

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: 2012-10-01-D-038 Acridiniumbromid**

Stand: 02.05.2012

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

### Aclidiniumbromid

**[Dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator zur Befreiung von Symptomen bei erwachsenen Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)]**

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

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p>Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD, Version 1.9, Januar 2012 ist zu berücksichtigen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ab Stufe II langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid)</li> <li>• ab Stufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen pro Jahr sollten zusätzlich inhalative Corticosteroide eingesetzt werden</li> </ul>
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<p>nicht angezeigt</p>
<p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>	<p>DMP COPD 2009</p>
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p><i>Siehe systematische Literaturrecherche</i></p>
<p>Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.</p>	<p>nicht angezeigt</p>
<p>[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.</p>	<p>nicht angezeigt</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator zur Befreiung von Symptomen bei erwachsenen Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD))
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Aclidiniumbromid R03BB05 Eklira® Genuair®	Eklira Genuair wird als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet, um deren Symptome zu lindern.
<b>Selektive Beta2-Adrenozeptor-Agonisten (R03AC), kurzwirksame</b>	
Salbutamol R03AC02 Salbutamol-ratiopharm® N Dosieraerosol, Juli 2009 R03CC02 (systemisch)	symptomatische Behandlung von Erkrankungen mit reversibler Atemwegsobstruktion wie z. B. Asthma bronchiale oder COPD mit reversibler Komponente
Terbutalin R03AC03 Aerodur®, Juli 2011 R03CC03 (systemisch)	zur Behandlung von obstruktiven Atemwegserkrankungen, wie z. B. Asthma bronchiale, chronische Bronchitis und Lungenemphysem
Fenoterol R03AC04 Berotec®, Juni 2009 R03CC04 (systemisch)	symptomatische Behandlung von Asthma bronchiale und/oder anderen Erkrankungen, die mit einer reversiblen Obstruktion der Atemwege einhergehen, z. B. chronisch obstruktive Bronchitis mit und ohne Lungenemphysem
<b>Selektive Beta2-Adrenozeptor-Agonisten, langwirksame</b>	
Salmeterol R03AC12 Serevent®, Dezember 2010	zur Langzeitbehandlung von obstruktiven Atemwegserkrankungen, wie z. B. Asthma bronchiale, chronische Bronchitis und Lungenemphysem

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator zur Befreiung von Symptomen bei erwachsenen Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD))
Formoterol R03AC13 Foradil® P, März 2011	Prophylaxe und Behandlung der Bronchokonstriktion bei Patienten mit reversibler oder irreversibler COPD einschließlich chronischer Bronchitis und Emphysem
Indacaterol R03AC18 Onbrez® Breezhaler®, Dezember 2010	zur bronchialerweiternden Erhaltungstherapie der Atemwegobstruktion bei Erwachsenen mit COPD
Bambuterol R03CC12 (systemisch) Bambec®, Februar 2011	Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen, die mit einer Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen)
Clenbuterol R03CC13 (systemisch) (Spiropent® Tabletten, Februar 2011)	symptomatische Behandlung chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen mit reversibler Atemwegsverengung, wie z. B. Asthma bronchiale oder chronisch obstruktive Bronchitis mit und ohne Emphysem
	<b>Anticholinergika, kurzwirksame</b>
Ipratropiumbromid R03BB01 a) Atrovent® Fertiginhalat, Juli 2011  b) Ipratropium TEVA®, März 2012	a) zur Verhütung und Behandlung von Atemnot bei COPD    b) zur Therapie von reversiblen Bronchospasmen in Zusammenhang mit COPD eingesetzt

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator zur Befreiung von Symptomen bei erwachsenen Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD))
	<b>Anticholinergika, langwirksame</b>
Tiotropiumbromid R03BB04 Spiriva® 18 µg, April 2010	indiziert als dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator zur Befreiung von Symptomen bei COPD
	<b>Kombinationen: Selektiver Beta2-Adrenozeptor-Agonist + Anticholinergikum</b>
Fenoterol + Ipratropiumbromid R03AK03 Berodual® N, März 2011	zur Verhütung und Behandlung von Atemnot bei chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen: Asthma bronchiale [...], Anstrengungsasthma und chronisch obstruktive Bronchitis und ohne Emphysem
Salbutamol + Ipratropiumbromid R03AK04 Ipramol® Teva, Juli 2010	zur Behandlung von Bronchospasmen bei Patienten, die an chronisch obstruktiver Lungenkrankheit (COPD) leiden und eine regelmäßige Behandlung mit Ipratropiumbromid und Salbutamol benötigen
	<b>Kombinationen: Selektiver Beta2-Adrenozeptor-Agonist + Glucocorticoid</b>
Salmeterol + Fluticason R03AK61 Viani® Diskus®, Oktober 2011	symptomatische Behandlung von Patienten mit COPD mit einem FEV <sub>1</sub> < 60 % des Normwertes (vor Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholt aufgetretenen Exazerbationen, die trotz regelmäßiger bronchienerweiternder Therapie signifikante Symptome aufweisen
Formoterol + Budesonid R03AK72 Symbicort® Turbohaler 160/4,5µg und 320/9 µg, Juli 2011)	symptomatische Behandlung von Patienten mit schwerer COPD (FEV <sub>1</sub> < 50 % des Normwertes) und wiederholten Exazerbationen in der Vorgeschichte, die trotz regelmäßiger Behandlung mit lang wirksamen Bronchodilatoren erhebliche Symptome aufweisen

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator zur Befreiung von Symptomen bei erwachsenen Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD))
	<b>Glucocorticoide</b>
Beclometason R03BA01 Junik®, Januar 2009	zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z. B. bei: Asthma bronchiale, chronisch obstruktiver Bronchitis
Budesonid R03BA02 a) Budecort® 200 Novolizer, Januar 2009  b) Pulmicort® Turbohaler, Februar 2011	a) zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z. B. bei: Asthma bronchiale, chronisch obstruktiver Bronchitis  b) Behandlung einer mittelgradigen bis schweren chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (Stadium IIb und III), bei der spirometrisch ein Ansprechen auf inhalativ anzuwendende Glukokortikoide nachgewiesen werden konnte
Fluticason R03BA05 Flutide® Diskus®, November 2010/1	bei nachgewiesener [...] Ansprechbarkeit auf inhalative Glukokortikoide Behandlung einer fortgeschrittenen COPD, zur Verminderung von Häufigkeit und Schwere von Exazerbationen und zur Verzögerung des Abbaus des allgemeinen Gesundheitszustandes
	<b>Xanthine</b>
Theophyllin R03DA04 (systemisch) Euphylong®, Dezember 2011	Behandlung und Verhütung von Atemnotzuständen aufgrund von Bronchokonstriktion bei Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale oder mittel- bis schwergradiger obstruktiver Atemwegserkrankung (z. B. chron. Bronchitis und Lungenemphysem)
Aminophyllin R03DA05 (systemisch) Aminophyllin® 125 mg, Juni 2011	Behandlung und Verhütung von Atemnotzuständen aufgrund von Einengung der Atemwege (Bronchokonstriktion) bei Asthma bronchiale und chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator zur Befreiung von Symptomen bei erwachsenen Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD))
	<b>Phosphodiesterase-Inhibitoren</b>
Roflumilast R03DX07 (systemisch) (Daxas®, Januar 2012)	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

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

**Recherche zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie nach §35a SGB V  
Vorgang: COPD (2012-B-015)**

Stand: 02.05.2012

(redaktionell 30.05.2012)

Systematische Literaturrecherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „COPD und COPD-assoziierte Symptome“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die Jahre 2005-2011 eingeschränkt und die Recherche am 20.09.2011 abgeschlossen. Eine zusätzlich erfolgte Update Recherche wurde am 11.04.2012 abgeschlossen. Die



Suche wurde in folgenden Datenbanken durchgeführt: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Desweiteren, wurde nach IQWiG-Berichten und G-BA Beschlüssen recherchiert. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab insgesamt 236 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 61 Quellen eingeschlossen und in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

G-BA/IQWiG/DMPs	
<b>G-BA : DMP; 2009</b>	<p><b>Medikamentöse Maßnahmen:</b></p> <p><b>Bedarfstherapie:</b></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><u>In begründeten Fällen:</u></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><b>Dauertherapie (Falls erforderlich):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lang wirksames Anticholinergikum (Tiotropiumbromid),</li> <li>• lang wirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol).</li> </ul> <p><u>In begründeten Einzelfällen:</u></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>

## Cochrane Reviews

**Karner & Cates  
(Stand 2011)**

**ICS+LABAs+LAMA  
vs.  
ICS+LABAs oder  
LAMA allein**

Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs

Population: Patienten mit der Diagnose einer COPD (angegebener Schweregrad: moderat bis schwer (GOLD))

- **Subgruppenanalysen nach Schweregrad und Art der Kombinationstherapie geplant, jedoch nicht durchgeführt.**

Intervention: Inhalative Kortikosteroide (ICS) und LABAs (Fluticason/Salmeterol, Budesonid/Formoterol, Beclomethason/Formoterol) und Tiotropium vs. Inhalatives Tiotropium allein oder ICS + LABAs

Endpunkte:

- Primäre Endpunkte: Mortalität; Krankenhauseinweisungen (jede Ursache und aufgrund Exazerbationen); Exazerbationen (jede Ursache und Notwendigkeit von oraler Kortikosteroid oder Antibiotikagabe); Pneumonie; gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Sekundäre Endpunkte: Symptomatik; Lungenfunktion (FEV1); (schwere) Nebenwirkungen; Studienabbrüche

**Ergebnisse:**

Tiotropium plus LABA/ICS vs. Tiotropium + Placebo (basieren auf 3 Studien; N=1021):

- Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Mortalität; der Pneumonierate, den Nebenwirkungen oder ein oder mehreren Krankenhauseinweisungen gezeigt.
  - Werden die Verhältnisse von individuellen Studien betrachtet, wurde ein stat. signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie aus Tiotropium plus LABA/ICS hinsichtlich sowohl der totalen 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.
- 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).
- 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).
  - Durchschnittliche Unterschied nicht klinisch relevant.
- Alle anderen Endpunkte wurden entweder nicht untersucht, traten nicht auf oder erreichten keine statistische Signifikanz.

Anmerkungen:

- Unterschiedliche Dosierungen.
- Unterschiedliche Kombinationen.
- Unterschiedliche Studiendauer; meisten Studien hatten eine Dauer von 6 Monaten.
- Verschiedene primäre Endpunkte.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poolen der Daten aufgrund von Heterogenität nicht immer möglich (Exazerbationen; <math>I^2=85\%</math>).</li> <li>• Mehrere Schweregrade der COPD, keine Stratifizierung.</li> </ul>
<p><b>Nannini et al. (Stand 2010)</b></p> <p><b>ICS+LABA vs. LABA</b></p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit stabiler COPD (keine Exazerbationen bis vor einem Monat vor Studienbeginn)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Geplante Subgruppenanalysen, jedoch nicht durchgeführt.</b></li> <li>• <b>Es wurden allgemein Patienten mit stufenübergreifenden COPD Schweregraden eingeschlossen</b></li> </ul> <p><u>Intervention:</u> ICS/LABA (Fluticason/Salmeterol; Budesonid/Formoterol) vs. LABAs (Salmeterol/Formoterol)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primäre Endpunkte:</u> Exazerbationen, Krankenhauseinweisungen, Mortalität, Pneumonierate</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Lungenfunktion (FEV1, FEV), 6-Minuten Gehstrecke, Lebensqualität, Symptomatik, Notfallmedikation, Nebenwirkungen</li> </ul> <p><u>Ergebnisse(basierend auf 10 Studien von guter Qualität; N=7598 Patienten):</u>  <i>Hinweis: 8 Studien zu Fluticason/Salmeterol und 2 Studien zu Budesonid/Formoterol</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Signifikante Reduktion hinsichtlich Exazerbationen unter der Kombinationstherapie, wenn verglichen wird gegen LABA alleine (RR: 0.82; 95%KI: 0.78-0.88).</li> <li>• Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studien zu Fluticason/Salmeterol und Budesonid/Formoterol gefunden.</li> <li>• Es wurde kein Unterschied hinsichtlich der Mortalität und Krankenhauseinweisungen gezeigt.</li> <li>• Pneumonien traten signifikant häufiger unter der Kombinationstherapie auf (OR: 1.56; 95%KI: 1.32-1.88).</li> <li>• Unter der Kombinationstherapie wurde eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität (keine gepoolten Ergebnisse) sowie der Lungenfunktion (FEV1) gezeigt (keine gepoolten Ergebnisse).</li> </ul> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dominiierende Studie: TORCH Studie.</li> <li>• Unterschiedliche Dosierungen.</li> <li>• Unterschiedlichen Kombinationen.</li> <li>• Wenige Studien zu Budesonid/Formoterol.</li> <li>• Verschiedene primäre Endpunkte.</li> <li>• Unterschiedliche Schweregrade der COPD, nicht stratifiziert.</li> </ul>
<p><b>Appleton et al. (Stand 2008)</b></p> <p><b>SAMA allein oder plus LABA vs.</b></p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Population:</u> Nicht asthmatische Patienten mit stabiler COPD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Es wurden allgemein Patienten mit stufenübergreifenden Schweregraden eingeschlossen.</b></li> </ul> <p><u>Intervention:</u> a.) SAMA (Ipratropium) vs. LABA 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><b>LABA</b></p>	<p><u>Ergebnisse (basierend auf 7 Studien; N=2652)</u></p> <p><u>Monotherapie:</u></p> <p><u>Salmeterol Studien (basierend auf 4 Studien; gepoolte Ergebnisse):</u></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><u>Formoterol Studien (basierend auf 2 Studien; keine gepoolten Ergebnisse):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich Nebenwirkungen.</li> <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><u>Kombinationstherapie (basierend auf drei Studien; poolen der Ergebnisse nicht immer möglich):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es konnte eine signifikante Verbesserung hinsichtlich der Lungenfunktion (Post Bronchodilatator FEV1; p&lt;0.01), 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 I<sup>2</sup>=47%) gezeigt werden, wenn verglichen wird mit Salmeterol alleine.</li> </ul> <p><i>Hinweis: 39% der Patienten unter der Kombinationstherapie erfuhren eine klinisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität wenn verglichen wird gegenüber Salmeterol (13%).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Endpunkte wie Symptomreduktion, Nebenwirkungen und Exazerbationsrate.</li> </ul>
<p><b>Welsh et al. (Stand 2010)</b></p> <p><b>ICS+LABAs vs. LAMA</b></p>	<p>Systematische Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Trennung der großen INSPIRE Studie von zwei weiteren kleineren Studien. INSPIRE beinhaltet Patienten mit schwerer oder sehr schwerer COPD (GOLD III &amp; IV). Die beiden anderen Studien beinhalten Patienten mit moderater &amp; schwerer COPD (GOLD II &amp; III)</b></li> </ul> <p><u>Intervention:</u> ICS + LABAs (Fluticason/Salmeterol, Budesonid/Formoterol, Beclomethason/Formoterol) vs. Inhalatives Tiotropium</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primäre Endpunkte:</u> Mortalität, Krankenhauseinweisungen, Exazerbationen, Pneumonierate</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Lebensqualität, Symptomatik, Lungenfunktion (FEV1), nicht tödliche/schwere Nebenwirkungen, Nebenwirkungen, Studienabbrüche</li> </ul> <p><u>Ergebnisse (N=1507; keine gepoolten Ergebnisse):</u></p> <p><b>INSPIRE Studie (N=1323):</b></p> <p><i>Hinweis: In INSPIRE bekamen die Patienten Fluticason/Salmeterol als Kombinationstherapie.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Mortalität:</u> Signifikant erhöhte Mortalität unter Tiotropium (38/665) im Vergleich zu Fluticason/Salmeterol (21/658) (OR: 0.55; 95%KI: 0.33-0.93). <i>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.</i></li> <li>• <u>Krankenhauseinweisungen:</u> Signifikant mehr Krankenhauseinweisungen unter</li> </ul>

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 Tiotropium (nach 2 Jahren vom Ausgangswert) (MD: -2.07; 95%KI: -4.02;-0.12).  
*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  $\geq 4$  Units (klinisch relevant) (OR: 1.29; 95%KI: 1.04-1.60).*
- **FEV<sub>1</sub>:** Keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Interventionen.
- **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).
- **Nebenwirkungen:** Numerisch mehr Nebenwirkungen unter der Kombinationstherapie im Vergleich zu Tiotropium alleine (*Hinweis: Fehler im Cochrane Review*).
- **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).

