li> <li>● Unterschiede in den Drop-out Raten</li> </ul>
<p>Singh, 2009 [41]</p> <p>Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Our primary objectives were to systematically review the current evidence of the risks of pneumonia with long-term use of inhaled corticosteroids in patients with COPD. We also aimed to ascertain the risk of pneumonia-related mortality and overall mortality in these trials as a secondary objective.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (stufenübergreifende Schweregrade)</p> <p>Intervention/ Komparator: a.) ICS vs. Plazebo</p> <p>b.) ICS + LABA vs. LABA</p> <p><u>Endpunkte:</u> Jede Pneumonie (als Nebenwirkung) und schwere Pneumonien, Pneumonie bedingte Mortalität, Gesamtmortalität</p> <p>Hinweis: Der primäre Endpunkt „jede Pneumonie“ beinhaltete auch Pneumonien die als schwere unerwünschte Ereignisse berichtet wurden. Und der primäre Endpunkt „schwere Pneumonien“ umfasst auch Pneumonie assoziierte Mortalität.</p> <p>Studiendauer: 24-56 Wochen</p> <p>Suchzeitraum bis 2008</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 18 (n=6.996)</p>

	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ICS Therapie war stat. signifikant assoziiert mit einem erhöhten allgemeinen Pneumonierisiko (RR: 1.60; 95% KI: 1.33-1.92; p=0.001) und schweren Pneumonien (RR:1.71; 95%KI: 1.46-1.99; p:0.001) gegenüber Plazebo und LABAs, jedoch ohne dabei Einfluss auf die Mortalität zu haben.</li> <li>• ICS Therapie war stat. signifikant assoziiert mit einem erhöhtem Risiko der schweren Pneumonien, wenn verglichen wird mit Plazebo (RR: 1.81; 95% KI: 1.44-2.29; p=0.001).</li> <li>• Auch eine Kombination von ICS mit LBA zeigte gegenüber einer LABA Monotherapie ein stat. signifikant erhöhtes Risiko auf schwere Pneumonien (RR: 1.68; 95%KI: 1.20-2.34; p=0.002).</li> </ul> <p>4. Kommentare der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschiede in der Definition der Pneumonien in den Studien.</li> <li>• Die meisten Studien waren nicht ausreichend gepowert um einen stat. signifikanten Effekt hinsichtlich der Gesamtmortalität und der Pneumonie bedingter Mortalität zu zeigen.</li> <li>• Möglichkeit der Verzerrung, aufgrund fehlender individueller Daten.</li> </ul>
<p>Singh, 2010 [42]</p> <p>Risk of pneumonia associated with long-term use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a critical review and update</p>	<p>Update der o.g. (Singh, 2009) Metaanalyse mit einer Literaturrecherche in Okt. 2009.</p> <p>(Primärer) Endpunkt: Pneumonie</p> <p>Ergebnisdarstellung ( basierend auf 24 Langzeitstudien mit N=23,096)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es zeigte sich ein stat. signifikantes Pneumonie-Risiko unter ICS Therapie (RR: 1.57; 95% KI 1.41–1.75, P&lt;0.0001).</li> <li>• Das erhöhte Risiko ging jedoch nicht mit einer erhöhten Mortalität einher.</li> </ul> <p>Kommentare der Autoren und FBMed:</p> <p>Die Studien schlossen Patienten ein mit unterschiedlicher ICS Einnahme (Dauer) und Schweregrad der COPD.</p>
<p>Rodrigo, 2008 [37]</p> <p>Safety of long-acting beta-agonists in stable COPD: a systematic review</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the safety, as the primary end point outcome, and secondarily the efficacy of the use of LABAs in patients with COPD compared with placebo and anticholinergics.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p>

	<p><u>Intervention/ Komparator</u>: LABAs oder LABAs + ICS vs Plazebo oder ICS oder Tiotropium (+/- SABAs)</p> <p><u>Endpunkte</u>: schwere COPD Exazerbationen; Mortalität (jede Ursache); respiratorische Todesfälle, FEV1; Lebensqualität; Notfallmedikation</p> <p>Suchzeitraum bis 2007</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 27 (n=20.527)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LABAs zeigten eine stat. signifikante Reduktion schwerer Exazerbationen, wenn verglichen wird mit Plazebo (RR: 0.78; 95% KI: 0.67- 0.91).</li> <li>• Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen LABAs und Plazebo hinsichtlich respiratorischer Todesfälle.</li> <li>• Die Kombination LABA mit ICS zeigte eine stat. signifikante Reduktion des respiratorischen Mortalitätsrisikos wenn verglichen wird mit LABA allein (RR: 0.35; 95% KI: 0.14 - 0.93).</li> <li>• Unter der LABA Therapie konnte bei teils hoher Heterogenität eine stat. signifikante Verbesserung hinsichtlich der FEV1 (p =0.0001), gesundheitsbezogene Lebensqualität (Salmeterol: WMD:-3.26; 95%KI: -4.57;-1.96; p= 0.0001; I2 = 83%) und dem Einsatz von Notfallmedikation (WMD:-1.22; 95% KI:-1.42;-1.02; p= 0.04) gezeigt werden, wenn verglichen wird gegen Plazebo. Hinweis: Größere durchschnittliche Verbesserung der Lebensqualität unter Formoterol im Vergleich zu Salmeterol (p=0.05).</li> <li>• Unter einer Tiotropium Therapie konnte eine Reduktion der Inzidenz schwerer COPD Exazerbationen im Vergleich zu LABAs gezeigt werden (RR: 0.52; 95% KI: 0.31 - 0.87).</li> </ul>
	<p>4. Kommentare der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschluss von reversiblen and irreversiblen COPD Patienten.</li> <li>• In den meisten Studien war Begleitmedikation erlaubt.</li> </ul>
<p>Rodrigo, 2009 [36]</p> <p>Safety and efficacy of combined long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting beta-agonists monotherapy for stable COPD: a</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The following two specific questions were identified: (1) what are the risks of adding an ICS to a LABA compared with LABAs monotherapy? and (2) does therapy with LABAs/ICSs provide significant clinical benefits compared with LABA monotherapy?</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p>

<p>systematic review</p>	<p><u>Intervention</u> LABA+ICS</p> <p><u>Komparator</u> LABA allein</p> <p><u>Endpunkte</u>: COPD Exazerbationen und Mortalität, Lungenfunktion, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum bis 2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 18 (n=12.446)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Kombinationstherapie LABA/ICS zeigte keinen stat. signifikanten Effekt hinsichtlich schwerer Exazerbationen, Mortalität (jede Ursache), respiratorischer Mortalität, und kardiovaskulärer Mortalität, wenn verglichen wird gegen eine LABA Monotherapie.</li> <li>• Es konnte ein stat. signifikanter Effekt unter der Kombinationstherapie LABA/ICS hinsichtlich moderater Exazerbationen (RR:0.84; 95% KI:0.74 -0.96; I<sup>2</sup>= 50%) und der Lebensqualität (WMD: -1.88; 95%KI: -2.44;-1.33; I<sup>2</sup>=29%) gezeigt werden, bei teils moderater Heterogenität, wenn verglichen wird gegen LABA alleine.</li> <li>• Unter der Kombinationstherapie konnte eine stat. signifikante Verbesserung der Lungenfunktion (FEV1: Pre-bronch.: 0.06L &amp; Post-bronch.:0.04 L, p= 0.0001) gezeigt werden.</li> <li>• LABA/ICS Kombinationstherapie geht mit einem stat. signifikant erhöhtem Pneumonie-Risiko einher (RR:1.63;95%KI:1.35-1.98).</li> </ul>
	<p>4. Einschränkungen der Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschiedliche Definitionen von COPD Exazerbationen und Pneumonien in den Studien</li> <li>• Die meisten Studien waren nicht ausgelegt um Endpunkte wie Mortalität (jede Ursache), respiratorische, oder kardiovaskuläre Mortalität zu untersuchen.</li> <li>• 80% der Patienten in den Studien waren Männer.</li> </ul>
<p>Puhan, 2009 [33]</p> <p>Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Therefore, our aim was to assess the relative effectiveness of competing inhaled drug regimens for the prevention of exacerbations in patients with stable COPD in a pooled analysis of randomized comparisons. In addition, we assessed whether the effectiveness depend on the severity of COPD, treatment duration, or the definition of an exacerbation (event based or symptom based).</p>