#### **Dawber (N=59) & SCO40034 Studie (N= 125):**

Allgemein: In den Studien wurde die Kombination Fluticason/Salmeterol untersucht

- Es traten keine Todesfälle auf.
- Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen beiden Interventionen der hinsichtlich der Krankenhauseinweisungen, Pneumonierate, Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>), (schwere) Nebenwirkungen.
- Es traten mehr Studienabbrüche unter Tiotropium im Vergleich zu Kombinationstherapie auf (keine gepoolten Ergebnisse).

Anmerkungen:

- Hohe Abbruchraten in den Studien, besonders in der INSPIRE Studie.
- Patienten in der INSPIRE Studie durften SABAs oder orale Kortikosteroide begleitend neben der Studienmedikation einnehmen.
- Verschiedene primäre Endpunkte.
- Es wurde nur die Kombination Fluticason/Salmeterol in den Studien untersucht.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein poolen der Daten möglich.</li> <li>• Unterschiedliche Schweregrade der COPD, keine Stratifizierung.</li> </ul>
<p><b>Barr et al. (Stand 2008)</b></p> <p><b>LAMA vs. Plazebo</b></p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit einer klinisch stabilen COPD (keine Exazerbationen bis vor einem Monat vor Studienbeginn)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Vordefinierte Subgruppen/Sensitivitätsanalysen u.a nach Schweregrad der COPD</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Ergebnisse der Subgruppen/Sensitivitätsanalysen:</u> Versuch die vordefinierten Analysen durchzuführen. Es wurde festgestellt, dass sich die Studien hinsichtlich der Subgruppen inklusive des Schweregrades der COPD ähneln. Es wurde nur eine Analyse zu der milden COPD durchgeführt (basierend auf drei Studien mit den höchsten <math>\bar{\phi}</math>-FEV1 Ausgangswert; Ergebnis: Ähnlicher Schätzwert im Vergleich zu der Gesamtschätzung)</li> </ul> </li> <li>• <b>Demnach wurde keine Stratifizierung des Schweregrades durchgeführt, es wurden Patienten mit stufenübergreifendem Schweregrad eingeschlossen.</b></li> </ul> <p><u>Intervention:</u> Tiotropium vs. Plazebo oder Ipratropium oder LABAs (Salmeterol oder Formoterol)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primäre Endpunkte:</u> Exazerbationen, Krankenhauseinweisungen, Mortalität</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Symptomatik, FEV1, 6-Minuten Gehstrecke, Notfallmedikation, Nebenwirkungen</li> </ul> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 9 Studien von guter Qualität; N=6584):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiotropium zeigte eine signifikante Reduktion der COPD Exazerbationen (OR: 0.74; 95%KI: 0.66-0.83), in den damit verbundenen Krankenhauseinweisungen (OR: 0.64; 95%KI: 0.51-0.82) und der Lebensqualität (WMD: -3.3; 95%KI: -4.7;-2.2), wenn verglichen wird gegen Plazebo oder Ipratropium. Wenn verglichen wird mit LABAs werden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich dieser genannten Endpunkte gezeigt.</li> <li>• Hinsichtlich der Lungenfunktion (Ausgangswert) zeigte sich eine signifikant größere Steigerung unter der Tiotropium Gruppe im Vergleich zu sowohl Plazebo (WMD: 14m ml; 95%KI: 118-162 ml) als auch Ipratropium (WMD: 150ml; 95%KI: 106-193mL) und LABAs (WMD: 40ml; 95%KI: 12-68ml) nach 6-12 Monaten.</li> <li>• Die Lungenfunktion bis zum Ende der Studie zeigte eine signifikant geringere Abnahme des FEV1 unter Tiotropium im Vergleich zu Plazebo (WMD: 30ml; 95%KI: 2-56ml); nicht aber gegenüber Ipratropium.</li> <li>• Die einzige berichtete Nebenwirkung war „der trockene Mund“. Diese Nebenwirkung trat signifikant häufiger unter Tiotropium auf wenn verglichen wird gegen Plazebo (OR: 5.4; 95%KI: 3.3-8.8), Ipratropium (OR: 2.1; 95%KI: 1.05-4.2) und Salmeterol (OR: 5.1; 95%KI: 2.2-12).</li> </ul> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschiedliche primäre Endpunkte.</li> <li>• Wenige Studien zu Ipratropiumbromid und Salmeterol.</li> <li>• Mögliche Doppelzählung aufgrund überschneidender Publikationen.</li> <li>• (Mögliche) Verzerrung aufgrund Publikationsbias (funnel plot → Publikationsbias hinsichtlich Exazerbationen) und Selektionsbias.</li> <li>• LABA Studien nur mit Salmeterol.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschiedliche Schweregrade der COPD.</li> </ul>
<p><b>Nannini et al. (Stand 2010)</b></p> <p><b>ICS+LABA vs. Plazebo</b></p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit einer klinisch stabilen COPD (keine Exazerbationen bis vor einem Monat vor Studienbeginn)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Geplante Subgruppenanalysen, jedoch nicht durchgeführt.</b></li> <li>• <b>Allgemein Patienten mit moderater und schwerer COPD eingeschlossen.</b></li> </ul> <p><u>Intervention:</u> ICS plus LABAs (Fluticason/Salmeterol oder Budesonid/Formoterol) vs. Plazebo</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primäre Endpunkte:</u> Exazerbationen und Krankenhauseinweisungen; Mortalität; Pneumonierate</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Lungenfunktion (FEV1 &amp; FEV); 6-Minuten Gehstrecke, Lebensqualität, Symptomatik, Notfallmedikation, Nebenwirkungen</li> </ul> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 11 Studien von guter Qualität; N= 6427)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sowohl Fluticason/Salmeterol als auch die Kombination Budesonid/Formoterol zeigten eine signifikante Reduktion hinsichtlich der Exazerbationsrate wenn verglichen wird mit Plazebo (gepooltes Ergebnis: RR:0.74; 95% KI 0.7 - 0.8). <i>Hinweis: Die klinische Relevanz ist abhängig von der Häufigkeit der Exazerbationen die der Patient erfährt.</i></li> <li>• Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität unter der Kombinationstherapie (gepoolte Ergebnisse von beiden Kombinationen: OR: 0.79; 95%KI: 0.65-0.96). <i>Hinweis: Unterscheidet man die Kombinationen, zeigte sich das signifikante Ergebnis nur bei der Kombination Fluticason/Salmeterol (dominiert durch die große TORCH Studie) nicht aber bei der Kombination Budesonid/Formoterol.</i></li> <li>• Beide Kombinationstherapien führten zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität (SGRQ Score: Fluticason/Salmeterol: -2.9; 95%KI: -3.61;-2.18 / Budesonid/Formoterol: -5.8; 95%KI: -9.32;-2.28 / CRDQ Score gepooltes Ergebnis: 5; 95%KI: 2.48-7.52).</li> <li>• Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung unter der Kombinationstherapie wenn verglichen wird gegen Plazebo hinsichtlich der Symptomatik (für Kombination Fluticason/Salmeterol keine gepoolten Ergebnisse; für Budesonid/Formoterol: MD-0.63; 95%KI: -0.90;-0,37) und Lungenfunktion (Fluticason/Salmeterol: MD Predose FEV1:0.16L; 95%KI: 0.14-0.19/Postdose FEV1: 0.09L / Budesonid/Formoterol: FEV1: 14.40%; 95KI: 11.91-16.90).</li> <li>• Allgemein keine Unterschiede zwischen Fluticason/Salmeterol und Plazebo hinsichtlich der Nebenwirkungen. Es zeigte sich jedoch ein signifikant erhöhtes Risiko unter der Kombinationstherapie (nur Studien zu Fluticason/Salmeterol) hinsichtlich einiger spezifischer Nebenwirkungen wie: Pneumonie: OR 1.80; 95% KI 1.48 - 2.18; basierend auf 7 Studien, N =5229. Candidiasis: OR 5.73; 95%KI 3.07 - 10.67; basierend auf 6 Studien, N =1958. Heiserkeit: OR 8.79; 95% KI 1.11 - 69.62; basierend auf 2 Studien, N =585. Nasopharyngitis: OR 1.28; 95% KI 1.05 - 1.56; basierend auf 2 Studien, N= 3535. Infektion des oberen Atemraums: OR 1.23; 95% KI 1.04 -1.47; basierend auf 5 Studien, N = 4963.</li> <li>• Es traten signifikant weniger Therapieabbrüche aufgrund Nebenwirkungen und Therapieversagen unter der Kombinationstherapie (beide Kombinationen) auf, wenn verglichen wird gegen Plazebo (keine gepoolten Ergebnisse).</li> </ul>

	<p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschiedliche Dosierungen.</li> <li>• Unterschiedliche primäre Endpunkte.</li> <li>• Poolen nicht immer möglich.</li> <li>• Ergebnisse teilweise dominiert von einer großen TORCH Studie.</li> <li>• Wenig Studien/Ergebnisse zu der Kombination Budenosid/Formoterol im Vergleich zu der Kombination Fluticason/Salmeterol.</li> <li>• Unterschiedliche Schweregrade der COPD.</li> </ul>
<p><b>Nannini et al. (Stand 2010)</b></p> <p><b>ICS+LABA vs. ICS</b></p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit einer stabilen COPD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Geplante Subgruppenanalysen, nicht durchgeführt.</b></li> <li>• <b>Allgemein Patienten mit moderater und schwerer COPD eingeschlossen.</b></li> </ul> <p><u>Intervention:</u> ICS + LABAs (Fluticason/Salmeterol oder Budenosid/Formoterol) vs. ICS (Fluticason oder Budenosid)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primäre Endpunkte:</u> Exazerbationen, Mortalität, Pneumonierate</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Lungenfunktion (FEV1 und FEV); 6-Minuten Gehstrecke, Lebensqualität, Symptomatik, Notfallmedikation, Nebenwirkungen, Pharmaökonomische Vorteile</li> </ul> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 7 Studien von guter Qualität; N= 5708):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Exazerbationen unter der Kombinationstherapie wenn verglichen wird mit ICS alleine (gepooltes Ergebnis: RR: 0.91; 95% KI: 0.85 - 0.97, p = 0.0008; basierend auf vier Studien; N=4706). <i>Hinweis: nur signifikant für die Kombination Fluticason/Salmeterol; nicht jedoch für die Kombination Budenosid/Formoterol</i></li> <li>• Die Kombinationstherapie mit Fluticason/Salmeterol zeigte eine stat. signifikante Reduktion hinsichtlich Exazerbationen die eine Gabe von oralen Kortikosteroiden erfordern (0.89; 95% KI 0.81 - 0.98).</li> <li>• Ergebnisse einer großen Studie zeigten keinen Unterschied der beiden Interventionen hinsichtlich der Rate der Krankenhausweisungen.</li> <li>• Es konnte eine signifikant reduzierte Mortalitätsrate unter der Kombinationstherapie im Vergleich zu ICS alleine gezeigt werden (gepooltes Ergebnis: OR: 0.77; 95% KI: 0.63 - 0.94). <i>Hinweis: Nur signifikant für die Kombination Fluticason/Salmeterol; nicht jedoch für die Kombination Budenosid/Formoterol</i></li> <li>• Lebensqualität, Lungenfunktion und Therapieabbrüche aufgrund Therapieversagen zeigten eine stat. signifikante Verbesserung zugunsten der Kombinationstherapie (keine gepoolten Ergebnisse der Kombinationstherapie)</li> <li>• Nebenwirkungen zeigten keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen der Kombinationstherapie und einer Therapie mit ICS alleine.</li> </ul> <p><i>Hinweis: Allgemein zeigte sich kein Unterschied zwischen der Kombinationstherapie mit Fluticason/Salmeterol und Budenosid/Formoterol hinsichtlich der primären Endpunkte; die Konfidenzintervalle der Kombinationstherapie mit Budenosid/Formoterol sind breit aufgrund der geringen Anzahl der Patienten die untersucht wurden.</i></p> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenige Studien zu der Kombination Budenosid/Formoterol.</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschiedliche Dosierungen.</li> <li>• Unterschiede in den Endpunkten.</li> <li>• Poolen nicht immer möglich (Heterogenität).</li> <li>• Unterschiedliche Schweregrade der COPD.</li> </ul>
<p><b>ICS vs. Plazebo</b></p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit klinisch stabiler COPD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Allgemein wurden Patienten mit stufenübergreifendem Schweregrad eingeschlossen.</b></li> </ul> <p><u>Intervention:</u> ICS (Studien zu ICS via Zerstäuber wurden ausgeschlossen) vs. Plazebo</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primäre Endpunkte:</u> Lungenfunktion</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Mortalität; Exazerbationen; Lebensqualität; Notfallmedikation; Belastungsfähigkeit; Biomarker; Nebenwirkungen</li> </ul> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 47 Studien; N=13.139):</u></p> <p><b>Kurzzeitstudien (bis zu 2 Monate):</b>  <u>Hinweis:</u> Studien gezielt auf den Endpunkt Lungenfunktion. Es war nicht möglich diesen Endpunkt zu poolen. Studien mit wenig Patienten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Ergebnisse (allgemein):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die hohe Dosierung von ICS in den Studien verbesserte die <u>Lungenfunktion</u> bei einem Anteil Patienten nicht signifikant (basierend auf vier Studien).</li> <li>○ <u>Symptome</u> wurden allgemein nicht untersucht, wenn ja, dann wurden diese verbessert oder blieben unverändert.</li> <li>○ <u>Nebenwirkungen:</u> Mehr Nebenwirkungen unter ICS im Vergleich zu Plazebo (keine gepoolten Ergebnisse).</li> <li>○ <u>Mortalität, Exazerbationen, Notfallmedikation und Belastungsfähigkeit</u> wurden nicht untersucht.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Mittelfristige Studien (&gt; 2 Monate und bis 6 Monate):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lungenfunktion (basierend auf 5 Studien):</u> Signifikante Verbesserung unter ICS im Vergleich zu Plazebo ( Prebronchodilatator FEV1: 0.06L; 95%KI: 0.02-0.10 / Postbronchodilatator FEV1: 0.11L; 95%KI: 0.07-0.16).</li> <li>• <u>Mortalität (basierend auf 4 Studien):</u> Kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen</li> <li>• <u>Exazerbationen (basierend auf 5 Studien):</u> Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich dem Auftreten von mind. einer Exazerbation.</li> <li>• <u>Lebensqualität:</u> Signifikante Verbesserung der Lebensqualität unter der ICS Therapie, wenn verglichen wird mit Plazebo (keine gepoolten Ergebnisse).</li> <li>• <u>Notfallmedikation (basierend auf 2 Studien):</u> Nicht stat. signifikante Reduktion unter der ICS Therapie.</li> <li>• <u>Belastungsfähigkeit (basierend auf 2 Studien; hohe Heterogenität, kein poolen möglich):</u> Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.</li> <li>• <u>Nebenwirkungen:</u> Es zeigte sich ein stat. signifikant erhöhtes Risiko hinsichtlich der Nebenwirkungen wie: oropharyngeal Candidiasis (OR: 5.74, 95% KI 3.52 – 9.34, p&lt;0.00001) und Heiserkeit oder Dysphonie (OR: 4.13; 95%KI: 1.74-9.80; p=0.001).</li> </ul> <p><b>Langzeitstudien (&gt;6 Monate):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lungenfunktion:</u> Keine signifikanten Unterschiede zwischen ICS und Plazebo.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mortalität:</b> Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen ICS und Plazebo.</li> <li>• <b>Exazerbationen:</b> 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>• <b>Lebensqualität:</b> 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>• <b>Notfallmedikation (basierend auf einer Studie):</b> Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.</li> <li>• <b>Belastungsfähigkeit:</b> Unzureichende Daten für eine Analyse.</li> <li>• <b>Nebenwirkungen:</b> Es zeigte sich ein stat. signifikant erhöhtes Risiko hinsichtlich der Nebenwirkungen wie: oropharyngeal Candidiasis (OR: 2.49, 95% KI 1.78 - 3.49, N= 4380) und Heiserkeit oder Dysphonie (OR: 1.95; 95%KI: 1.41-2.70; N=3267).</li> </ul> <p><u>Anmerkungen:</u></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 (Heterogenität).</li> <li>• Unterschiedliche Schweregrade der COPD, nicht stratifiziert.</li> </ul>
<p><b>Theophyllin vs. Plazebo</b></p>	<p><u>Vergleich:</u> orales Theophyllin vs. Plazebo</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: moderat bis schwer)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Primäre Endpunkte:</b> Belastungsfähigkeit, Lungenfunktion, Gesundheitszustand</li> <li>• <b>Sekundäre Endpunkte:</b> Blutgas (Arterien), Dyspnoe, Präferenz der Teilnehmer, Nebenwirkungen, Akute Exazerbationen, Mortalität, Drop-out Rate</li> </ul> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 20 RCTs):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Lungenfunktion:</b> Statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Theophyllin hinsichtlich des FEV1 (basierend auf 13 Studien (N=244 Patienten; WMD: 100 mL; 95%KI: 40-160); FVC (basierend auf 11 Studien; N=196 Patienten; WMD: 210 mL; 95%KI: 100-320); VO2 max. (basierend auf 2 Studien; N=32 Patienten; WMD: 195 mL; 95%KI: 113-278); PaO2 (basierend auf 6 Studien; N=156 Patienten; WMD: 3.18 mmHg; 95%KI: 1.23-5.13) und PaCO2 (basierend auf 6 Studien; N=156 Patienten; WMD: -2.36; 95%KI: -3.52;-1.21).</li> <li>• Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der anderen Endpunkte.</li> <li>• Es zeigte sich ein stat. signifikant erhöhtes Risiko auf Übelkeit unter Theophyllin (basierend auf 3 Studien; RR: 7.67; 95%KI: 1.47-39-94).</li> <li>• Die Präferenz der Teilnehmer war stat. signifikant zum Vorteil von Theophyllin (basierend auf 2 Studien (N=50 Patienten; RR: 2.27; 95%KI: 1.26-4.11).</li> <li>• Keine Daten zu den Endpunkten Gesundheitszustand und Mortalität.</li> </ul> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Möglichkeit des Carry-Over Effektes.</li> <li>• 11 Studien hatten keine Wash-Out Periode bzw. gaben diese nicht an.</li> </ul>