	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Patienten mit moderater oder schwerer COPD</p> <p><u>Intervention</u> Inhalative Arzneimittel</p> <p><u>Komparator</u>: Plazebo oder Kombinationstherapien (Untersuchte Wirkstoffe: Salmeterol, Fluticason, Tiotropium, Formoterol, Budenosid, Beclomethason)</p> <p><u>Endpunkte</u>: Exazerbationen</p> <p>Studiendauer: ≥ 4 Wochen</p> <p>Suchzeitraum bis 2007</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 35 (n=26.786)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Behandlungsweisen zeigten eine statistisch signifikante Reduktion der Exazerbationen, wenn verglichen wird gegen Plazebo (Anticholinergika (OR): 0.71 (95% KI: 0.64-0.80) / ICS (OR): 0.78 (95% KI: 0.70-0.86).</li> <li>• Verglichen mit einer Monotherapie, zeigte sich, dass die kombinierte Behandlung einen additiven Effekt hat (Vergleich mit LABAs: 0.93; 95% KI 0.84 - 1.04 / Vergleich mit Anticholinergika: 1.02; 95% KI 0.90 - 1.16).</li> <li>• Wenn FEV1 ≤ 40% (predicted) lag, zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion der Exazerbationen unter Anticholinergika, ICS und unter einer Kombinationstherapie, wenn verglichen wird mit LABAs alleine; nicht aber wenn der FEV1 &gt; 40% predicted lag.</li> </ul> <p>4. Kommentare der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endpunkt war nur auf Exazerbationen ausgerichtet, andere Endpunkte wie Lebensqualität und Mortalität wurden nicht untersucht.</li> <li>• Fehlen von Patientenindividueller Daten (FEV1).</li> </ul>
<p>Sobieraj, 2008 [43]</p> <p>Benefits and risks of adjunctive inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We conducted a meta-analysis to elucidate the benefits and risks associated with adjunctive ICS treatment in patients with severe or very severe COPD.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p>

<p>meta-analysis</p>	<p><u>Intervention</u> ICS + LABAs oder Tiotropium</p> <p><u>Komparator</u> LABA Monotherapie</p> <p><u>Endpunkte</u>: Exazerbationen, Gesamtmortalität, Lebensqualität (SGRQ score), Pneumonie, orale Candidiasis, Studienabbrüche</p> <p>Suchzeitraum bis 2008</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 (n=7992)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exazerbationen (7 Studien): Stat. signifikanter Vorteil unter der Therapie mit zusätzlicher ICS Gabe (0.82; 95% KI:0.72-0.92).</li> <li>• Gesamtmortalität (8 Studien): Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.</li> <li>• Lebensqualität (6 Studien): Stat. signifikanter Vorteil unter der Therapie mit zusätzlicher ICS Gabe (1.98; 95% KI,-2.56;-1.40).</li> <li>• Pneumonie (5 Studien): Stat. signifikant erhöhtes Risiko unter der Therapie mit zusätzlicher Gabe von ICS (RR, 1.68; 95% KI, 1.28-2.21).</li> <li>• Orale Candidiasis (6 Studien): Stat. signifikant erhöhtes Risiko unter der Therapie mit zusätzlicher Gabe von ICS (RR, 2.93; 95% KI, 1.94-4.42).</li> <li>• Studienabbrüche (8 Studien): Stat. signifikant weniger Studienabbrüche unter der Therapie mit zusätzlicher Gabe von ICS (RR, 0.83; 95% KI, 0.74-0.93).</li> </ul> <hr/> <p>4. Kommentare der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschiede zwischen den Studien u.a. hinsichtlich Schweregrad der COPD, Dauer der Studie, Definition von Exazerbationen können möglicherweise zu Heterogenität und folglich zu Verzerrungen geführt haben.</li> <li>• Primärer Endpunkte unterschiedlich in den Studien.</li> <li>• Möglichkeit auf Publikationsbias.</li> </ul>
<p>Wang, 2011 [46]</p> <p>Comparison of tiotropium plus formoterol to tiotropium alone in stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This meta-analysis was performed to evaluate the differences in efficacy and adverse events associated with combination therapy compared with tiotropium alone, in patients with stable COPD.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention</u> Tiotropium plus Formoterol oder Arformeterol</p> <p><u>Komparator</u> Tiotropium alleine</p>

	<p><u>Endpunkte:</u> Lungenfunktion, Dyspnoe, Nebenwirkungen, COPD Exazerbationen</p> <p>Suchzeitraum bis Juli 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):8 (n=1868)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lungenfunktion: Stat. signifikante Verbesserung der durchschnittlichen Lungenfunktion (FEV1 und FVC) unter der Kombinationstherapie, wenn verglichen wird gegen Tiotropium alleine (FEV1: WMD: 105 mL; 95%KI: 69-142 / FVC: WMD: 135 mL; 95%KI: 96-174).</li> <li>• Dyspnoe: Stat. signifikanter Vorteil unter der Kombinationstherapie, wenn verglichen wird gegen Tiotropium alleine (WMD: 1.50; 95%KI: 1.01-1.00). Zusätzlich zeigten sich ähnliche Unterschiede zwischen beiden Gruppen zum Vorteil der Kombinationstherapie hinsichtlich einer klinisch relevanten Verbesserung (OR: 2.34; 95%KI: 1.58-3.46).</li> <li>• Nebenwirkungen und COPD Exazerbationen: Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.</li> </ul> <p>4. Kommentare der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurden nur zwei relevante Studien in die Metaanalyse eingeschlossen.</li> <li>• Studiendesign und Arzneiregime der Kombinationstherapien waren unterschiedlich.</li> <li>• Daten zu geeigneten Endpunkten waren teilweise nur eingeschränkt vorhanden.</li> <li>• Studiendauer teilweise zu kurz um Exazerbationen adäquat evaluieren zu können.</li> </ul>
<p>Loke, 2010 [27]</p> <p>Risk of myocardial infarction and cardiovascular death associated with inhaled corticosteroids in COPD</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Our primary objective was to systematically ascertain the risk of myocardial infarction (MI) or CV death associated with long-term use of ICS compared with control therapies in COPD. As a secondary objective, we aimed to ascertain the effects of ICS on overall mortality.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> COPD Patienten mit jeglichem Schweregrad wurden eingeschlossen</p> <p><u>Intervention/Komparator:</u> ICS vs. Plazebo oder ICS + LABA vs. LABA alleine</p> <p><u>Endpunkte:</u> Inzidenz tödlicher und nicht tödlicher Myokardinfarkte</p>