<p><b>Sestini et al. (2009)</b></p> <p><b>SAMAs vs. Plazebo</b></p>	<p><u>Vergleich:</u> SAMAs (Sabutamol, Fenoterol, Terbutalin, Bitolterol, Lpirbuterol, Reoproterol, Metaproterenol) vs. Plazebo</p> <p><u>Population:</u> Erwachsene mit stabiler COPD (Schweregrad stufenübergreifend)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primäre Endpunkte:</u> Symptomatik, Lebensqualität, Lungenfunktion</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Präferenz der Teilnehmer, Anzahl und Art der Nebenwirkungen, Studienabbrüche, Mortalität, Belastungsfähigkeit, Krankheitstage (gemessen an Krankenhauseinweisungen oder Anzahl und Schwere der Exazerbationen)</li> </ul> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 13 Studien von guter Qualität, alle Studien hatten ein Cross-Over Design):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV1 und FVC gemessen am Ende der Studie nach Gabe der aktiven Therapie (Post- Bronchodilatator) zeigte eine leichte aber stat. signifikante Verbesserung unter SABAs (FEV1: WMD: 0.14; 95%KI: 0.04-0.25 / FVC: WMD: 0.30; 95%KI: 0.02-0.58).</li> <li>• Sowohl das morgendliche als auch das nächtliche PEFr verbesserten sich stat. signifikant unter der aktiven Therapie verglichen mit Plazebo (Morgendlich: WMD: 29.17 L/min.; 95%KI: 0.25-58.09 / Nächtlich: WMD: 36.75 L/min; 95%KI: 2.56-70.94).</li> <li>• Es zeigte sich eine stat. signifikante Verbesserung der täglichen Atemlosigkeits-Score unter der aktiven Therapie (SWD: 1.33; 95%KI: 1.0-1.65).</li> <li>• Das Risiko auf ein Drop-out aus der Studie (Therapieversagen) war ca. 2-mal so hoch unter Plazebo im Vergleich zu der aktiven Therapie (RR: 0.49; 05%KI: 0.33-0.73).</li> <li>• Die Patienten präferierten eine Therapie mit SABAs ca. 10-mal mehr als eine Plazebo Therapie (OR: 9.04; 95%KI: 4.64-17.61).</li> <li>• Eine Studie nutzte eine validierte Methode zur Messung der Lebensqualität und zeigte stat. signifikante Verbesserungen unter der aktiven Therapie mit Salbutamol hinsichtlich der Dyspnoe (p=0.003) und Fatigue (p=0.0003).</li> <li>• Keine der Studien berichtete schwere Nebenwirkungen unter der aktiven Therapie.</li> </ul>
<p><b>Walters et al. (2009)</b></p> <p><b>Orale Kortikosteroide vs. Plazebo</b></p>	<p><u>Vergleich:</u> Orale Kortikosteroide vs. Plazebo</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: milder bis schwerer COPD)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primäre Endpunkte:</u> Lungenfunktion (FEV1); gesundheitsbezogene Lebensqualität.</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Anteil Patienten die auf die Therapie ansprechen (Responder), akute Exazerbationen, Schwere der Symptomatik, funktionelle Kapazität, Nebenwirkungen.</li> </ul> <p><u>Stratifizierung durchgeführt nach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kurzzeitige Gabe (Steroide für &lt;6 Wochen)</li> <li>• Langzeit Gabe (Steroide für 6 Wochen oder länger):</li> <li>• Niedrige Steroiddosierung</li> <li>• Hohe Steroiddosierung</li> <li>• Schwere der Erkrankung</li> </ul> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 24 Studien):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stat. signifikante Verbesserung der Lungenfunktion unter der Therapie mit oralen Kortikosteroiden wenn verglichen wird mit Plazebo (FEV1: WMD: 53.30 ml; 95%KI: 22.21-84.39; basierend auf 14 Lurzzeitstudien; N=396 Patienten).</li> </ul>

	<p><i>Hinweis: Kein Vorteil unter der aktiven Therapie bei sowohl Kurzzeit Studien mit niedriger Steroidgabe als auch bei Langzeitstudien mit niedriger Dosierung.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es zeigte sich eine stat. signifikante Verbesserung der Lungenfunktion &gt; 20% vom Ausgangswert (auf individuellem Patientenniveau) unter einer hochdosierten Gabe von oralen Steroiden (OR: 2.71; 95%KI: 1.84-4.01; basierend auf 9 Studien).</li> <li>• Alle Ergebnisse hinsichtlich der Lebensqualität lagen unter der Grenze eines klinisch relevanten Unterschiedes.</li> <li>• Es zeigte sich eine kleine aber stat. signifikante Verbesserung der funktionellen Kapazität und der respiratorischen Symptomatik unter oraler Steroidgabe (keine gepoolten Ergebnisse).</li> <li>• Keine Unterschiede hinsichtlich des Risikos auf einen Studienabbruch aufgrund von Exazerbationen mit niedrig dosierter Steroidgabe.</li> <li>• Es zeigte sich ein stat. signifikant erhöhtes Risiko auf Nebenwirkungen (z.B.: erhöhter Blutzucker, adrenale Suppression, und reduzierter Serum Osteocalcin) unter einer oralen Steroidgabe (gepoolt: OR: 7.76; 95%KI: 2.34-25.70).</li> </ul> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fehlen von einer Wash-Out Periode in vielen Studien.</li> <li>• Keine Langzeitstudien die den Endpunkt „Lebensqualität“ untersucht haben.</li> </ul>
<p><b>Mukolytische Therapie vs. Plazebo</b></p>	<p><b>Poole &amp; Black (2010)</b></p> <p><u>Vergleich:</u> Mukolytische Therapie (N-Acteylecystein, S-carboxymethylcystein, Bromhexin, Ambroxol, Erdostein, Sobrerol, Cithiolon, Letostein, iodiertes Glycerin, N-isobutrylcystein, Myrtol) vs. Plazebo</p> <p><u>Population:</u> Erwachsene Patienten mit chronischer Bronchitis und COPD (Schweregrad stufenübergreifend)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primäre Endpunkte:</u> Anzahl akuter Exazerbationen, Anzahl der Krankheitstage</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Lungenfunktion, Nebenwirkungen der Therapie, Krankenhauseinweisungen, Lebensqualität</li> </ul> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 28 Studien mit N= 7042 Patienten):</u></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). <i>Hinweis: Eine Studie zeigte, dass der Vorteil der aktiven Therapie nur bei Patienten auftritt, die vorher keine ICS Therapie erhalten haben.</i></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> <li>• Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Nebenwirkungen zwischen den Gruppen (keine gepoolten Ergebnisse).</li> </ul> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studien mit sowohl chronischer Bronchitis Patienten als auch Patienten mit COPD (keine Stratifizierung).</li> <li>• Teilweise stat. signifikante Heterogenität zwischen den Studien.</li> </ul>

<p><b>Appleton et al. (2009)</b></p> <p><b>SAMA allein oder plus SABAs vs. SABAs allein</b></p>	<p><u>Vergleich:</u> a.) SAMA (Ipratropium) vs. SABAs b.) SAMA (Ipratropium) + SABAs vs. SABAs alleine</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lungenfunktion, Gesundheitszustand, Dyspnoe, Belastungsfähigkeit, Nebenwirkungen, Notfallmedikation, akute Exazerbationen</li> </ul> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 11 Studien mit N=3912):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Monotherapie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kleine aber stat. signifikante Vorteile unter Ipratropium gegenüber SABAs hinsichtlich einiger Lungenfunktionsparameter (keine gepoolten Ergebnisse).</li> <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 Metaprotenerol) 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> </li> <li>• <u>Kombinationstherapie:</u> <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> <li>○ Ergebnisse der anderen Endpunkte waren entweder nicht stat. signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen oder uneinheitlich.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Chong et al. (2011)</b></p> <p><b>PDE4-Inhibitoren vs. Plazebo</b></p>	<p><u>Vergleich:</u> orale PDE4-Inhibitoren vs. Plazebo <i>Hinweis: Begleitmedikation war erlaubt.</i></p> <p><u>Population:</u> Erwachsene COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primärer Endpunkt:</u> Lungenfunktion, Lebensqualität</li> <li>• <u>Sekundärer Endpunkt:</u> Inzidenz der COPD Exazerbationen, Symptomatik, Belastungstoleranz, (schwere) Nebenwirkungen und Mortalität</li> </ul> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 23 RCTs; 9 Studien mit N=9211 Patienten zu Roflumilast und 14 Studien mit N=6457 Patienten zu Cilomilast):</u> <i>Hinweis: Keine der Studien &gt;1 Jahr.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stat. signifikante Verbesserung der Lungenfunktion bei moderater Heterogenität (FEV1: WMD 45.59 mL; 95% KI: 39.15 - 52.03; I<sup>2</sup>= 51%) unter der PDE4-Inhibitor Therapie im Vergleich zu Plazebo, unabhängig von dem COPD Schweregrad oder einer begleitenden COPD Therapie mit anderen AM.</li> <li>• Es zeigten sich kleine aber stat. signifikante Vorteile unter der PDE4-Inhibitor Therapie hinsichtlich der allgemeinen Lebensqualität bei moderater Heterogenität (WMD: -1.04; 95% KI -1.66; -0.41; I<sup>2</sup>= 50%).</li> <li>• Die Behandlung mit PDE4-Inhibitoren ist stat. signifikant assoziiert mit einem reduziertem Risiko der COPD Exazerbationen (OR 0.78; 95% KI 0.72 - 0.85).</li> <li>• Es zeigten sich stat. signifikant mehr nicht ernsthafte Nebenwirkungen wie u.a. gastrointestinale Nebenwirkungen und Kopfschmerzen (OR 1.20; 95% KI 1.11 - 1.28, p &lt; 0.00001).</li> <li>• Es zeigte sich eine stat. signifikante Steigerung der Studienabbrüche aufgrund von</li> </ul>

	<p>Nebenwirkungen unter sowohl Roflumilast und Cilomilast (OR 1.76; 95% KI 1.58 - 1.96).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich schwerer Nebenwirkungen und Mortalität.</li> </ul> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Teils signifikante Heterogenität zwischen den Studien.</li> <li>Dauer der Studien meist &lt; 1 Jahr.</li> </ul>
<p>Spencer et al. 2011: <b>Inhaled corticosteroids versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease.</b></p>	<p><u>Vergleich:</u> Inhalative Kortikosteroide vs. inhalative langwirksame Beta2-Agonisten (Formoterol vs. Beclomethason; Formoterol vs. Budesonid; Formoterol vs. Ciclesonid; Formoterol vs. Fluticason; 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><u>Hinweis:</u> langwirksame Anticholonerika wie Tiotropium, waren als Begleitmedikation erlaubt.</p> <p><u>Population:</u> Erwachsene COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Primärer Endpunkt:</u> Exazerbationen, Hospitalisierungen aufgrund von Exazerbationen, Pneumonien</li> <li><u>Sekundärer Endpunkt:</u> Gesamtmortalität, leichte Exazerbationen, Lungenfunktion (FEV1), Lebensqualitätsparameter, Symptomatik, Notwendigkeit einer Notfallmedikation, Nebenwirkungen, Hospitalisierungen (jede Ursache), Studienabbrüche</li> </ul> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 7 RCTs mit N= 5997 Studienteilnehmern):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Pneumonien:</u> Stat. signifikant mehr Peumonien 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 Kortikosteroidtherapie, wenn verglichen wird mit Beta2-Agonisten.</li> <li><u>FEV1 (Pre-Bronchodilatator):</u> Stat. signifikante Vorteile unter einer Therapie mit Beta2-Agonisten (MD: -18.99 mL; 95% KI: -37.46; -0.52).</li> <li><u>Lebensqualität:</u> Stat. signifikant größere Verbesserung unter einer Kortikosteroidtherapie (MD -0.74; 95% CI -1.42 to -0.06).</li> <li><u>Andere Endpunkte:</u> Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen, hinsichtlich der anderen Endpunkte.</li> </ul>
<p><b>Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte (Vergleiche (teilweise) in Cochrane Reviews behandelt)*</b></p>	
<p><b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (HTA; Stand 2007)</b></p>	<p><u>Intervention:</u> ICS + LABAs vs. LABAs alleine oder Plazebo</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit moderater oder schwerer COPD</p> <p><u>Endpunkte:</u> Exazerbationen, Mortalität, Sicherheit (Nebenwirkungen)</p> <p><u>Ergebnisse:</u></p> <p><u>Wirksamkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Exazerbationen:</u> Signifikante Reduktion unter der Kombinationstherapie wenn</li> </ul>

<p style="text-align: center;"><b>ICS + LABAs vs. LABAs alleine oder Plazebo</b></p>	<p>verglichen wird gegenüber LABAs allein (RR: 0.752; 95%KI: 0.742 - 0.762).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mortalität:</b> Keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.</li> </ul> <p><b>Sicherheit:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insgesamt keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit an Nebenwirkungen zwischen der Kombinationstherapie und einer LABA Monotherapie (17% vs. 19%).</li> <li>• Kein stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich schwerer Nebenwirkungen.</li> <li>• Stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich nicht ernsthaften Nebenwirkungen zum Nachteil der Kombinationstherapie (Oropharyngeal candidiasis)</li> <li>• Weniger Nebenwirkungen unter der aktiven Therapie im Vergleich zu Plazebo (0.5%-0.6%)</li> </ul>
<p><b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (HTA; Stand 2010)</b></p> <p style="text-align: center;"><b>LAMA+ LABAs + ICS vs. SAMA/LAMA + LABA; oder LABA + ICS oder LAMA</b></p>	<p><b>Intervention:</b> LAMA+ LABAs + ICS vs.</p> <p>a.) Kombinationstherapie: SAMA/LAMA + LABA; b.) Kombinationstherapie: LABA + ICS c.) Monotherapie: LAMA</p> <p><b>Hinweis:</b> Alle Vergleiche mit Triple-Therapie und 1 Vergleich Kombinationstherapie (Bronchodilatoren) vs. Monotherapie</p> <p><b>Population:</b> Patienten mit moderater bis schwerer COPD</p> <p><b>Ergebnisse (basierend auf 4 Studien):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Triple-Therapie (zwei Arten der Dreierkombination: Tiotropium+ Fluticason+ Salmeterol / Tiotropium+ Budenosid+ Formoterol) vs. Tiotropium allein:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Exazerbationen (Keine gepoolten Ergebnisse):</b> 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 Krankenseinweisung führen (0.38; 95%KI: 0.25 - 0.57)</li> <li>○ <b>Lungenfunktion:</b> Alle vier Studien berichteten von einem stat. signifikanten Unterschied zugunsten der Triple-Therapie hinsichtlich der Lungenfunktion (FEV1), wenn verglichen wird gegen die Tiotropium Monotherapie (keine gepoolten Ergebnisse)</li> <li>○ <b>Lebensqualität (basierend auf drei Studien):</b> 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>○ <b>Nebenwirkungen:</b> Keine stat. Analyse.</li> <li>○ <b>Notfallmedikation:</b> Inkonsistente Ergebnisse.</li> <li>○ <b>Dyspnoe:</b> Inkonsistente Ergebnisse.</li> </ul> </li> <li>• <b>Triple-Therapie vs. Anticholinergika + LABA oder LABA + ICS</b> <b>Kombinationstherapie:</b> <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> </li> <li>• <b>Dual-Bronchodilatorentherapie vs. Monotherapie (basierend auf einem Review; Vergleich: Ipratropium plus Salmeterol vs. Salmeterol allein):</b> <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> </li> </ul> <p><b>Anmerkungen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Studien wiesen ein heterogenes Patientenkollektiv auf und zudem Unterschiede in der Methodik (z.B. Messverfahren)</li> </ul>

<p><b>Shukla et al.: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (HTA; Stand 2006)</b></p> <p><b>LABAs vs. Anticholinergika (+/- SABAs) oder Plazebo (+/- SABAs)</b></p>	<p><u>Interventionen:</u> a.) LABAs vs. Anticholinergika (Ipratropium &amp; Tiotropium) +/- SABAs (bei Bedarf) b.) LABAs vs. Plazebo +/- SABAs (bei Bedarf)</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit milder bis schwerer COPD (stufenübergreifend)</p> <p><u>Endpunkte:</u> Mortalität; schwere Nebenwirkungen, COPD Exazerbationen, Harnwegsinfektion, Krankenhauseinweisungen, Notfallmedikation, Symptomfreie Tage, Dyspnoe, Lungenfunktion, 6-Minuten Gehstrecke, Lebensqualität</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 54 Reports mit Ergebnissen von 33 RCTs)</u></p> <p><b>Salmeterol Studien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Salmeterol vs. Plazebo (basierend auf 24 Studien):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Salmeterol zeigte eine stat. signifikante Reduktion hinsichtlich COPD Exazerbationen (O: 0.74; 95% KI: 0.62; 0.88; basierend auf 9 Studien) und verbesserte signifikant die Dyspnoerate gemessen anhand dem TDI- Score (OR: 1.70 (95% KI: 1.25-2.31; basierend auf 2 Studien)</li> <li>○ Salmeterol hat einen vorteilhaften Effekt auf die Lebensqualität, jedoch konnten hier keine Ergebnisse gepoolt werden. <i>Hinweis: Studien die andere Lebensqualitätsinstrumente benutzen, zeigten teils gegensätzliche Ergebnisse.</i></li> <li>○ Keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Mortalität (N= 11 Studien), Therapieabbrüchen aufgrund Nebenwirkungen (N= 7 Studien), Krankenhauseinweisungen (N= Studien) und Atemwegsinfektionen (N=4 Studien)</li> <li>○ Trotz einiger Inkonsistenzen in den Ergebnissen, berichteten die meisten Studien von einem signifikanten Effekt zugunsten der Salmeteroltherapie hinsichtlich Symptomfreier Tage, Notfallmedikation, Dyspnoe, Lungenfunktion (FEV und PEFR) im Vergleich zu Plazebo.</li> <li>○ Es wurde kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des 6-Minuten Gehstests gefunden (basierend auf 8 Studien).</li> </ul> </li> <li>• <u>Salmeterol vs. Ipratropium (basierend auf zwei Studien):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen beiden Interventionen in allen untersuchten Endpunkten.</li> </ul> </li> <li>• <u>Salmeterol vs. Tiotropium (basierend auf 3 Studien):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Interventionen hinsichtlich der Mortalität, COPD Exazerbationen, Lebensqualität und Dyspnoe.</li> <li>○ Für den Endpunkt Notfallmedikation zeigte sich eine Verbesserung unter Salmeterol im Vergleich zu Tiotropium (kein p-Wert).</li> <li>○ Zwei Studien zeigten, dass Tiotropium einen größeren vorteilhaften Effekt auf Lungenfunktion (FEV1 und FEV) hat im Vergleich zu Salmeterol (keine gepoolten Ergebnisse), während für PEFR widersprüchliche Ergebnisse vorliegen.</li> <li>○ Es traten häufiger Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen unter der Salmeteroltherapie auf im Vergleich zu Tiotropium (OR: 2.16 (95% KI: 1.36; 3.43; basierend auf zwei Studien mit N=807 Patienten).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Formoterol Studien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Formoterol vs. Plazebo (basierend auf 7 Studien):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Formoterol zeigte eine signifikante Reduktion hinsichtlich Krankenhauseinweisungen (N= 2 Studien; OR: 0.39 (95% KI: 0.21; 0.73).</li> <li>○ Die meisten Studien berichteten, dass Formoterol stat. signifikant die symptomfreien Tage und Nächte erhöht, die Lungenfunktion verbessert und den Einsatz von Notfallmedikation reduziert (keine gepoolten Ergebnisse).</li> </ul> </li> </ul>
--	--



	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Es liegen inkonsistente Ergebnisse hinsichtlich der Lebensqualität und Dyspnoe vor.</li> <li>○ Es wurden keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Interventionen hinsichtlich der Mortalität, den Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen, der Inzidenz der Atemwegsinfektionen und dem Gehstest gezeigt.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Formoterol vs. Ipratropium (basierend auf 2 Studien):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen beiden Interventionen in den meisten Endpunkten.</li> </ul> </li> <li>• <u>Formoterol vs. Tiotropium (basierend auf einer Studie):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tiotropium zeigte eine Verbesserung der COPD Exazerbationen; Lungenfunktion (FEV1 und FEV), wenn auch keine p-Werte angegeben bzw. keine stat. Signifikanz erreicht wurde.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fehlen einer standardisierten Berichterstattung; dadurch poolen der Daten oft nicht möglich.</li> <li>• Klinische Heterogenität aufgrund verschiedener Definitionen für die Patientenselektion, Dauer der Run-in Periode, Beobachtungsdauer.</li> <li>• Unterschiede in Studien hinsichtlich der Gabe von anderen Arzneimitteln während der Studie.</li> </ul>
<p><b>Drummond et al. (2008)</b></p> <p><b>ICS vs. Plazebo oder LABA oder LAMA</b></p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit stabiler COPD (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention:</u> ICS vs. Plazebo oder LABA (Salmeterol, Formoterol) oder LAMA (Tiotropium)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtmortalität (nach einem Jahr)</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Pneumonierate, Frakturen, Mortalität (nach 6 Monaten, 2 Jahren und 3 Jahren follow-up)</li> </ul> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 11 Studien; N= 14426):</u></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><u>Anmerkungen:</u></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><b>Barr et al. (2006)</b></p> <p><b>Tiotropium vs. Plazebo oder Ipratropium oder LABA</b></p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Intervention:</u> Tiotropium vs. Plazebo oder SAMA (Ipratropium) oder LABA</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit einer klinisch stabilen COPD (keine Exazerbationen bis vor einem Monat vor Studienbeginn)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Stufenübergreifender Schweregrad der COPD</b></li> </ul> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primäre Endpunkte:</u> COPD Exazerbationen, Krankenhauseinweisungen aufgrund Exazerbationen, Gesamtmortalität</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> krankheitspezifische Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Symptomatik, Lungenfunktion (FEV1 und FEV), Nebenwirkungen</li> </ul> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 9 Studien; N= 8002):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stat. signifikante Reduktion der COPD Exazerbationen (OR 0.73; 95% KI 0.66 - 0.81) und damit verbundene Krankenhauseinweisungen (OR 0.68; 95% KI 0.54 - 0.84) unter Tiotropium wenn verglichen wird mit Plazebo oder Ipratropium; nicht aber gegenüber LABA.</li> <li>• Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen hinsichtlich der pulmonalen Mortalität oder Mortalität durch jede Ursache.</li> <li>• Stat. signifikante Verbesserung hinsichtlich der Lebensqualität unter Tiotropium, wenn verglichen wird mit Plazebo oder Ipratropium (WMD: 23.3; 95% KI 24.7 - 22.2); nicht aber gegenüber LABA.</li> <li>• Tiotropium zeigte einen stat. signifikant größeren Anstieg der FEV1 und FVC (vom Ausgangswert bis 6/12 Monate) wenn verglichen wird gegen Plazebo (WMD: 129.54 ; 95%KI: 110.27, 148.83; p&lt;0.00001) oder Ipratropium (WMD: 150.00; 95%KI: 106.16, 193.84; p&lt;0.00001) oder LABA (WMD: 28.97; 95%KI: 6.45, 51.49; p=0.01).</li> <li>• Hinsichtlich des FEV1 Rückganges nach einem Jahr zeigte Tiotropium ein stat. signifikant langsameren Rückgang gegenüber Plazebo und Ipratropium (30 ml; 95% KI 7 - 53); keine Daten zu LABA.</li> <li>• Nebenwirkungen wie der „trockene Mund“ und „Harnwegsinfekte“, traten vermehrt unter Tiotropium auf, verglichen zur Kontrolle (bei LABAs keine Daten zu Harnwegsinfektionen).</li> </ul> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Möglicherweise Doppelzählung aufgrund überschneidender Publikationen.</li> <li>• Möglicherweise Publikationsbias.</li> <li>• Möglicherweise Selektionsbias.</li> </ul>
<p><b>Cope et al. (2011)</b></p> <p><b>Indacaterol vs. Formoterol + Budesonide oder Salmeterol + Fluticasone oder</b></p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</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) vs. Formoterol + Budesonide oder Salmeterol + Fluticasone oder Plazebo</p> <p><u>Endpunkte:</u> Lungenfunktion (FEV1); Lebensqualität; TDI Score</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 15 Studien; N= 10,211):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Indacaterol Dosierung 150 µg:</u> <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: 0.08, 0.13 / 9/320 µg: (0.09 L; 95%KI: 0.06, 0.11) und war vergleichbar mit Salmeterol/Fluticason. <input type="checkbox"/></li> </ul> </li> </ul>