	<p>und kardiovaskulärer Todesfälle; Kombinationsendpunkt kardiovaskuläre Mortalität (tödliche Myokardinfarkte, tödliche Schlaganfälle, plötzlicher Tod, Herzstillstand, tödliche Herzrhythmusstörungen), Gesamtmortalität (da keine der RCTs Mortalität als primären Endpunkt untersucht haben).</p> <p>Suchzeitraum bis Mai 2008</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 23 (n=23396)</p> <p>(Zusätzlich werden 12 Beobachtungsstudien beschrieben; es erfolgt keine Darstellung der Ergebnisse)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>RCTs: Eine ICS Gabe war nicht mit einer stat. signifikanten Risikoreduktion von Myokardinfarkten, kardiovaskulärer Todesfälle oder Mortalität assoziiert:</p> <p><u>Myokardinfarkte</u>: ICS use was not associated with a significant effect on the risk of MI; 105 (1.0%) out of 10,222 versus 107 (1.2%) out of 8,951 for control; RR 0.95 (95% CI 0.73–1.23); p=0.68</p> <p><u>kardiovaskulärer Todesfälle</u>: ICS use was not associated with a significant effect on the risk of CV death; 149 (1.8%) out of 8,274 versus 145 (1.9%) out of 7,705 for control; RR 1.02 (95% CI 0.81–1.27) p=0,89</p> <p><u>Mortalität</u>: ICS use was not associated with a significant effect on the risk of mortality; 580 (5.2%) out of 11,241 versus 596 (5.8%) out of 10,211 for control; RR 0.96 (95% CI 0.86–1.07); p=0.43)</p> <p>4. Kommentare der Autoren</p> <p>Bei den Beobachtungsstudien war die Studienanzahl beschränkt auf publizierte Studien, während bei den RCTs auch unpublizierte Daten zugezogen wurden.</p>
<p>Rodrigo, 2012 [39]</p> <p>Comparison of three combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: A systematic</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The objective of this systematic review is to assess the efficacy of these therapeutic combinations compared with tiotropium monotherapy in COPD patients.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Patienten mit einer moderaten bis schweren COPD</p> <p><u>Intervention/Komparator</u>: Tiotropium+LABA („Dualtherapie“) oder LABA+ICS („Kombinationstherapie“) oder Tiotropium+LABA+ICS</p>

review	<p>(„Dreifachkombinationsherapie“) vs. Tiotropium Monotherapie</p> <p><u>Endpunkte:</u> Lungenfunktion (FEV1), Notwendigkeit einer Notfallmedikation, Lebensqualität, Dyspnoe, COPD Exazerbationen, Gesamtmortalität, Studienabbrüche, schwere Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum bis 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 20 (n=6803)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil sowohl unter einer Dualtherapie als auch unter einer Kombinationstherapie, hinsichtlich der Lungenfunktion (FEV1) (Dualtherapie: p=0.0003 /Kombinationstherapie: p=0.01) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Dualtherapie: p=0.006 /Kombinationstherapie: p=0.0001), nicht aber hinsichtlich des Risiko an COPD Exazerbationen.</li> <li>• Stat. signifikante Vorteile hinsichtlich Dyspnoe zeigte sich unter einer Dualtherapie (Dualtherapie: p=0.0007).</li> <li>• Unter einer Kombinationstherapie wurde ein stat. signifikant erhöhtes Risiko an schweren Nebenwirkungen identifiziert (p=0.02).</li> <li>• Die Dreifachkombinationstherapie war einer Monotherapie stat. signifikant hinsichtlich der Lungenfunktion (p=0.0001) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (p=0.0005) überlegen.</li> <li>• Zusätzlich zeigte sich ein nicht stat. signifikanter Trend hinsichtlich einer Reduktion der COPD Exazerbationen.</li> </ul> <hr/> <p>4. Kommentare der Autoren</p> <p>Unterschiede zwischen den Studien in: Studiendauer, Stichprobenumfang, Endpunkte (primär/sekundär).</p>
--------	--

\* Teilweise keine Ausarbeitung im Detail, da die Ergebnisse mit denen in den Cochrane Reviews (vorausgesetzt: selbe Vergleiche) in ihrer Aussage (Effektrichtung) meist übereinstimmen.

## Monotherapie

Drummond, 2008 [10]  Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive	<p>1. Fragestellung</p> <p>To systematically review and quantitatively synthesize the effects of ICS therapy on mortality and adverse events in patients with stable COPD.</p>
--	--

<p>pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis</p>	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Patienten mit stabiler COPD (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention</u> ICS</p> <p>Komparator: Plazebo oder LABA (Salmeterol, Formoterol) oder LAMA (Tiotropium)</p> <p><u>Endpunkte</u>: Gesamtmortalität (nach einem Jahr); Pneumonierate, Frakturen, Mortalität (nach 6 Monaten, 2 Jahren und 3 Jahren follow-up)</p> <p>Suchzeitraum bis Feb. 2008</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 (n=14426)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität nach 1-Jahr zwischen den Gruppen.</li> <li>• Unter der ICS Therapie zeigte sich ein stat. signifikant vermehrtes Auftreten von Pneumonien im Vergleich zur Kontrollgruppe bei einer hohen Heterogenität (777 von 5405 Patienten vs. 561 von 5371 Patienten ; RR: 1.34; 95% KI, 1.03-1.75; P=0.03; I<sup>2</sup>=72%).</li> <li>• Keine Unterschiede hinsichtlich der Frakturen zwischen den beiden Gruppen.</li> </ul>
	<p>4. Einschränkungen der Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fehlen von Mortalitätsdaten der 11 Studien, gepoolte Ergebnisse dadurch möglicherweise nicht ausreichend gepowert um einen signifikanten Unterschied zu zeigen.</li> <li>• Unterschiedliche Definitionen von Pneumonie.</li> <li>• Heterogenität aufgrund Art und Dosierung der ICS in den Studien.</li> <li>• Qualitative Heterogenität aufgrund unterschiedlicher Kriterien für Alter, COPD Schweregrad und Rauchverhalten.</li> <li>• Allgemein geringe Anzahl an Frakturen.</li> <li>• Keine Aussagen zu Lebensqualität und Veränderungen der Symptomatik.</li> </ul>
<p>Cope, 2011 [8]</p> <p>Comparative efficacy of indacaterol 150 µg and 300 µg versus</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare efficacy of indacaterol to that of fixed-dose combination (FDC) Formoterol and budesonide (FOR/BUD) and FDC salmeterol and fluticasone (SAL/FP) for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) based on the available randomized</p>

<p>fixed-dose combinations of formoterol + budesonide or salmeterol + fluticasone for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease - a network meta-analysis</p>	<p>clinical trials (RCTs).</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Erwachsene mit COPD (Schweregrad: schwere oder sehr schwere COPD)</p> <p><u>Intervention</u> Indacaterol (150 µg &amp; 300 µg)</p> <p><u>Komparator</u>: Formoterol + Budesonide oder Salmeterol + Fluticasone oder Plazebo</p> <p><u>Endpunkte</u>: Lungenfunktion (FEV1); Lebensqualität; TDI Score</p> <p>Suchzeitraum bis 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 15 (n=10211)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung :</p> <p>Indacaterol Dosierung 150 µg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Stat. signifikant größere Veränderung vom Ausgangswert in FEV1 nach 12 Wochen im Vergleich zu Formoterol/Budenosid (9/160 µg: □0.11 L; 95% KI: 0.08, 0.13 / 9/320 µg: (0.09 L; 95%KI: 0.06, 0.11) und war vergleichbar mit Salmeterol/Fluticason.</li> <li>○ Indacaterol ist hinsichtlich der Lebensqualität nach 6 Monaten vergleichbar mit Salmeterol/Fluticason 50/500 µg</li> </ul> <p>Indacaterol Dosierung 300 µg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ähnliche Ergebnisse wie bei der Indacaterol Dosierung mit 150 µg indem es einen vorteilhaften Effekt hinsichtlich des FEV1 im Vergleich zu beiden Formoterol/Budenosid Dosierungen zeigt und vergleichbar ist gegenüber der Kombination Salmeterol/Fluticason (beide Dosierungen).</li> <li>○ Indacaterol 150 µg und 300 µg zeigten eine Vergleichbarkeit im TDI Score gegenüber Salmeterol/Fluticason (beide Dosierungen).</li> </ul>
	<p>4. Kommentare der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● In den Studien zu Indacaterol durften die Patienten weiter begleitend ICS einnehmen, dies war in den Formoterol/Budenosid Studien nicht der Fall</li> <li>● Unterschiede hinsichtlich des Alters, Geschlechts, der Raucher und Patienten mit schwerer oder sehr schwerer COPD in den Studien mit Indacaterol im Vergleich zu anderen Studien.</li> </ul>