<p><b>Plazebo</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Indacaterol ist hinsichtlich der Lebensqualität nach 6 Monaten vergleichbar mit Salmeterol/Fluticason 50/500 µg</li> <li>• <u>Indacaterol Dosierung 300 µg:</u> <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/Budesonid 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> </li> </ul> <p><u>Anmerkungen:</u></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/Budesonid 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>
<p><b>Kilber et al. (2010)</b></p> <p><b>ICS + LABA oder der Monotherapien: Tiotropium, Formoterol, Salmeterol allein</b></p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Intervention:</u> ICS + LABA (Formoterol/Budesonid, Salmeterol/Fluticason) oder der Monotherapien: Tiotropium, Formoterol, Salmeterol alleine</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten mit stufenübergreifenden Schweregraden der COPD</p> <p><u>Endpunkte:</u> Mortalität (jede Ursache)</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 27 Studien; N= 30.495):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Kombinationstherapie ICS/LABA:</u> <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><i>Hinweis: Diese Ergebnisse waren vor allem beeinflusst durch die große Studie von Calverly 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).</i></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> </li> <li>• <u>Salmeterol vs. Plazebo (basierend auf 5 Studien):</u> Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Mortalität (222 vs. 254 Todesfälle).</li> <li>• <u>Formoterol vs. Plazebo (basierend auf 4 Studien):</u> Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Mortalität (19 vs. 24). <i>Hinweis: LABAs allgemein zeigten keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gesamtmortalität bei COPD Patienten (p=0.21)</i></li> <li>• <u>Tiotropium vs. Plazebo (basierend auf 7 Studien):</u> Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Mortalität (431 vs. 453).</li> <li>• <u>Tiotropium vs. Ipratropium (basierend auf einer Studie):</u> Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Mortalität.</li> <li>• <u>Tiotropium vs. Salmeterol/Fluticason (basierend auf einer Studie):</u> Stat. signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie im Vergleich zu</li> </ul>

	<p>Tiotropium (RR: 1.79; 95%KI: 106-3.02; p=0.03)</p> <p><u>Allgemein:</u> Keine stat. signifikante Assoziation von Tiotropium und Gesamtmortalität (p= 0.61).</p> <p><u>Anmerkungen:</u></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><b>Tiotropium vs. Plazebo</b></p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention:</u> Tiotropium vs. Plazebo</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 30 Studien; N= 19.545):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Nebenwirkungen (gesamt):</u> Hinsichtlich der Inzidenz von Myokardinfarkten und Herzversagen, zeigte sich unter Tiotropium eine stat. signifikante Reduktion im Vergleich zu Plazebo (Myokardinfarkte: 0.78; 95KI: 0.59-1.02 / Herzversagen: 0.82; 95KI: 0.69-0.98); nicht aber hinsichtlich eines Schlaganfalles.</li> <li>• <u>Schwere Nebenwirkungen:</u> Stat. signifikante Reduktion jeglicher schwerer ischämischer Ereignisse unter Tiotropium im Vergleich zu Plazebo (RR: 0.83; 95%KI: 0.73-0.94).</li> <li>• <u>Gesamtmortalität:</u> Stat. signifikante Reduktion unter Tiotropium im Vergleich zu Plazebo (RR: 0.88; 95%KI: 0.77-0.999).</li> <li>• <u>Kombinationsendpunkt (kardiovaskuläre Mortalität, basierend auf Kombination bedeutsamer kardiovaskulärer Ereignisse):</u> Stat. signifikante Reduktion unter Tiotropium im Vergleich zu Plazebo (RR: 0.83; 95%KI: 0.71-0.98).</li> </ul> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschiede in Studienpopulation, Studiendesign, Dauer der Studien, Datenerfassung.</li> </ul>
<p><b>Tiotropium vs. Plazebo</b></p>	<p>Pooled Patient-level Analysis</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention:</u> Tiotropium vs. Plazebo</p> <p><u>Endpunkte:</u> Exazerbationen; Krankenhausweisungen aufgrund Exazerbationen</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 9 Studien &gt;24 Wochen; N=2.862 in Plazebogruppe; 3.309 in Tiotropiumgruppe):</u></p> <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 Krankenhausweisungen 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 Krankenhausweisung aufgrund einer Exazerbation (p=0.015) wurde unter Tiotropium signifikant gesteigert.</li> </ul> <p><u>Hinweis:</u> Der Effekt von Tiotropium war konsistent mit Hinblick auf u.a. Unterschiede in z.B.: Alter, Geschlecht, oder Krankheitsschwere.</p>

	<p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschiede u.a.in:Zeit zwischen den Visiten, Studiendauer, Definition von Exazerbationen und der Population.</li> </ul>
<p><b>Salmeterol, Formoterol, Indacaterol vs. Plazebo</b></p>	<p><b>Wang et al. (2011)</b></p> <p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend )</p> <p><u>Intervention:</u> Salmeterol, Formoterol, Indacaterol vs. Plazebo</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primärer Endpunkt:</u> Exazerbationen („moderate“=(Einsatz von Antibiotika oder systemische Steroide) –„schwere“= Krankenhauseinweisung); Therapieabbruch aufgrund Exazerbation)</li> </ul> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 17 Studien; N=11871)</u></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><u>Anmerkungen:</u></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.</li> <li>• Heterogenität hinsichtlich Krankenhauseinweisungen aufgrund unterschiedlicher Kriterien der Ärzte.</li> <li>• Publikationsbias hinsichtlich schwerer Exazerbationen und Therapieabbrüche.</li> </ul>
<p><b>Tiotropium vs. Plazebo oder Ipratropium oder Salmeterol oder Salmeterol/Fluticason</b></p>	<p><b>Kaplan et al. (2010)</b></p> <p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit COPD (Schweregrad unklar)</p> <p><u>Interventionen:</u> Tiotropium vs.</p> <ol 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> </ol> <p><u>Endpunkte:</u> Lebensqualität (SGRQ und TDI Score)</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 24 Studien):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Tiotropium vs. Plazebo:</u> <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</li> </ul> </li> </ul>

<p><b>oder</b> <b>Tiotropium plus</b> <b>einem anderen AM</b> <b>oder</b> <b>Tiotropium plus</b> <b>zwei andere AM</b></p>	<p>anhand St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). <i>Hinweis: Nur in drei Studien wurde eine klinisch relevante Verbesserung von 4 Einheiten erreicht.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stat. signifikante Verbesserung unter Tiotropium hinsichtlich des TDI- Index.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li><b><u>Tiotropium vs. andere aktive Therapien (Mono- oder Kombinationstherapien)</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stat. signifikante Verbesserung hinsichtlich der <u>Lebensqualität</u> (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). <i>Hinweis: Patienten unter Tiotropium erzielten öfter eine klinisch relevante Verbesserung.</i></li> </ul> </li> <li><b><u>Tiotropium vs. ein oder zwei AM zusätzlich zu Tiotropium:</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die zusätzliche Gabe von anderen Therapien (Kombinationstherapie oder 3er-Kombinationstherapie) zu Tiotropium zeigt additive Effekte auf sowohl Lebensqualität als auch auf den TDI-Index.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lebensqualität war in den meisten Studien der sekundäre Endpunkt.</li> <li>Viele Studien berichteten keine Daten zu individuellen SGRQ Domains.</li> </ul>
<p><b>Van den Bruel et al. (2010)</b></p> <p><b>Tiotropium vs. Plazebo, Salmeterol, Ipratropium</b></p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention:</u> Tiotropium vs. Plazebo, Salmeterol, Ipratropium</p> <p><u>Endpunkte:</u> Anzahl der Exazerbationen und Anzahl der Krankenhauseinweisungen</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 9 Studien):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b><u>Tiotropium vs. Plazebo (N = 6):</u></b> 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><b><u>Tiotropium vs. Ipratropium (N = 1):</u></b> 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><b><u>Tiotropium vs. Salmeterol (N = 1):</u></b> 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><u>Anmerkungen:</u></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><b>Singh &amp; Loke (2009)</b></p> <p><i>Hinweis: Siehe auch Singh et al.(2008)</i></p> <p><b>ICS vs. Plazebo Oder ICS + LBA vs. LABA</b></p> <p><b>Singh &amp; Loke. (2010; Update)</b></p>	<p><b><u>Singh &amp; Loke (2009)</u></b> Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (stufenübergreifende Schweregrade der COPD)</p> <p><u>Interventionen:</u> a.) ICS vs. Plazebo b.) ICS + LABA vs. LABA</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primäre Endpunkte:</u> Jede Pneumonie (als Nebenwirkung) und schwere Pneumonien</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Pneumonie bedingte Mortalität, Gesamtmortalität <i>Hinweis: Der primäre Endpunkt „jede Pneumonie“ beinhaltet auch Pneumonien die als schwere unerwünschte Ereignisse berichtet wurden. Und der primäre Endpunkt „schwere Pneumonien“ umfasst auch Pneumonie assoziierte Mortalität.</i></li> </ul> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 18 Studien; N=6.996; Dauer: 24-56 Wochen):</u></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><u>Anmerkungen:</u></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>-----</p> <p><b><u>Singh &amp; Loke (2010):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Update der Metaanalyse 2009 (siehe oben) basierend auf 24 Langzeitstudien mit N=23,096.</li> </ul> <p><u>(primärer) Endpunkt:</u> Pneumonie</p> <p><u>Ergebnis:</u></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><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Studien schlossen Patienten ein mit unterschiedlicher ICS Einnahme (Dauer) und Schweregrad der COPD.</li> </ul>
<p><b>Rodrigo et al. (2008)</b></p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p>

<p style="text-align: center;"><b>LABAs oder LABAs + ICS vs Plazebo oder ICS oder Tiotropium (+/- SABAs)</b></p>	<p><u>Intervention:</u> LABAs oder LABAs + ICS vs Plazebo oder ICS oder Tiotropium (+/- SABAs)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primäre Endpunkte:</u> schwere COPD Exazerbationen; Mortalität (jede Ursache); respiratorische Todesfälle</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> FEV1; Lebensqualität; Notfallmedikation</li> </ul> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 27 Studien):</u></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 (<math>p = 0.0001</math>), gesundheitsbezogene Lebensqualität (Salmeterol: WMD:-3.26; 95%KI: -4.57;-1.96; <math>p = 0.0001</math>; <math>I^2 = 83\%</math>) und dem Einsatz von Notfallmedikation (WMD:-1.22; 95% KI:-1.42;-1.02; <math>p = 0.04</math>) gezeigt werden, wenn verglichen wird gegen Plazebo. <i>Hinweis: Größere durchschnittliche Verbesserung der Lebensqualität unter Formoterol im Vergleich zu Salmeterol (<math>p=0.05</math>).</i></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><u>Anmerkungen:</u></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 style="text-align: center;"><b>LABA/ICS vs. LABA allein</b></p>	<p><b>Rodrigo et al. (2009)</b> Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention:</u> LABA/ICS vs. LABA allein</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primäre Endpunkte:</u> COPD Exazerbationen und Mortalität</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Lungenfunktion, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen</li> </ul> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 18 Studie; N= 12.446):</u></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; <math>I^2 = 50\%</math>) und der Lebensqualität (WMD: -1.88; 95%KI: -2.44;-1.33; <math>I^2 = 29\%</math>) 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, <math>p = 0.0001</math>) 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><u>Anmerkungen:</u></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><b>Tiotropium vs. Plazebo oder einer anderen aktiven Therapie</b></p>	<p><b>Rodrigo et al. (2009)</b></p> <p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs zum Effekt von Tiotropium</p> <p><u>Vergleiche:</u> Tiotropium vs. Plazebo oder einer anderen aktiven Therapie</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primäre Endpunkt:</u> Kombinationsendpunkt aus: bedeutsamen/unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen, kardiovaskulärer Mortalität, und nicht tödlichem Myokardinfarkt oder Schlaganfall während der Behandlungsperiode.</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkt:</u> Gesamtmortalität</li> </ul> <p><u>Ergebnisse (19 RCTs mit N=18,111 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 Studien mit 15,695 Patienten (13 Studien verglichen dabei 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 verglichen wurde, zeigte eine stat. signifikant höhere Inzidenz der Gesamtmortalität unter Tiotropium (RR=1.87; 95% KI:1.07-3.28, p=0.03).</li> </ul> <p><u>Anmerkungen:</u></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><b>Inhalatives Budesonid vs. Kontrolle</b></p>	<p><b>Sin et al. (2009)</b></p> <p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention:</u> Inhalatives Budesonid vs. Kontrolle (Plazebo oder Formoterol)</p> <p><u>Endpunkte:</u> Pneumonie als Nebenwirkung oder schwere Nebenwirkung</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 7 Studien mit N=7042 Patienten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen hinsichtlich der Inzidenz von Pneumonien</li> </ul> <p><i>Hinweis: Zunehmendes Alter und abnehmende % des FEV1 waren nur zwei Variablen die signifikant mit einem Auftreten von Pneumonien assoziiert</i></p>

	<p><i>waren.</i></p> <p><u>Anmerkungen:</u></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 Budenosid.</li> </ul>
<p><b>Puhan et a. (2009)</b></p> <p><b>Inhalative Arzneimittel vs. Plazebo oder Kombinationstherapien</b></p>	<p>Systematische Literaturrecherche nach anderen systematischen Reviews und RCTs. (Dauer ≥ 4 Wochen)</p> <p><u>Vergleich:</u> Inhalative Arzneimittel vs. Plazebo oder Kombinationstherapien (Untersuchte Wirkstoffe: Salmeterol, Fluticason, Tiotropium, Formoterol, Budenosid, Beclomethason)</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit moderater oder schwerer COPD</p> <p><u>Endpunkte:</u> Exazerbationen</p> <p><u>Ergebnisse (35 Studien mit N=26.786 Patienten):</u></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><u>Anmerkungen:</u></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><b>Wilt et al. (2007)</b></p> <p><b>Inhalative Therapien oder nicht pharmakologische Therapien vs. Plazebo oder eine aktive Therapie</b></p>	<p>Systematische Literaturrecherche nach RCTs und (vorherigen) systematischen Reviews zu inhalativen Therapien, pulmonale Rehabilitation, Disease-Management, und ergänzende Sauerstofftherapie bei Erwachsenen mit COPD.</p> <p><u>Vergleich:</u> Inhalative Therapien oder nicht pharmakologische Therapien vs. Plazebo oder eine aktive Therapie</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Endpunkte:</u> Exazerbationen; Mortalität; respiratorischer Gesundheitszustand; Belastungsfähigkeit; Krankenhauseinweisungen; Nebenwirkungen.</p> <p><u>Ergebnisse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Zur pharmakologischen Therapie:</u> Es wurden 8 Metaanalysen und 42 RCTs identifiziert die inhalative Therapien untersucht haben (SAMA N=7; LAMA N= 10, LABAs N=22; ICS N=14; D2 Dopaminrezeptor N=3; SABAs + SAMA N=3). <ul style="list-style-type: none"> <li>Allgemein zeigte sich, dass langwirksame inhalative Therapien alleine oder in Kombination die Anzahl der Exazerbationen reduziert, wenn verglichen wird mit Plazebo (13% vs. 25%) und zeigten dabei gegeneinander eine ähnliche Effektivität.</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Inhalative Monotherapie reduzierte nicht die Mortalitätsrate.</li> <li>○ ICS plus LABAs reduzierten Todesfälle, wenn verglichen wird gegenüber Plazebo (RR:0.82; 95% KI, 0.69 - 0.98) und ICS alleine (RR: 0.79; KI, 0.67 - 0.94), jedoch nicht wenn verglichen wird gegen LABAs alleine (RR: 0.82; KI, 0.52 - 1.28). Die absoluten Reduktionen lagen bei 1% oder weniger und waren nicht statistisch signifikant.</li> <li>• <u>Nicht pharmakologische Therapie</u>: 3 Reviews mit 39 RCTs plus 6 zusätzliche RCTs zur pulmonalen Rehabilitation, 2 Reviews mit 13 RCTs plus 2 zusätzliche RCTs zu Disease Management, und 8 RCTs zur Sauerstofftherapie. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pulmonale Rehabilitation verbesserte den Gesundheitszustand und Dyspnoe, jedoch nicht die Gefähigkeit.</li> <li>○ Weder Disease-Management noch ambulante Sauerstofftherapie verbesserte die untersuchten Endpunkte.</li> <li>○ Ergänzende Sauerstofftherapie reduzierte Mortalitätsraten unter symptomatischen Patienten mit Hypoxie (in Ruhe) (RR: 0.61; KI, 0.46 - 0.82).</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kurzwirksame Inhalatoren für "Notfalltherapie" wurden nicht evaluiert.</li> </ul>
<p><b>Yohannes et al. (2011)</b></p> <p><b>Tiotropium vs. Plazebo, Ipratropium, und LABAs</b></p>	<p>Systematische Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Population</u>: COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Vergleich</u>: Tiotropium vs. Plazebo, Ipratropium, und LABAs</p> <p><u>Endpunkte</u>: Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Dyspnoe, Exazerbationen und Krankenhauseinweisungen</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 16 RCTs mit N=16,301 Patienten)</u>:</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, <math>P &lt; .001</math>) und Ipratropium (OR: 2.03, 95% KI: 1.34–3.07, <math>p = 0.001</math>).</li> <li>• Tiotropium verbesserte stat. signifikant die Inzidenz von Dyspnoe wenn verglichen wird mit Plazebo (OR 1.96, 95% KI 1.58–2.44, <math>p &lt; 0.001</math>) und Ipratropium (OR: 2.10, 95% KI 1.28–3.44, <math>p = 0.003</math>).</li> <li>• Tiotropium reduzierte stat. signifikant das Risiko auf eine Exazerbation (OR: 0.83, 95% KI 0.72–0.94, <math>p = 0.004</math>) und damit assoziierten Krankenhauseinweisungen (OR 0.89; 95% KI 0.80–0.98, <math>p = 0.02</math>), jedoch nicht schwere unerwünschte Ereignisse (<math>p = 0.19</math>) 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 Plazebo (2.0%).</li> </ul> <p><u>Anmerkungen:</u></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>• Möglichkeit des Publikations-Bias.</li> </ul>