Halpin, 2009 [15]  Patient-level pooled analysis of the effect of tiotropium on COPD exacerbations and related hospitalisations	1. Fragestellung To assess the effect of tiotropium 18mcg once daily on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations and exacerbation-related hospitalisations using a patient-level pooled analysis.
	2. Methodik: Pooled Patient-level Analysis  <u>Population</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)  <u>Intervention</u> Tiotropium  <u>Komparator</u> Plazebo  <u>Endpunkte</u> : Exazerbationen; Krankenhauseinweisungen aufgrund Exazerbationen  Studiendauer: > 24 Wochen  Suchzeitraum: es wurden RCT eingeschlossen, die bis Feb 2006 abgeschlossen waren  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 (n=6171, 2.862 in Plazebogruppe; 3.309 in Tiotropiumgruppe)
	3. Ergebnisdarstellung  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn verglichen wird mit Plazebo reduziert Tiotropium signifikant (21%) sowohl das Risiko auf COPD Exazerbationen (HR: 0.793; 95%KI: 0.73–0.86; p&lt;0.0001) als auch das Risiko auf Krankenhauseinweisungen aufgrund Exazerbationen (HR: 0.791; 95%KI: 0.65–0.96; p=0.015).</li> <li>• Die Zeit bis zu einer ersten Exazerbation (p&lt;0.001) und einer ersten Krankenhauseinweisung aufgrund einer Exazerbation (p=0.015) wurde unter Tiotropium signifikant gesteigert. Hinweis: Der Effekt von Tiotropium war konsistent mit Hinblick auf u.a. Unterschiede in z.B.: Alter, Geschlecht, oder Krankheitsschwere.</li> </ul>
	4. Kommentare der Autoren  Unterschiede u.a.in: Zeit zwischen den Visiten, Studiendauer, Definition von Exazerbationen und der Population.
Wang, 2011 [47]  Effect of long-acting beta-agonists on the frequency of COPD	1. Fragestellung This meta-analysis was performed to evaluate the effect of long-acting beta-agonists on the frequency of exacerbations.
	2. Methodik



<p>exacerbations: a meta-analysis</p>	<p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend )</p> <p><u>Intervention:</u> Salmeterol, Formoterol, Indacaterol</p> <p><u>Komparator:</u> Plazebo</p> <p><u>Endpunkte:</u> Exazerbationen („moderate“=(Einsatz von Antibiotika oder systemische Steroide) –„schwere“= Krankenhauseinweisung); Therapieabbruch aufgrund Exazerbation)</p> <p>Suchzeitraum bis Dez. 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17 (n=11871)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Salmeterol, Formoterol und Indacaterol reduzierten stat. signifikant COPD Exazerbationen, wenn verglichen wird mit Plazebo (gepooltes Ergebnis: OR: 0.79; 95%KI: 0.65-0.99; p&lt;0.01).</li> <li>• Salmeterol reduzierte stat. signifikant schwere Exazerbationen (0.66;95% KI: 0.49–0.89) und Therapieabbrüche aufgrund Exazerbationen (0.42; 95%KI: 0.21–0.83).</li> <li>• Formoterol führte auch zu einer Verbesserung schwerer Exazerbationen und Therapieabbrüche, jedoch erreichte dies keine stat. Signifikanz. Keine stat. signifikanten Ergebnisse wenn in beiden Studienarmen zusätzlich ICS gegeben wird.</li> <li>• Salmeterol zeigte eine stat. signifikante Reduktion der COPD Exazerbation in beiden Studienarmen, mit oder ohne zusätzliche Gabe von ICS (OR: 0.80; 95%KI: 0.65-0.99; p=0.04).</li> </ul> <p>4. Kommentare der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In den meisten Studien waren Exazerbationen nicht der primäre Endpunkt.</li> <li>• Begleitmedikation in Indacaterol Studien erlaubt (wahrer Effekt der Monotherapie?).</li> <li>• Heterogenität hinsichtlich Krankenhauseinweisungen aufgrund unterschiedlicher Kriterien der Ärzte.</li> <li>• Publikationsbias hinsichtlich schwerer Exazerbationen und Therapieabbrüche.</li> </ul>
<p>Kaplan, 2010 [21]</p> <p>Effect of tiotropium on quality of life in COPD: a systematic review</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of this study was to review systematically the literature on the effect of the LAAC tiotropium on disease specific health-related QoL (HRQoL).</p> <p>2. Methodik</p>

	<p><u>Population</u> Patienten mit COPD (Schweregrad unklar)</p> <p><u>Intervention:</u> Tiotropium</p> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Plazebo</li> <li>b) Ipratropium</li> <li>c) Salmeterol</li> <li>d) Salmeterol/Fluticason</li> <li>e) Tiotropium plus einem anderen AM</li> <li>f) Tiotropium plus zwei andere AM</li> </ul> <p><u>Endpunkte:</u> Lebensqualität (SGRQ und TDI Score)</p> <p>Suchzeitraum bis 2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 24 (n=dddd)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung :</p> <p>Tiotropium vs. Plazebo (16 trials)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die meisten Studien zeigten eine stat. signifikante Verbesserung unter Tiotropium im Vergleich zu Plazebo hinsichtlich der Lebensqualität (gemessen anhand St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Hinweis: Nur in drei Studien wurde eine klinisch relevante Verbesserung von 4 Einheiten erreicht.</li> <li>• Stat. signifikante Verbesserung unter Tiotropium hinsichtlich des TDI- Index.</li> </ul> <p>Tiotropium vs. andere aktive Therapien (Mono- oder Kombinationstherapien) (7 trials)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stat. signifikante Verbesserung hinsichtlich der Lebensqualität (3.3 Einheiten, p=0.004; nicht klinisch relevant) und TDI (0.9 Einheiten; p=0.001) unter Tiotropium gegenüber Ipratropium (3.3 Einheiten, p=0.004) nach einem Jahr, nur numerische (nicht signifikante) Verbesserungen unter Tiotropium gegenüber Salmeterol.</li> <li>• Die Kombinationstherapie mit Salmeterol/Fluticason zeigt eine stat. signifikante Verbesserung gegenüber Tiotropium (zu TDI keine stat. Vergleiche). Hinweis: Patienten unter Tiotropium erzielten öfter eine klinisch relevante Verbesserung.</li> </ul> <p>Tiotropium vs. ein oder zwei AM zusätzlich zu Tiotropium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die zusätzliche Gabe von anderen Therapien</li> </ul>

	<p>(Kombinationstherapie oder 3er-Kombinationstherapie) zu Tiotropium zeigt additive Effekte auf sowohl Lebensqualität als auch auf den TDI-Index.</p>
<p>Van den Bruel, 2010 [45]</p> <p>Does tiotropium lower exacerbation and hospitalization frequency in COPD patients: results of a meta-analysis</p>	<p>4. Kommentare der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebensqualität war in den meisten Studien der sekundäre Endpunkt.</li> <li>• Lebensqualität nur anhand zwei Methoden (SGRQ und TDI Score) gemessen; TDI bezieht sich nur auf Dyspnoe.</li> <li>• Viele Studien berichteten keine Daten zu individuellen SGRQ Domains.</li> </ul> <p>1. Fragestellung</p> <p>The purpose of this study is to estimate the effect of tiotropium, a long-acting anticholinergic inhalant, on exacerbation and hospitalisation frequency.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u>: COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention</u>: Tiotropium</p> <p><u>Komparator</u>: Plazebo, Salmeterol, Ipratropium</p> <p><u>Endpunkte</u>: Anzahl der Exazerbationen und Anzahl der Krankenhauseinweisungen</p> <p>Suchzeitraum bis Nov 2008</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 (n=13.103)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiotropium vs. Plazebo (8 trials): Tiotropium reduziert stat. signifikant die Anzahl an Exazerbationen (0,31; 95% KI: 0,46-0,17) und Krankenhauseinweisungen (0,04; 95% KI 0,08- 0,01), wenn verglichen wird mit Plazebo.</li> <li>• Tiotropium vs. Ipratropium (1 trial): Tiotropium reduziert stat. signifikant die Anzahl an Exazerbationen (0,23; 95% KI 0,31-0,15) und Krankenhauseinweisungen (0,06; 95% KI -0,09; -0,03), wenn verglichen wird mit Ipratropium.</li> <li>• Tiotropium vs. Salmeterol (1 trials): Es wurde ein stat. signifikanter Unterschied zugunsten der Tiotropiumtherapie hinsichtlich der Anzahl Exazerbation gezeigt, wenn verglichen wird mit Salmeterol (-0,16; 95% KI: -0,29;-0,03); jedoch kein stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich Krankenhauseinweisungen.</li> </ul> <p>4. Kommentare der Autoren</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Möglichkeit auf Publikationsbias (Studien mit weniger vorteilhaften Ergebnissen nicht publiziert).</li> <li>• Unvollständige Daten (Salmeterol Studien)</li> <li>• Keine stratifizierten Ergebnisse hinsichtlich der unterschiedlichen Schweregrade.</li> </ul>
<p>Rodrigo, 2009 [35]</p> <p>Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the safety of regular use of inhaled tiotropium bromide in patients with any severity of COPD.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Patienten mit stabiler COPD</p> <p><u>Intervention</u> Tiotropium</p> <p><u>Komparator</u> Plazebo oder einer anderen aktiven Therapie</p> <p><u>Endpunkte</u>: Kombinationsendpunkt aus: bedeutsamen/unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen, kardiovaskulärer Mortalität, und nicht tödlichem Myokardinfarkt oder Schlaganfall während der Behandlungsperiode, Gesamtmortalität</p> <p>Suchzeitraum bis 2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 (n=18.111)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 trials (n=15,695) (davon 13 trials gegen Plazebo) zeigten kein stat. signifikant erhöhtes Risiko unter Tiotropium im Vergleich zur Kontrolle hinsichtlich des primären Endpunktes (3.6% vs. 4.0%).</li> <li>• Wenn individuelle Bestandteile des Kombinationsendpunktes analysiert wurden, zeigte sich auch hier kein stat. signifikant erhöhtes Risiko unter Tiotropium im Vergleich zur Kontrolle, hinsichtlich des Endpunktes Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses (1.7% vs. 1.9%; basierend auf 10 Studien mit N=13,356 Patienten, davon 9 Studien gegen Plazebo).</li> <li>• Auch kein stat. signifikant erhöhtes Risiko unter Tiotropium hinsichtlich einem Myokardinfarkt im Vergleich zu Plazebo oder Salmeterol oder Salmeterol/Fluticason (1.6% vs. 2.0%), sowie hinsichtlich der Schlaganfall-Inzidenz (1.8% vs. 1,8%).</li> <li>• Tiotropium zeigte kein stat. erhöhtes Risiko hinsichtlich der Gesamtmortalität (Metaanalyse von 16 Studien mit N=17,051 Patienten; RR:0.97; 95% KI, 0.86-1.09; I<sup>2</sup>=20%, p=0.61).</li> <li>• Eine Studie in der Tiotropium mit Salmeterol/Fluticason</li> </ul>

	<p>verglichen wurde, zeigte eine stat. signifikant höhere Inzidenz der Gesamtmortalität unter Tiotropium (RR=1.87; 95% KI:1.07-3.28, p=0.03).</p>
	<p>4. Kommentare der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine der Studien waren darauf ausgelegt kardiovaskuläre Ereignisse zu untersuchen.</li> <li>• 80% der Patienten waren Männer.</li> </ul>
<p>Sin, 2009 [40]</p> <p>Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We aimed to establish the effects of inhaled budesonide on the risk of pneumonia in such patients.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention</u> Inhalatives Budesonid</p> <p><u>Komparator</u> Kontrolle (Plazebo oder Formoterol)</p> <p><u>Endpunkt</u> Pneumonie als Nebenwirkung oder schwere Nebenwirkung</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): k.A.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n=7042)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen hinsichtlich der Inzidenz von Pneumonien</p> <p>Hinweis: Zunehmendes Alter und abnehmende % des FEV1 waren nur zwei Variablen die signifikant mit einem Auftreten von Pneumonien assoziiert waren.</p> <hr/> <p>4. Kommentare der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine der Studien war ausreichend gepowert um einen Unterschied hinsichtlich der Pneumonierate zu zeigen.</li> <li>• Vermehrte Häufigkeit an Therapieabbrüchen in der Kontrollgruppe im Vergleich zu der Gruppe mit inhalativen Budesonid.</li> </ul>
<p>Yohannes, 2011 [50]</p> <p>Tiotropium for treatment of stable COPD: a meta-</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To systematically review recent evidence on the effectiveness of tiotropium versus placebo, ipratropium, and long-acting-β2-agonists on outcomes relevant to patients with stable COPD, including health-related quality of life, dyspnea, exacerbations and</p>

<p>analysis of clinically relevant outcomes</p>	<p>hospitalizations.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u>: COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention</u>: Tiotropium</p> <p><u>Komparator</u>: Plazebo, Ipratropium, und LABAs</p> <p><u>Endpunkte</u>: Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Dyspnoe, Exazerbationen und Krankenhauseinweisungen</p> <p>Suchzeitraum bis Januar 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 16 (n=16301)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiotropium zeigte eine stat. signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wenn verglichen wird mit Plazebo (OR:1.61, 95% KI 1.38–1.88, P &lt; .001) und Ipratropium (OR: 2.03, 95% KI: 1.34–3.07, p= 0.001).</li> <li>• Tiotropium verbesserte stat. signifikant die Inzidenz von Dyspnoe wenn verglichen wird mit Plazebo (OR 1.96, 95% KI 1.58–2.44, p &lt; 0.001) und Ipratropium (OR: 2.10, 95% KI 1.28–3.44, p=0 .003).</li> <li>• Tiotropium reduzierte stat. signifikant das Risiko auf eine Exazerbation (OR: 0.83, 95% KI 0.72–0.94, p=0 .004) und damit assoziierten Krankenhauseinweisungen (OR 0.89; 95% KI 0.80–0.98, p=0 .02), jedoch nicht schwere unerwünschte Ereignisse (p=0 .19) wenn verglichen wird gegen Plazebo.</li> <li>• Vermehrtes Auftreten der Nebenwirkung „trockener Mund“ unter Tiotropium (7.4%) verglichen mit Ipratropium (3.9%), Salmeterol (1.6%) und und Plazebo (2.0%).</li> </ul> <p>4. Kommentare der Autoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für den Vergleich von Tiotropium und Ipratropium oder LABA, waren oft nur ein oder zwei Studien vorhanden.</li> <li>• Problem der doppelten Berücksichtigung von Patienten von sich überschneidenden Publikationen.</li> <li>• Möglicherkeit des Publikations-Bias.</li> </ul>
<p>Rodrigo, 2012 [38]</p> <p>Comparison of Indacaterol with Tiotropium or twice-daily long-acting beta-</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The objective of this systematic review was to explore the efficacy and safety of inhaled indacaterol in comparison with tiotropium or TD-LABA in moderate-severe COPD.</p> <p>2. Methodik</p>