<p><b>Sobieraj et al. (2008)</b></p> <p><b>ICS + LABAs oder Tiotropium vs. LABA</b></p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Vergleich:</u> ICS + LABAs oder Tiotropium vs. LABA Monotherapie</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Endpunkte:</u> Exazerbationen, Gesamtmortalität, Lebensqualität (SGRQ score), Pneumonie, orale Candidiasis, Studienabbrüche</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 9 Studien mit N= 7992 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Exazerbationen</u> (N= 7 Studien): Stat. signifikanter Vorteil unter der Therapie mit zusätzlicher ICS Gabe (0.82; 95% KI: 0.72-0.92).</li> <li>• <u>Gesamtmortalität</u> (N= 8 Studien): Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.</li> <li>• <u>Lebensqualität</u> (basierend auf 6 Studien): Stat. signifikanter Vorteil unter der Therapie mit zusätzlicher ICS Gabe (1.98; 95% KI, -2.56;-1.40).</li> <li>• <u>Pneumonie</u> (N= 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>• <u>Orale Candidiasis</u> (N= 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>• <u>Studienabbrüche</u> (N= 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> <p><u>Anmerkungen:</u></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 können.</li> <li>• Primärer Endpunkte unterschiedlich in den Studien.</li> <li>• Möglichkeit auf Publikationsbias.</li> </ul>
<p><b>Wang et al. (2011)</b></p> <p><b>Tiotropium plus Formoterol oder Arformeterol vs. Tiotropium alleine</b></p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</p> <p><u>Vergleich:</u> Tiotropium plus Formoterol oder Arformeterol vs. Tiotropium alleine</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Endpunkte:</u> Lungenfunktion, Dyspnoe, Nebenwirkungen, COPD Exazerbationen</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 8 Studien mit N=1868 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lungenfunktion:</u> 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>• <u>Dyspnoe:</u> 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>• <u>Nebenwirkungen und COPD Exazerbationen:</u> Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.</li> </ul> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studiendesign und Arzneiregime der Kombinationstherapien waren unterschiedlich.</li> <li>• Daten zu geeigneten Endpunkten waren teilweise nur eingeschränkt vorhanden.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studiendauer teilweise sehr kurz.</li> </ul>
<p><b>Salpeter &amp; Buckley. (2006)</b></p> <p><b>β2-Agonisten, Anticholinerika, ICS vs. Plazebo oder gegeneinander</b></p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</p> <p><u>Vergleich:</u> β2-Agonisten (<i>Albuterol, Formoterol, Metaproterenol, und Salmeterol</i>), Anticholinerika (<i>Ipratropium und Tiotropium</i>), ICS (<i>Beclomethason, Budesonid, Fluticason, und Triamcinolon</i>) vs. Plazebo oder gegeneinander</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: nicht angegeben)</p> <p><u>Endpunkte:</u> Exazerbationen die zu einer Krankenhauseinweisung oder einem Studienabbruch führen, respiratorische Todesfälle, Gesamtmortalität</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 32 Studien):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>β2-Agonisten vs. Plazebo (basierend auf 15 Studien):</u> Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich schwerer Exazerbationen oder Gesamtmortalität. Es zeigte sich ein 2.5-mal höheres respiratorisches Mortalitätsrisiko unter β-2 Agonisten im Vergleich zu Plazebo (RR: 2.5, KI 1.1–5.5).</li> <li>• <u>Anticholinerika vs. Plazebo (basierend auf 9 Studien):</u> Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil hinsichtlich der Inzidenz an Exazerbation und dem respiratorischen Mortalitätsrisiko (RR: 0.3, CI 0.1–0.8) unter Anticholinerika im Vergleich zu Plazebo (RR: 0.6, KI 0.5–0.7). Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Gesamtmortalität.</li> <li>• <u>β2-Agonisten vs. Anticholinerika (basierend auf 7 Studien):</u> Die Anticholinerikatherapie führte zu 50% weniger schweren Exazerbationen (RR: 0.5, KI 0.4–0.7) und 80% weniger Todesfällen (RR: 0.2, KI 0.1–0.6) wenn verglichen wird gegen β2-Agonisten. Es zeigte sich ein nicht signifikanter Trend hinsichtlich reduzierter respiratorischer Todesfälle unter Anticholinerika im Vergleich zu β2-Agonisten. Vier Studien evaluierten die Kombination der beiden und zeigten, dass die Kombination hinsichtlich der Langzeitendpunkte nicht besser als eine Anticholinerika Monotherapie.</li> <li>• <u>ICS vs. β-2-Agonisten (basierend auf 3 Studien):</u> Kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich schweren Exazerbationen oder respiratorischen Todesfällen, wenn verglichen wird mit β2-Agonisten. Es zeigte sich eine 5%ige Reduktion in der Gesamtmortalität unter ICS, wenn verglichen wird gegenüber β2-Agonisten (RR: 0.5, KI 0.3–1.0), jedoch bei marginaler Signifikanz. Eine Metaanalyse evaluierte die Kombination aus ICS und β2-Agonisten und verglich diese mit den entsprechenden Monotherapien. Die zusätzliche Gabe von ICS zu β2-Agonisten war effektiver hinsichtlich der Reduktion schwerer Exazerbationen im Vergleich zu β2-Agonisten alleine. Dennoch zeigte sich bei einer zusätzlichen Gabe von β2-Agonisten zu ICS kein signifikanter Effekt.</li> </ul>
<p><b>Rodrigo et al. (2007)</b></p> <p><b>Tiotropium vs. Plazebo,</b></p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis 2006 nach RCTs.</p> <p><u>Vergleich:</u> Tiotropium vs. Plazebo, Ipratropium, LABAs</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad stufenübergreifend)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primäre Endpunkte:</u> COPD Exazerbationen, Krankenhauseinweisungen, Mortalität.</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesundheitszustand, Symptomatik, Lungenfunktion,</li> </ul>

<p><b>Ipratropium, LABAs</b></p>	<p>Belastungsfähigkeit, Notfallmedikation, Nebenwirkungen</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 13 Studien mit N=6078 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es zeigte sich, dass Tiotropium stat. signifikant das Exazerbationsrisiko (OR: 0.76; 95% KI: 0.68–0.87) und Krankenhauseinweisungen (OR: 0.59; 95% KI: 0.47–0.73) reduziert, wenn verglichen wird gegen Plazebo.</li> <li>• Tiotropium zeigte eine stat. signifikante Verbesserung hinsichtlich der Lungenfunktion (FEV1; FVC), wenn verglichen wird mit Plazebo, Ipratropium und LABA.</li> <li>• Die Gabe von inhalativem Tiotropium führte zu einer stat. signifikanten (30%igen) Reduktion der COPD assoziierten Krankenhauseinweisungen (OR: 0.67; 95% KI: 0.46–0.98), im Vergleich zu LABAs.</li> </ul> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nur wenige Studien zu Tiotropium und Ipratropium oder LABAs.</li> <li>• 80% der Patienten waren männlich.</li> <li>• Doppelzählung der Patienten aufgrund Mehrfachpublikation.</li> </ul>
<p><b>Loke &amp; Singh (2010)</b></p> <p><b>ICS vs. Plazebo oder ICS + LABA vs. LABA alleine</b></p>	<p>Systematische Literaturrecherche nach RCTs und kontrollierten Beobachtungsstudien.</p> <p><u>Vergleich:</u> ICS vs. Plazebo oder ICS + LABA vs. LABA alleine</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten mit jeglichem Schweregrad wurden eingeschlossen</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primäre Endpunkte:</u> Inzidenz tödlicher und nicht tödlicher Myokardinfarkte und kardiovaskulärer Todesfälle; Kombinationsendpunkt kardiovaskuläre Mortalität (tödliche Myokardinfarkte, tödliche Schlaganfälle, plötzlicher Tod, Herzstillstand, tödliche Herzrhythmusstörungen)</li> <li>• <u>Sekundärer Endpunkt:</u> Gesamtmortalität (da keine der RCTs Mortalität als primären Endpunkt untersucht haben).</li> </ul> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 23 RCTs):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>RCTs:</u> Eine ICS Gabe war nicht mit einer stat. signifikanten Risikoreduktion von Myokardinfarkten, kardiovaskulärer Todesfälle oder Mortalität assoziiert.</li> <li>• <u>Kontrollierte Beobachtungsstudien:</u> Eine ICS Gabe war mit einer stat. signifikanten Reduktion der kardiovaskulären Todesfälle (basierend auf 2 Studien: RR 0.79, 95% KI 0.72–0.86; p = 0.0001, I<sup>2</sup>= 44%) und Mortalität (basierend auf 11 Studien: RR 0.78, 95% KI: 0.75–0.80; p=0.001, I<sup>2</sup>=33%) assoziiert. <i>Hinweis: Publikationsbias für Mortalität in den Beobachtungsstudien (p= 0.05).</i></li> </ul> <p><u>Anmerkung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Publikationsbias bei den kontrollierten Beobachtungsstudien.</li> <li>• Bei den Beobachtungsstudien war die Studienanzahl beschränkt auf publizierte Studien, während bei den RCTs auch unpublizierte Daten zugezogen wurden.</li> </ul>
<p><b>Stockley et al. (2006)</b></p> <p><b>Salmeterol vs. Plazebo (mit oder ohne Standardtherapie)</b></p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Vergleich:</u> Salmeterol vs. Plazebo (mit oder ohne Standardtherapie)</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Endpunkte:</u> moderate oder schwere Exazerbationen, Lungenfunktion, Gesundheitszustand, Studienabbrüche</p>

	<p><b>Ergebnisse (basierend auf 9 RCTS mit N&gt;3500 Patienten):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stat. signifikant weniger Patienten unter Salmeterol brachen die Studien ab (19% Patienten vs. 25% Patienten, <math>p &lt; 0.001</math>), litten unter moderaten/schweren Exazerbationen (34% vs. 39%, <math>p &lt; 0.0001</math>) und zeigten eine größere Verbesserung der durchschnittlichen Lungenfunktion (Differenz: FEV1: 73 mL, <math>p &lt; 0.0001</math>).</li> <li>• Ähnliche Ergebnisse wurden nach 3 und 6 Monaten gezeigt. Zu allen Zeitpunkten erfuhren die Patienten unter Salmeterol eine größere Verbesserung im Gesundheitszustand wenn verglichen wird gegen Plazebo/derzeitige Therapie.</li> <li>• Es wurden keine Nebenwirkungen unter Salmeterol berichtet.</li> </ul>
<p>Donohue et al. 2011: <b>Safety of indacaterol in the treatment of patients with COPD.</b></p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</p> <p><b>Population:</b> Patienten mit moderater bis schwerer COPD</p> <p><b>Vergleich:</b> Indacaterol (versch. Dosierungen) vs. Formoterol, Salmeterol, Tiotropium vs. Placebo</p> <p><b>Endpunkte:</b> Nebenwirkungen, schwere Nebenwirkungen und Todesfälle, Blutglukose, QTc Intervall, andere Vitalparameter</p> <p><b>Ergebnisse (basierend auf 11 RCTs):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es traten unter Indacaterol vor allem eine COPD Verschlechterung, Nasopharyngitis, und Kopfschmerzen auf (meistens leicht oder moderat), jedoch im vergleichbarem Maße gegenüber Plazebo oder anderen aktiven Komparatoren.</li> <li>• Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der schweren Nebenwirkungen zwischen den aktiven Therapien und Placebo.</li> <li>• Die COPD-Rate aufgrund von Exazerbationen war stat. signifikant niedriger unter allen aktiven Therapien, wenn verglichen wurde gegen Plazebo.</li> <li>• Stat. signifikant niedrigere Anzahl an Todesfällen unter Indacaterol (alle Dosierungen), verglichen mit Plazebo (RR: 0.21; 95% KI: 0.07–0.660, <math>p = 0.008</math>).</li> </ul> <p><u>Anmerkung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teils kleiner Stichprobenumfang in den Studien.</li> </ul>
<p>Bleecker et al. 2011: <b>Bronchodilator efficacy and safety of indacaterol 150 µg once daily in patients with COPD: an analysis of pooled data.</b></p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</p> <p><b>Population:</b> Patienten mit moderater bis schwerer COPD</p> <p><b>Vergleich:</b> Indacaterol (150 µg) vs. Placebo</p> <p><b>Endpunkte:</b> Lungenfunktion (FEV1 → primärer Endpunkt in den individuellen Studien), Notwendigkeit von Notfallmedikation, Nebenwirkungen, andere Parameter</p> <p><b>Ergebnisse (basierend auf 3 RCTs):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>FEV1 (nach der ersten Dosierung und nach 12 Wochen):</u> Stat. signifikanter Vorteil unter Indacaterol gegenüber Plazebo (<math>p &lt; 0.001</math>; Anstieg nach 12 Wochen um 160 mL; <i>Hinweis: Ein Anstieg über 120 mL nach 12 Wochen, wurde a priori als klinisch relevant definiert</i>).</li> <li>• <u>Notwendigkeit einer Notfallmediaktion:</u> Patienten unter einer Indacaterol Therapie benötigten stat. signifikant weniger Notfallmedikation, verglichen Placebo (53% der Tage vs. 38% der Tage; <math>p &lt; 0.001</math>).</li> <li>• <u>Nebenwirkungen:</u> Nebenwirkungen (meist leicht oder moderat), wurden bei 52% der Patienten unter Indacaterol und bei 46% der Patienten unter Placebo berichtet. Schwere Nebenwirkungen im Verhältnis von 4% (Indacaterol) vs. 5% (Placebo). Darunter war eine COPD Verschlechterung, die häufigste Nebenwirkung (10% Indacaterol vs. 15% Placebo).</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Andere Parameter:</u> Indacaterol zeigte einen kleinen Effekt auf den Puls, den Blutdruck oder anderen Messungen der systemischen <math>\beta_2</math>-systemic <math>\beta_2</math>-adrenozeptor Aktivität (Blutzucker, QT Intervall etc.).</li> </ul>
<p>Rodrigo &amp; Neffen 2012: <b>Comparison of Indacaterol with Tiotropium or twice-daily long-acting beta-agonists for stable COPD: A systemic review.</b></p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</p> <p><b>Population:</b> Patienten mit moderater bis schwerer COPD</p> <p><b>Vergleich:</b> Indacaterol vs. Tiotropium oder LABA (2x täglich)</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primärer Endpunkt:</u> Lungenfunktion (FEV1)</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Notwendigkeit einer Notfallmedikation, Dyspnoe (TDI Index), Gesundheitszustand (SGRQ), Exazerbationen, Nebenwirkungen (schwere), Studienabbrüche, Mortalität (jede Ursache), andere Vitalaparameter</li> </ul> <p><b>Ergebnisse (basierend auf 5 RCTs mit N=5920 Studienteilnehmern):</b></p> <p><u>Indacaterol vs. Tiotropium:</u></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 Wahrscheinlichkeit 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><u>Indacaterol vs. LABA:</u></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 Wahrscheinlichkeit den minimal klinisch relevanten Unterschied zu erreichen; <math>p = 0.008</math>), und dem Gesundheitszustand (21% höhere Wahrscheinlichkeit den minimal klinisch relevanten Unterschied zu erreichen; <math>p = 0.04</math>).</li> </ul> <p><u>Allgemein:</u> Vergleichbares Sicherheitsprofil und Verträglichkeit zwischen den Interventionen.</p> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kleine Anzahl an Studien.</li> </ul>
<p>Gaebel et al. 2011: <b>Triple Therapy for the management of COPD: A Review.</b></p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</p> <p><b>Population:</b> Patienten mit moderater bis schwerer COPD</p> <p><b>Vergleich:</b> Langwirksame Anticholinergika+langwirksame Beta2-Agonisten+ICS (Dreifachkombinationstherapie) vs. Langwirksame Anticholinergika+langwirksame Beta2-Agonisten (Zweifachkombinationstherapie) <b>oder</b> langwirksame Anticholinergika (Monotherapie)</p> <p><b>Endpunkte:</b> Hospitalisierung aufgrund von Exazerbationen, Exazerbationen, Lungenfunktion, Lebensqualität, Dyspnoe, Mortalität, Nebenwirkungen</p> <p><b>Ergebnisse (basierend auf 4 Studien):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Hinweis:</u> Es konnte nur zu den Endpunkten: Exazerbationen, Lungenfunktion,</li> </ul>