<p>agonists for stable COPD: A systematic review</p>	<p><u>Population</u> Patienten mit moderater bis schwerer COPD</p> <p><u>Intervention</u> Indacaterol</p> <p><u>Komparator</u> Tiotropium oder LABA (2x täglich)</p> <p><u>Endpunkte</u>: FEV1, Notwendigkeit einer Notfallmedikation, Dyspnoe (TDI Index), Gesundheitszustand (SGRQ), Exazerbationen, Nebenwirkungen (schwere), Studienabbrüche, Mortalität (jede Ursache), andere Vitalparameter</p> <p>Suchzeitraum bis Dez. 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 (n=5920)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Indacaterol vs. Tiotropium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stat. signifikante und klinisch signifikante Reduktionen hinsichtlich der Notwendigkeit an Notfallmedikation (-0.57 puffs/days, <math>p &lt; 0.0001</math>) und Dyspnoe (43% höhere Wahrscheinlich den minimal klinisch relevanten Unterschied zu erreichen) unter Indacaterol, verglichen gegen Tiotropium.</li> <li>• Zusätzlich zeigte sich, dass der MCID hinsichtlich des Gesundheitszustandes eher unter einer Indacaterolgabe erreicht wurde, als mit Tiotropium (OR= 1.43; 95% KI:1.22, 1.68; <math>p = 0.00001</math>).</li> </ul> <p>Indacaterol vs. LABA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Lungenfunktion (FEV1), war am Ende der Behandlung stat. signifikant besser in der Indacaterolgruppe, wenn verglichen wird mit einer LABA Therapie (80 ml, <math>p = 0.00001</math>).</li> <li>• Stat. signifikante Vorteile unter Indacaterol gegenüber LABAs hinsichtlich der Dyspnoe (61% höhere Wahrscheinlich den minimal klinisch relevanten Unterschied zu erreichen; <math>p = 0.008</math>), und dem Gesundheitszustand (21% höhere Wahrscheinlich den minimal klinisch relevanten Unterschied zu erreichen; <math>p = 0.04</math>).</li> </ul> <p>Allgemein: Vergleichbares Sicherheitsprofil und Verträglichkeit zwischen den Interventionen.</p>
	<p>4. Kommentare der Autoren</p> <p>Kleine Anzahl an Studien.</p>
<p>CADTH, 2012 [4]</p>	<p>1. Fragestellung</p>

<p>Tiotropium Compared with Ipratropium for Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review of the Clinical Effectiveness (Rapid Response Report)</p>	<p>What is the clinical effectiveness of tiotropium compared with ipratropium for the treatment of patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease?</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Adults with moderate to severe COPD</p> <p><u>Intervention</u> Tiotropiumbromid</p> <p><u>Komparator</u> Ipratropiumbromid</p> <p>Endpunkte: Clinical effectiveness: pulmonary function, chronic activity related dyspnea, health status</p> <p>Suchzeitraum : 2009-2012, Update zu einem Report aus 2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien: 1 HTA-Bericht, 1 Syt. Review</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Tiotropium appears to help improve objective lung function test measures, reduce the proportion of patients with <math>\geq 1</math> exacerbation, and improve COPD-related symptoms. There were conflicting results between the two included reports regarding a reduction in frequency of exacerbations. The use of tiotropium did not demonstrate a survival benefit.</p>
<p>Jiang, 2013 [20]</p> <p>Safety and Efficacy of 12-Week or Longer Indacaterol Treatment in Moderate-to-Severe COPD Patients: A Systematic Review</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This is a meta-analysis of the safety and efficacy of indacaterol in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with treatment duration of <math>\geq 12</math> weeks.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Patienten mit COPD</p> <p><u>Intervention</u> Indacaterol</p> <p><u>Komparator</u> Placebo oder andere Bronchodilatoren</p> <p><u>Endpunkt</u>: Bronchodilator Effect FEV1, Breathlessness</p> <p>Studiendauer: <math>\geq 12</math> Wochen</p> <p>Suchzeitraum bis Sept. 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 (n=5952)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung:</p> <p>Bronchodilator Effect (Post-Dose Trough FEV1) (2 trials n=1569)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ The indacaterol-treated group had a trough FEV1</li> </ul>



	<p>improvement of 171,5 ml compared with the placebo group (95 % CI 145,16, 197,84).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Using trough FEV1s as a measure of therapeutic effect, indacaterol was superior to the other b2-agonists, tiotropium, and placebo at weeks 12, 26, and 52.</li> </ul> <p>Breathlessness</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Overall, in terms of improvement of breathlessness, indacaterol showed no statistical difference to once per day tiotropium and was superior to twice-daily salmeterol and formoterol, and placebo.</li> </ul> <p>As-needed use of salbutamol</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ In reducing the as-needed use of salbutamol, indacaterol were superior to placebo, tiotropium, and formoterol, but not salmeterol (5, 95 % confidence interval (CI), -2.15, 12.15).</li> </ul> <p>Health status (SGRQ)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Neither of the two doses of indacaterol (300 and 600 lg) was statistically superior to formoterol at 12 or 52 weeks; in all cases, the 95 % CI included 0. In subgroup 2, both doses of indacaterol (150 and 300 lg) were statistically superior to open-label tiotropium at 26 weeks; the CIs did not include 0.</li> <li>○ Indacaterol improved St George's Respiratory Questionnaire scores more than placebo and open-label tiotropium, but not formoterol.</li> </ul> <p>Safety</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ The total and serious adverse events and adverse events leading to discontinuation were comparable with open-label tiotropium and the b2-agonists.</li> </ul>
<p>Oba, 2013 [31]</p> <p>Efficacy and safety of roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The purpose of this study was to systematically review the clinical effectiveness and safety of roflumilast.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Patienten mit COPD</p> <p><u>Intervention</u> Roflumilast</p> <p><u>Komparator</u> placebo</p> <p><u>Endpunkte</u>: FEV1, Exacerbation, Lebensqualität, Mortalität</p>

	<p>Studiendauer: <math>\geq 12</math> Wochen</p> <p>Suchzeitraum bis März 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n=8698)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Roflumilast significantly reduced moderate to severe exacerbations (RR 0.85; 95% CI 0.80–0.91) compared with placebo, but not severe exacerbations (RR 0.83; 95% CI 0.68–1.01) or mortality (RR 0.90; 95% CI 0.63–1.28).</li> <li>○ Roflumilast significantly improved lung function relative to placebo, but not quality of life measures.</li> <li>○ AEs (RR 1.11; 95% CI 1.03–1.19) and discontinuations of treatment due to AEs (RR 1.63; 95% CI 1.45–1.84) were significantly more frequent with roflumilast than placebo.</li> <li>○ In the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Safety Pool (12,054 patients), the overall incidence of serious AEs did not differ between groups. However, atrial fibrillation (0.4% versus 0.2%; <math>p = 0.02</math>) and suicidality (0.08% versus 0%) were more frequent with roflumilast than placebo.</li> </ul>

## Leitlinien

<p>Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2012 [3]</p> <p>Nationale VersorgungsLeitlinie COPD – Langfassung, (Version 1.9; zuletzt geändert Jan 2012)</p>	<p>CAVE: Gültigkeit ist abgelaufen!!! Eine Aktualisierung wird derzeit vorbereitet.</p> <p>Eine ausführliche Darstellung zur Methodik findet sich im Leitlinien-Report auf der Internetseite der NVL COPD unter der Rubrik „Methodik“.</p>												
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="3" style="text-align: left; padding: 5px;">Level of Evidenz</th> </tr> <tr> <th style="width: 15%; padding: 5px;">Evidenz-kategorie n. GOLD</th> <th style="width: 40%; padding: 5px;">Quellen der Evidenz</th> <th style="width: 45%; padding: 5px;">Definition</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit umfangreichem Datenmaterial</td> <td style="padding: 5px;">Die Evidenz entstammt Endpunkten aus gut angelegten RCTs, die übereinstimmende Ergebnisse liefern bezüglich der Bevölkerungsgruppe, auf die sich die Empfehlung bezieht. Kategorie A bedarf einer erheblichen Anzahl von Studien mit einem erheblichen Umfang von Studienteilnehmern.</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">B</td> <td style="padding: 5px;">Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit eingeschränktem Datenmaterial</td> <td style="padding: 5px;">Die Evidenz entstammt Endpunkten aus Interventions-studien, die nur eine begrenzte Anzahl von Studienteil-nehmern umfassen, Posthoc- oder Subgruppen-Analysen von RCTs, oder Meta-Analysen von RCTs. Im allgemeinen gilt Kategorie B, wenn wenige RCTs vorhanden sind, diese einen geringen Stichproben-umfang haben, aus Bevölkerungsgruppen stammen, die sich von der Zielgruppe der Empfehlungen unter-</td> </tr> </tbody> </table>	Level of Evidenz			Evidenz-kategorie n. GOLD	Quellen der Evidenz	Definition	A	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit umfangreichem Datenmaterial	Die Evidenz entstammt Endpunkten aus gut angelegten RCTs, die übereinstimmende Ergebnisse liefern bezüglich der Bevölkerungsgruppe, auf die sich die Empfehlung bezieht. Kategorie A bedarf einer erheblichen Anzahl von Studien mit einem erheblichen Umfang von Studienteilnehmern.	B	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit eingeschränktem Datenmaterial	Die Evidenz entstammt Endpunkten aus Interventions-studien, die nur eine begrenzte Anzahl von Studienteil-nehmern umfassen, Posthoc- oder Subgruppen-Analysen von RCTs, oder Meta-Analysen von RCTs. Im allgemeinen gilt Kategorie B, wenn wenige RCTs vorhanden sind, diese einen geringen Stichproben-umfang haben, aus Bevölkerungsgruppen stammen, die sich von der Zielgruppe der Empfehlungen unter-
Level of Evidenz													
Evidenz-kategorie n. GOLD	Quellen der Evidenz	Definition											
A	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit umfangreichem Datenmaterial	Die Evidenz entstammt Endpunkten aus gut angelegten RCTs, die übereinstimmende Ergebnisse liefern bezüglich der Bevölkerungsgruppe, auf die sich die Empfehlung bezieht. Kategorie A bedarf einer erheblichen Anzahl von Studien mit einem erheblichen Umfang von Studienteilnehmern.											
B	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit eingeschränktem Datenmaterial	Die Evidenz entstammt Endpunkten aus Interventions-studien, die nur eine begrenzte Anzahl von Studienteil-nehmern umfassen, Posthoc- oder Subgruppen-Analysen von RCTs, oder Meta-Analysen von RCTs. Im allgemeinen gilt Kategorie B, wenn wenige RCTs vorhanden sind, diese einen geringen Stichproben-umfang haben, aus Bevölkerungsgruppen stammen, die sich von der Zielgruppe der Empfehlungen unter-											

			scheiden, oder wenn die Ergebnisse in gewisser Weise inkonsistent sind.
C	Nichtrandomisierte Studien, Beobachtungsstudien		Die Evidenz entstammt Endpunkten aus unkontrollierten oder nichtrandomisierten Studien oder aus Beobachtungsstudien.
D	Expertenmeinung		Diese Kategorie wird nur verwendet, wenn eine Empfehlungsvergabe wertvoll erscheint, aber die verfügbare Literatur keine höhere Gruppierung zulässt. Der Gruppenkonsens gründet sich auf klinische Erfahrung oder Wissen, das nicht den weiter oben aufgeführten Kriterien entspricht.
<b>Empfehlungsgrade</b>			
A	↑↑		Starke Empfehlung
B	↑		Empfehlung
C	↔		Empfehlung offen
<p>Schweregrad Einteilung der stabilen COPD (Nach GOLD)</p> <p>0 (Risikogruppe) • normale Spirometrie; • chronische Symptome (Husten, Auswurf).</p> <p>I (leichtgradig) • FEV1 ≥ 80 % Soll; • FEV1/VK &lt; 70 %; • mit oder ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe – evtl. bei starker körperlicher Belastung).</p>			

- II (mittelgradig) • 50 % ≤ FEV1 < 80 % Soll;  
 • FEV1/VK < 70 %;  
 • mit oder ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe).
- III (schwer) • 30 % ≤ FEV1 < 50 % Soll;  
 • FEV1/VK < 70 %;  
 • mit oder ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe).
- IV (sehr schwer) • FEV1 < 30 % Soll oder FEV1 < 50 % Soll mit chronischer respiratorischer Insuffizienz;  
 • FEV1/VK < 70 %.

### Medikamentöse Therapie

#### Bronchodilatoren

- Bei Bedarf werden inhalative raschwirksame Bronchodilatoren wie folgt empfohlen: Inhalative raschwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Fenoterol, Salbutamol, Terbutalin) oder Anticholinergika (Ipratropium).  
 ↑↑
- Für die Dauertherapie ab Stufe II werden langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder Tiotropium empfohlen. ↑↑
- Die Kombination aus langwirksamem Beta-2-Sympathomimetikum und raschwirksamem Beta-2-Sympathomimetikum hat gegenüber Einzelsubstanzen einen additiven bronchodilatatorischen Effekt. ↑↑
- Für Theophyllin sind ebenfalls bronchodilatatorische Effekte nachgewiesen worden. Die Gabe von Theophyllin soll wegen der geringeren Effizienz, zahlreicher Interaktionen und der relativ geringen therapeutischen Breite erst nach Einsatz von Anticholinergika und Beta-2-Sympathomimetika erfolgen. ↑↑

#### 2.) Kortikosteroide

- Inhalative Corticosteroide (ICS) sollten bei Patienten verordnet werden, deren FEV1 < 50 % Soll beträgt und die mehr als zwei Exazerbationen pro Jahr haben, welche Antibiotika- und/oder orale Corticosteroid-Therapie erfordern.  
 ↑
- Die Indikationsstellung sollte im Verlauf regelmäßig überprüft werden. ↑
- Behandlungsziele sind eine Verringerung der Exazerbationsrate und eine Verlangsamung der

Verschlechterung des Gesundheitszustandes, die sich nicht unbedingt in den Lungenfunktionsdaten abbildet. ↑

- Eine Langzeit-Therapie mit oralen Kortikosteroiden wird nicht empfohlen. ↑↑

### 3.) Mukopharmaka

- Der Einsatz von N-Acetylcystein, Ambroxol und Myrtilol zur Sekretelimination wird nicht allgemein empfohlen. ↑