	<p><i>Lebensqualität, Mortalität und Nebenwirkungen eine gepoolte Analyse durchgeführt werden.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Hospitalisierungen aufgrund von Exazerbationen (basierend auf 2 Studien, keine gepoolte Analyse möglich):</u> Es zeigten sich in beiden Studien stat. signifikante Vorteile (<math>p=0.01</math>) unter der Dreifachkombinationstherapie, wenn verglichen wurde gegen eine Anticholinerika-Monotherapie. Zusätzlich stat. signifikante Unterschiede zwischen einer Dreifachkombinationstherapie und einer Anticholinerika-Monotherapie hinsichtlich der Endpunkte: Lungenfunktion (MD: -0.05L; 95%KI: -0.011;-0.00), Lebensqualität (MD: -3.75; 95%KI: -5.94;-1.56-) und Dyspnoe (<math>p&lt;0.001</math>).</li> <li>• Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen einer Dreifachkombinationstherapie und einer Anticholinerika-Monotherapie hinsichtlich der Mortalität, den Nebenwirkungen und den Exazerbationen.</li> <li>• Auf Basis der vier identifizierten Studien, kann keine Aussage zu einer Dreifachkombinationstherapie gegenüber einer Zweifachkombinationstherapie gemacht werden (keine Vergleiche in den Studien dazu).</li> </ul> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teils hohe Abbruchrate in den Studien.</li> <li>• Teils kleiner Stichprobenumfang in den Studien.</li> <li>• Teils sehr kurze Studiendauer.</li> <li>• Teils hohe Heterogenität zwischen den Studien (wenn gepoolt).</li> </ul>
<p>Rodrigo et al. 2012: <b>Comparison of three combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: A systematic review.</b></p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</p> <p><b>Population:</b> Patienten mit einer moderaten bis schweren COPD</p> <p><b>Vergleich:</b> Tiotropium+LABA („Dualtherapie“) <b>oder</b> LABA+ICS („Kombinationstherapie“) <b>oder</b> Triotropium+LABA+ICS („Dreifachkombinationstherapie“) <b>vs.</b> Tiotropium Monotherapie</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primäre Endpunkte:</u> Lungenfunktion (FEV1), Notwendigkeit einer Notfallmedikation, Lebensqualität, Dyspnoe, COPD Exazerbationen</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtmortalität, Studienabbrüche, schwere Nebenwirkungen</li> </ul> <p><b>Ergebnisse (basierend auf 20 Studien mit N=6803 Studienteilnehmern):</b></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: <math>p=0.0003</math> /Kombinationstherapie: <math>p=0.01</math>) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Dualtherapie: <math>p=0.006</math> /Kombinationstherapie: <math>p=0.0001</math>), nicht aber hinsichtlich des Risiko an COPD Exazerbationen.</li> <li>• Stat. signifikante Vorteile hinsichtlich Dyspnoe zeigte sich unter einer Dualtherapie (Dualtherapie: <math>p=0.0007</math>).</li> <li>• Unter einer Kombinationstherapie wurde ein stat. signifikant erhöhtes Risiko an schweren Nebenwirkungen identifiziert (<math>p=0.02</math>).</li> <li>• Die Dreifachkombinationstherapie war einer Monotherapie stat. signifikant hinsichtlich der Lungenfunktion (<math>p=0.0001</math>) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (<math>p=0.0005</math>) überlegen. Zusätzlich zeigte sich ein nicht stat. signifikanter Trend hinsichtlich einer Reduktion der COPD Exazerbationen.</li> </ul> <p><u>Anmerkungen:</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"><li>• Unterschiede zwischen den Studien in: Studiendauer, Stichprobenumfang, Endpunkte (primär/sekundär).</li></ul>
--	---

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

Leitlinien	
<p><b>IQWiG (Stand 2008): Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Asthma / COPD</b></p>	<p><u>Methode:</u> Es wurden insgesamt 15 COPD evidenzbasierte Leitlinien eingeschlossen, bewertet und deren Empfehlungen extrahiert (4 der eingeschlossenen COPD-Leitlinien sind in Deutschland entwickelt worden)</p> <p><u>Ergebnis:</u> Die Empfehlungen der eingeschlossenen Leitlinien sind im Vergleich zu denen des DMP COPD überwiegend ausführlicher und detaillierter. <u>Dennoch stimmt der Kern der Empfehlungen der Leitlinien mit den Vorgaben des DMP COPD überein.</u> Es konnten keine neuen Aspekte identifiziert werden, die eine zwingend notwendige Veränderung des DMP COPD implizieren.</p> <p><u>Empfehlungen:</u> <i>Siehe oben (G-BA; 11. RSA-ÄndV 2004 &amp; DMP Chronische obstruktive Atemwegserkrankungen)</i></p>
<p><b>NVL (2011)</b></p>	<p><b><u>Medikamentöse Therapie</u></b></p> <p><b>1.) Bronchodilatoren</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei der <u>milden Form der COPD:</u> Empfohlen werden inhalative raschwirksame Bronchodilatoren (<math>\beta</math>2-Agonisten (Fenoterol, Salbutamol, Terbutalin) <b>oder</b> Anticholinergika (Ipratropium).</li> <li>• Für die <u>Dauertherapie ab Stufe II</u> werden <u>langwirksame Beta-2-Sympathomimetika</u> (Formoterol, Salmeterol) <u>und/oder Tiotropium empfohlen.</u> ↑↑</li> <li>• Die Kombination aus langwirksamem Beta-2-Sympathomimetikum und raschwirksamem Beta-2 Sympathomimetikum hat gegenüber Einzelsubstanzen einen <u>additiven bronchodilatatorischen Effekt.</u> ↑↑</li> <li>• Für Theophyllin sind ebenfalls bronchodilatatorische Effekte nachgewiesen worden. Die Gabe von Theophyllin soll wegen der <u>geringeren Effizienz, zahlreicher Interaktionen und der relativ geringen therapeutischen Breite erst nach Einsatz von Anticholinergika und Beta-2-Sympathomimetika erfolgen.</u> ↑↑</li> </ul> <p><b>2.) Kortikosteroide</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Inhalative Corticosteroide (ICS) sollten bei Patienten verordnet werden, deren FEV1 &lt; 50 % Soll beträgt und die mehr als zwei Exazerbationen pro Jahr haben, welche Antibiotika- und/oder orale Kortikosteroid-Therapie erfordern.</u> ↑</li> <li>• Eine <u>Langzeit-Therapie</u> mit oralen Kortikosteroiden wird <u>nicht empfohlen.</u> ↑↑</li> </ul> <p><b>3.) Mukopharmaka</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Einsatz von <u>N-Acetylcystein, Ambroxol und Myrtol zur Sekretelimination wird nicht allgemein empfohlen.</u> ↑</li> </ul> <p><b>4.) Antitussiva</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei produktivem Husten ist die Einnahme von Antitussiva nicht indiziert; bei nicht-produktivem nächtlichem Husten kann der Einsatz von Antitussiva zeitlich befristet indiziert sein. ↑</li> </ul>

<p><b>NICE (2010)</b></p>	<p><b>Recommendations</b> (Kommentar: Kein Evidenzgrad = neue Empfehlung nach Update)</p> <p><b>Inhaled therapy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Short-acting bronchodilators, as necessary, should be <u>the initial empirical treatment</u> 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 <u>should not be used to identify which patients should be prescribed inhaled corticosteroids</u> (GRADE A).</li> <li>• Be aware of the potential risk of developing <u>side effects</u> (including non-fatal pneumonia) in people with COPD treated with <u>inhaled corticosteroids</u> and be prepared to discuss with patients (GRADE A).</li> <li>• <u>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</u>, and in whom a decision has been made to commence regular maintenance bronchodilator therapy with a muscarinic antagonist.</li> <li>• In people with stable COPD who remain breathless or have exacerbations despite using short-acting bronchodilators as required, offer the <u>following as maintenance therapy</u>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ if FEV1 ≥ 50% predicted: <u>either long-acting beta2 agonist (LABA) or LAMA</u></li> <li>○ if FEV1 &lt; 50% predicted: <u>either LABA with an inhaled corticosteroid (ICS) in a combination inhaler, or LAMA</u>.</li> </ul> </li> <li>• In people with stable COPD and an FEV1 ≥ 50% who remain breathless or have exacerbations <u>despite maintenance therapy with a LABA</u>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ consider <u>LABA+ICS in a combination inhaler</u>.</li> <li>○ consider <u>LAMA in addition to LABA where ICS is declined or not tolerated</u>.</li> </ul> </li> <li>• Offer <u>LAMA in addition to LABA+ICS</u> to people with COPD who remain breathless or have exacerbations <u>despite taking LABA+ICS, irrespective of their FEV1</u>.</li> <li>• Consider <u>LABA+ICS in a combination inhaler in addition to LAMA</u> for people with stable COPD who remain breathless or have exacerbations <u>despite maintenance therapy with LAMA irrespective of their FEV1</u>.</li> </ul> <p><b>Oral Therapy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Oral corticosteroids</u>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Maintenance use of oral corticosteroid therapy in COPD <u>is not normally recommended</u>. 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).</li> <li>○ 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).</li> </ul> </li> <li>• <b>Oral theophylline:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Theophylline should <u>only be used after a trial of short-acting bronchodilators and long-acting bronchodilators, or in patients who are unable to use inhaled therapy</u>, as there is a need to monitor plasma levels and interactions (GRADE D)</li> </ul> </li> <li>• <b>Oral mucolytics:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mucolytic drug therapy should be <u>considered in patients with a chronic cough productive of sputum</u> (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>○ <u>Do not routinely use mucolytic drugs to prevent exacerbations in people with stable COPD</u>.</li> </ul> </li> </ul>
---------------------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Oral anti-oxidant therapy:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Treatment with <u>alpha-tocopherol and beta-carotene supplements, alone or in combination, is not recommended</u> (GRADE A).</li> </ul> </li> <li>• <b>Anti-tussive therapy:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anti-tussive therapy should <u>not be used in the management of stable COPD</u> (GRADE D).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Combined oral and inhaled therapy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• If patients <u>remain symptomatic on monotherapy</u>, their treatment should be <u>intensified by combining therapies from different drug classes</u>. <u>Effective combinations include: beta2 agonist and theophylline; anticholinergic and theophylline</u> (GRADE A)</li> </ul>
<p><b>Canadian Thoracic Society (CTS; Stand 2007 &amp; 2008)</b></p>	<p><b>Pharmacotherapy in COPD:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Targeted testing of symptomatic individuals at risk for the development of COPD combined with intensive smoking cessation counselling can slow the progression of disease (<b>level of evidence: 1A</b>).</li> <li>• Educational intervention of the patient and the family with supervision and support based on disease-specific self-management principles is valuable, and should be part of the continuum of optimal COPD management in Canada (<b>level of evidence: 1A</b>).</li> <li>• For patients with symptoms that are only noticeable with exertion and who have relatively little disability, initiation of short-acting bronchodilator therapy, as needed, is acceptable. Options would include <u>shortacting beta2-agonists or short-acting anticholinergics</u>, alone or in combination. The choice of <u>first-line therapy in mild symptomatic COPD</u> should be individualized and based on clinical response and tolerance of side effects. Some such patients may benefit from treatment with a long-acting bronchodilator (<b>level of evidence: 3B</b>).</li> <li>• For patients with more persistent symptoms and moderate to severe airflow obstruction, a long-acting bronchodilator such as tiotropium or SALM should be used to improve dyspnea, exercise endurance and health status and to reduce exacerbation frequency (<b>level of evidence: 1A</b>). Short-acting beta2-agonists should be used as needed for immediate symptom relief. The panel believed that tiotropium was an acceptable first choice long-acting bronchodilator in this group given its proven clinical efficacy, convenient once-daily dosing regimen and safety profile (<b>level of evidence: 3B</b>).</li> <li>• For patients with moderate to severe COPD with persistent symptoms but infrequent exacerbations (less than one per year, on average, for two consecutive years), a combination of tiotropium once daily and a LABA (ie, SALM) is recommended to maximize bronchodilation and lung deflation (<b>level of evidence: 3B</b>). Lower dose SALM/FP (50/250 µg twice daily) could be substituted for SALM to maximize bronchodilation in patients with persistent dyspnea despite combined long-acting bronchodilators (SALM plus tiotropium) (<b>level of evidence: 3B</b>). Short-acting beta2-agonists may be used as needed for immediate symptom relief.</li> <li>• For <u>patients with moderate to severe COPD with persistent symptoms and a history of exacerbations</u> (one or more per year, on average, for two consecutive years), a <u>combination of tiotropium plus a LABA and ICS therapy product</u> (eg, SALM/FP 50/500 µg twice daily or FM/BUD 12/400 µg twice daily) <u>is recommended</u> to improve bronchodilation and lung deflation, to reduce the frequency and severity of exacerbations and to improve health status (<b>level of evidence 1A</b>). <u>Shortacting beta2-agonists may be used as needed for immediate symptom relief</u>.</li> <li>• <u>ICS should not be used as monotherapy in COPD and when used should be combined with a LABA</u> (<b>level of evidence: 1E</b>).</li> <li>• In <u>patients with severe symptoms despite use of both tiotropium and a LABA/ICS</u>, a <u>long-acting preparation of oral theophylline may be tried</u>, although monitoring of blood levels, side effects and potential drug interactions is necessary (<b>level of evidence: 3B</b>).</li> </ul>