### 4.) Antitussiva

Bei produktivem Husten ist die Einnahme von Antitussiva nicht indiziert; bei nicht-produktivem nächtlichem Husten kann der Einsatz von Antitussiva zeitlich befristet indiziert sein. ↑

Therapie der stabilen COPD – Stufenplan	
Stufe IV: FEV1 < 30 % Soll oder respiratorische Insuffizienz	
Risikofaktoren vermeiden*, Schutzimpfungen**, rehabilitative Maßnahmen****	Raschwirksame inhalative Bronchodilatoren*** bei Bedarf; ein oder mehrere langwirksame inhalative Bronchodilatoren*** als Dauertherapie (einzeln oder in Kombination); ICS (bei wiederholten Exazerbationen, Therapieeffekt vorausgesetzt); ergänzende Maßnahmen (Langzeit-Sauerstoff- Therapie, chirurgische Therapie) / erwagen.
Stufe III: 30 % ≤ FEV1 < 50% Soll	
Risikofaktoren vermeiden*, Schutzimpfungen**, rehabilitative Maßnahmen••••	Raschwirksame inhalative Bronchodilatoren*** bei Bedarf; ein oder mehrere langwirksame inhalative Bronchodilatoren*** als Dauertherapie (einzeln oder in Kombination); ICS (bei wiederholten Exazerbationen, Therapieeffekt vorausgesetzt).
Stufe II: < 50 % ≤ FEV1 < 80% Soll	
Risikofaktoren vermeiden*,	Raschwirksame inhalative Bronchodilatoren••• bei Bedarf;

	Schutzimpfungen**, rehabilitative Maßnahmen****	ein oder mehrere langwirksame inhalative Bronchodilatoren*** als Dauertherapie (einzeln oder in Kombination).	
Stufe I: FEV1 ≥ 80% Soll; FEV 1/VK < 70 %			
Risikofaktoren vermeiden*, Schutzimpfungen**	Raschwirksame inhalative Bronchodilatoren* bei Bedarf.		
<p><i>*Vermeidung inhalativer Schadstoffexposition (insbesondere Tabakrauch).</i></p> <p><i>** Impfungen gegen Influenza und Pneumokokken</i></p> <p><i>*** Beta-2-Sympathomimetika und/oder Anticholinergika; Medikament der dritten Wahl ist Theophyllin</i></p> <p><i>**** Ambulante oder stationäre Rehabilitation und/oder nichtmedikamentöse Maßnahmen wie körperliches Training, Atemphysiotherapie und Patientenschulung.</i></p>			
<p>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2010 [30]</p> <p>National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions</p> <p>Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care</p>	<p>Systematische Literaturrecherche; Suchzeitraum bis Aug. 2009 (Update zu der Version aus 2004)</p> <p>Level of Evidence nach der GRADE Systematik.</p> <p>Recommendations</p> <p><u>Inhaled therapy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Short-acting bronchodilators, as necessary, should be the initial empirical treatment for the relief of breathlessness and exercise limitation (GRADE B).</li> <li>• Oral corticosteroid reversibility tests do not predict response to inhaled corticosteroid therapy and should not be used to identify which patients should be prescribed inhaled corticosteroids (GRADE A).</li> <li>• Be aware of the potential risk of developing side effects (including non-fatal pneumonia) in people with COPD treated with inhaled corticosteroids and be prepared to discuss with patients (GRADE A).</li> <li>• Offer once-daily long-acting muscarinic antagonist (LAMA) in preference to four-times-daily short-acting muscarinic antagonist (SAMA) to people with stable COPD who remain breathless or have exacerbations despite using short-acting bronchodilators as required, and in whom a decision has been made to commence regular maintenance bronchodilator therapy with a muscarinic antagonist.</li> </ul>		

- In people with stable COPD who remain breathless or have exacerbations despite using short-acting bronchodilators as required, offer the following as maintenance therapy:
  - if FEV1  $\geq$  50% predicted: either long-acting beta2 agonist LABA or LAMA
  - if FEV1  $<$  50% predicted: either LABA with ICS in a combination inhaler, or LAMA.
- In people with stable COPD and an FEV1  $\geq$  50% who remain breathless or have exacerbations despite maintenance therapy with a LABA:
  - consider LABA+ICS in a combination inhaler.
  - consider LAMA in addition to LABA where ICS is declined or not tolerated.
- Offer LAMA in addition to LABA+ICS to people with COPD who remain breathless or have exacerbations despite taking LABA+ICS, irrespective of their FEV1.
- Consider LABA+ICS in a combination inhaler in addition to LAMA for people with stable COPD who remain breathless or have exacerbations despite maintenance therapy with LAMA irrespective of their FEV1.

Oral Therapy:

- Oral corticosteroids:
  - Maintenance use of oral corticosteroid therapy in COPD is not normally recommended. Some patients with advanced COPD may require maintenance oral corticosteroids when these cannot be withdrawn following an exacerbation. In these cases, the dose of oral corticosteroids should be kept as low as possible (GRADE D).
  - Patients treated with long-term oral corticosteroid therapy should be monitored for the development of osteoporosis and given appropriate prophylaxis. Patients over the age of 65 should be started on prophylactic treatment, without monitoring (GRADE D).
- Oral theophylline:
  - Theophylline should only be used after a trial of short-acting bronchodilators and long-acting bronchodilators, or in patients who are unable to use inhaled therapy, as there is a need to monitor plasma levels and interactions (GRADE D)
- Oral mucolytics:



	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mucolytic drug therapy should be considered in patients with a chronic cough productive of sputum (GRADE B).</li> <li>○ Mucolytic therapy should be continued if there is symptomatic improvement (for example, reduction in frequency of cough and sputum production) (GRADE D).</li> <li>○ Do not routinely use mucolytic drugs to prevent exacerbations in people with stable COPD.</li> <li>● Oral anti-oxidant therapy: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Treatment with alpha-tocopherol and beta-carotene supplements, alone or in combination, is not recommended (GRADE A).</li> </ul> </li> <li>● Anti-tussive therapy: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anti-tussive therapy should not be used in the management of stable COPD (GRADE D).</li> </ul> </li> </ul> <p>Combined oral and inhaled therapy:</p> <p>If patients remain symptomatic on monotherapy, their treatment should be intensified by combining therapies from different drug classes. Effective combinations include: beta2 agonist and theophylline; anticholinergic and theophylline (GRADE A)</p>
<p>Institute for clinical systems improvement (ICSI), 2013 [19]</p> <p>Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)</p> <p>(Updated March 2013)</p>	<p>ICSI (=Institute for Clinical Systems improvement)</p> <p>ICSI GRADE System:  High, if no limitation  Moderate, if some limitations  Low, if serious limitations</p> <p>Evidence Definitions:</p> <p>High Quality Evidence = Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.</p> <p>Moderate Quality Evidence = Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.</p> <p>Low Quality Evidence = Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate or any estimate of effect is very uncertain.</p> <p>Systematische Literaturrecherche (bis September 2012)</p> <p>Weitere Informationen zu dem methodischen Vorgehen finden sich auf den Internetseiten der ICSI.</p>

### Pharmacologic Management

COPD Severity	FEV1% Predicted	FEV1/FVC	Therapy
Mild	$\geq 80\%$	$< 0.7$	<ul style="list-style-type: none"><li>• Short-acting bronchodilators as needed for symptoms</li></ul>
Moderate	50-79%	$< 0.7$	<ul style="list-style-type: none"><li>• Daily long-acting bronchodilators</li><li>• Pulmonary rehabilitation</li></ul>