<b>Institute for clinical systems improvement (ICSI; Stand 2011)</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>COPD Severity</th> <th>FEV1% Predicted</th> <th>FEV1/FVC</th> <th>Therapy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mild</td> <td>≥ 80%</td> <td>&lt; 0.7</td> <td>Short-acting bronchodilators as needed for symptoms</td> </tr> <tr> <td>Moderate</td> <td>50-79%</td> <td>&lt; 0.7</td> <td>- Daily long-acting bronchodilators (single or combination of beta-agonists and anticholinergics) - Inhaled corticosteroids are indicated if hospitalized for frequent COPD exacerbations</td> </tr> <tr> <td>Severe</td> <td>30-49%</td> <td>&lt; 0.7</td> <td>- Daily long-acting bronchodilators as above plus inhaled corticosteroids to reduce exacerbations - Oral steroid bursts for Exacerbations - Inhaled corticosteroids are indicated if hospitalized for frequent COPD exacerbations</td> </tr> <tr> <td>Very severe</td> <td>&lt;30% or &lt;50% Plus chronic respiratory failure</td> <td>&lt; 0.7</td> <td>- Combination therapy as above - Oral steroids as needed - Oxygen supplementation</td> </tr> </tbody> </table>	COPD Severity	FEV1% Predicted	FEV1/FVC	Therapy	Mild	≥ 80%	< 0.7	Short-acting bronchodilators as needed for symptoms	Moderate	50-79%	< 0.7	- Daily long-acting bronchodilators (single or combination of beta-agonists and anticholinergics) - Inhaled corticosteroids are indicated if hospitalized for frequent COPD exacerbations	Severe	30-49%	< 0.7	- Daily long-acting bronchodilators as above plus inhaled corticosteroids to reduce exacerbations - Oral steroid bursts for Exacerbations - Inhaled corticosteroids are indicated if hospitalized for frequent COPD exacerbations	Very severe	<30% or <50% Plus chronic respiratory failure	< 0.7	- Combination therapy as above - Oral steroids as needed - Oxygen supplementation
COPD Severity	FEV1% Predicted	FEV1/FVC	Therapy																		
Mild	≥ 80%	< 0.7	Short-acting bronchodilators as needed for symptoms																		
Moderate	50-79%	< 0.7	- Daily long-acting bronchodilators (single or combination of beta-agonists and anticholinergics) - Inhaled corticosteroids are indicated if hospitalized for frequent COPD exacerbations																		
Severe	30-49%	< 0.7	- Daily long-acting bronchodilators as above plus inhaled corticosteroids to reduce exacerbations - Oral steroid bursts for Exacerbations - Inhaled corticosteroids are indicated if hospitalized for frequent COPD exacerbations																		
Very severe	<30% or <50% Plus chronic respiratory failure	< 0.7	- Combination therapy as above - Oral steroids as needed - Oxygen supplementation																		
<b>Evidence Based Richtlijnontwikkeling (CBO; Stand 2010)</b>	<p><b><u>Empfehlungen:</u></b></p> <p><b>Bronchodilatoren:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bei Patienten mit selten auftretenden Beschwerden kann die Gabe von <u>kurzwirksamen Bronchodilatoren</u> (<math>\beta</math>2-Agonisten oder Ipratropium oder die Kombination von beiden) empfohlen werden.</li> <li><u>Kombinationstherapie mit inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen <math>\beta</math>2-Agonisten</u> für COPD Patienten der Stufe III-IV und mind. zwei Exazerbationen pro Jahr, einer deutlichen Abnahme der Lebensqualität und Symptomatik und Nachweis, dass langwirksame Bronchodilatoren oder eine inhalative Kortikosteroid Monotherapie nicht ausreichend ist (A1/2 &amp; B).</li> </ul> <p><b>Mukopharmaka und Antioxidantien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>N-acetylcystein wird nicht empfohlen bei COPD Patienten der Stufe II/III (A2).</li> </ul> <p><b>Theophyllin:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Effektiv bei COPD, allerdings ist der bronchienerweiternde Effekt kleiner als der unter der Gabe von inhalativen Bronchodilatoren bei gleichzeitig höherer Toxizität. Der Stellenwert von Theophyllin, ist nicht gut untersucht. Theophyllin kann auf Probe gegeben werden, wenn die Kombination von <math>\beta</math>2-Agonisten und Anticholinergika (und eventuell inhalative Kortikosteroide) einen unzureichenden Effekt hat. Theophyllin hat zudem eine geringe therapeutische Bandbreite und weist (schwere) Nebenwirkungen und Interaktionen mit anderen Medikamenten auf (A1/2).</li> </ul> <p><b>Orale Kortikosteroide:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Behandlung mit oralen Kortikosteroiden wird in keiner COPD Stufe empfohlen (A1).</li> </ul>																				
<b>Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG; Stand 2007)</b>	<p><b><u>Medikamentöse Therapie:</u></b></p> <p>Die Therapie sollte mit folgenden kurzwirksamen Bronchodilatoren begonnen werden (<u>milde Form der COPD</u>):</p>																				



	<p>corticosteroids in patients with COPD to identify those who will respond to inhaled corticosteroids or other medications.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Long-term treatment with inhaled corticosteroids is recommended for patients with severe and very severe COPD and frequent exacerbations that are not adequately controlled by long-acting bronchodilators (EVIDENCE: A).</li> <li>• Long-term monotherapy with oral corticosteroids is not recommended in COPD (EVIDENCE: A).</li> <li>• Long-term monotherapy with inhaled corticosteroids is not recommended in COPD because it is less effective than the combination of inhaled corticosteroids with long-acting beta1-agonists (EVIDENCE: A).</li> </ul> <p>The phosphodiesterase-4 inhibitors, roflumilast, may also be used to reduce exacerbations for patients with chronic bronchitis, severe and very severe COPD, and frequent exacerbations that are not adequately controlled by long-acting bronchodilators (EVIDENCE: B).</p>
<p><b>American College of Physicians (ACP; Stand 2011)</b></p>	<p><b><u>Recommendations:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• For stable COPD patients with respiratory symptoms and FEV1 between 60% and 80% predicted, ACP, ACCP, ATS, and ERS suggest that treatment with inhaled bronchodilators may be used (Grade: weak recommendation, low-quality evidence).</li> <li>• For <u>stable COPD patients with respiratory symptoms and FEV1 &lt; 60% predicted</u>, ACP, ACCP, ATS, and ERS <u>recommend treatment with inhaled bronchodilators</u> (Grade: <b>strong recommendation, moderate-quality evidence</b>).</li> <li>• ACP, ACCP, ATS, and ERS <u>recommend that clinicians prescribe monotherapy using either long-acting inhaled anticholinergics or long-acting inhaled β-agonists for symptomatic patients with COPD and FEV1 &lt; 60% predicted</u>. (Grade: <b>strong recommendation, moderate-quality evidence</b>). Clinicians should base the choice of specific monotherapy on patient preference, cost, and adverse effect profile.</li> <li>• ACP, ACCP, ATS, and ERS suggest that clinicians <u>may administer combination inhaled therapies (long-acting inhaled anticholinergics, long-acting inhaled β-agonists, or inhaled corticosteroids)</u> for symptomatic patients with stable COPD and <u>FEV1 &lt; 60% predicted</u> (Grade: <b>weak recommendation, moderate-quality evidence</b>).</li> <li>• ACP, ACCP, ATS, and ERS <u>recommend that clinicians should prescribe pulmonary rehabilitation for symptomatic patients with an FEV1 &lt; 50% predicted</u> (Grade: <b>strong recommendation, moderate-quality evidence</b>). Clinicians may consider pulmonary rehabilitation for symptomatic or exercise-limited patients with an FEV1 &lt; 50% predicted. (Grade: weak recommendation, moderate-quality evidence).</li> <li>• ACP, ACCP, ATS, and ERS recommend that clinicians should prescribe continuous oxygen therapy in patients with COPD who have severe resting hypoxemia (PaO2 &lt; 55 mm Hg or SpO2 &lt; 88%) (Grade: strong recommendation, moderate-quality evidence).</li> </ul>



Autor	Wichtige Einzelstudien
<p><b>Miravittles &amp; Anzueto (2009)</b></p>	<p><b>Torch Studie:</b> Doppelblinde, multizentrische, randomisierte, plazebokontrollierte Langzeitstudie (3 Jahre)</p> <p><u>Vergleich:</u> Salmeterol plus Fluticason (Kombinationstherapie) oder Salmeterol und Fluticason als Monotherapien vs. Plazebo (SABAs).</p> <p><u>Hinweis:</u> <i>In den Wochen vor Studienbeginn werden Kortikosteroide und langwirksamer inhalative Betamimetika abgesetzt.</i></p> <p><u>Population</u> Patienten mittelschwerer bis schwerer COPD (stufenübergreifend)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primärer Endpunkt:</u> Mortalität</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Exazerbationsrate, Lungenfunktion, Gesundheitszustand, Nebenwirkungen</li> </ul> <p><u>Ergebnisse (N= 6184 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Mortalität:</u> Keine stat. signifikanten Unterschied hinsichtlich der Mortalität unter den aktiven Therapien (sowohl Kombinationstherapie, als auch die Monotherapien) (Fixkombination: 12.6%; Salmeterol: 13.5%; Fluticason: 16.0% vs. Plazebo: 15.2%; p=0.052). <u>Hinweis:</u> <i>Unter der Fixkombination sterben weniger Patienten wenn verglichen wird mit Fluticason, bei jedoch Vergleichbarkeit gegenüber Salmeterol.</i></li> <li>• <u>Exazerbationsrate:</u> Unter einer aktiven Therapie konnte stat. signifikant die jährliche Rate an Exazerbationen, die eine Antibiotika bzw. Kortikosteroidgabe oder Krankenhausaufnahme erfordern, verringert werden (p&lt;0.0001). <u>Hinweis:</u> <i>Zudem ist die Exazerbationsrate signifikant geringer unter der Fixkombination im Vergleich zu den Monotherapien.</i></li> <li>• <u>Lungenfunktion:</u> Unter einer Therapie mit Salmeterol als auch unter der Therapie mit Fluticason nimmt die Lungenfunktion (FEV1) stat. signifikant weniger ab, im Vergleich zu Plazebo (p=0.003 bzw. p&lt;0.0001). Dabei unter der Kombinationstherapie weniger, wenn verglichen wird gegenüber den Einzelsubstanzen (die günstigen Effekte addieren sich, allerdings nicht stat. signifikant).</li> <li>• <u>Lebensqualität:</u> Auch hinsichtlich der Lebensqualität sind die aktiven Therapien stat. signifikant besser im Vergleich zu Plazebo, wobei die Kombinationstherapie effektiver ist gegenüber den Einzelsubstanzen. <u>Hinweis:</u> <i>Ergebnisse unter der Grenze zu einem klinisch relevanten Unterschied.</i></li> <li>• <u>Nebenwirkungen:</u> Stat. signifikant mehr Pneumonien unter Fluticason und der Fixkombination im Vergleich zu Salmeterol und Plazebo, jedoch ohne Zusammenhang mit der Mortalität.</li> </ul> <hr/> <p><b>Uplift Studie:</b> Doppelblinde, multizentrische, randomisierte, plazebokontrollierte Langzeitstudie (4 Jahre)</p> <p><u>Hinweis:</u> <i>Begleitmedikation erlaubt, die Patienten nahmen ihre derzeitige Therapie weiter ein (Bronchodilatoren)</i></p> <p><u>Vergleich:</u> Tiotropium vs. Plazebo</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten mit moderater bis schwerer COPD</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primärer Endpunkte:</u> Lungenfunktion über 4 Jahre (Abnahme FEV1)</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Exazerbationen, Krankenhauseinweisungen wegen Exazerbationen, Lebensqualität</li> <li>• <u>Sicherheitsendpunkte:</u> kardiovaskuläre Komplikationen, Gesamtmortalität</li> </ul>

Ergebnisse (N= 5993 Patienten):

- Lungenfunktion: Keinen stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich einer Minderung der FEV-1 Werte; bei jedoch gleichzeitig anhaltender Steigerung der Lungenfunktion nach 4 Jahren unter Tiotropium ( $p < 0.001$ ).
- Exazerbationen: Stat. signifikante Reduktion der Exazerbationsrate (0.73 vs. 0.85; RR: ,86; 95%KI: 0.81-0.91), nicht aber hinsichtlich der Rate an Krankenhauseinweisungen aufgrund einer Exazerbation (0.15 vs. 0.16; RR: 0.94; 95%KI: 0.82-1.07).
- Lebensqualität: Keinen stat. signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich einer Minderung der Lebensqualität ( $p = 0.13$ ), bei jedoch stat. signifikant anhaltender Steigerung der Lebensqualität nach 4 Jahren unter Tiotropium ( $p < 0.0001$ ).
- Mortalität: Eine stat. signifikante Erhöhung der Mortalität ergibt sich nicht, jedoch auch keine stat. signifikante Mortalitätsreduktion (14.9 vs. 16.5%; HR: 0.89; 95%KI: 0.79-1.02).
- Hinweis: *Wird nur der reine Studienzeitraum betrachtet sind es 14.4% vs. 16.3% (HR: 0.87; 95%KI: 0.76-0.99). Die Studie ist allerdings nicht auf Mortalität ausgelegt.*
- Kardiovaskuläre und respiratorische Morbidität: Stat. signifikante Reduktion unter Tiotropium ( $p < 0.05$ ).

Detallierte Recherchestrategie:

Cochrane Library am 04.08.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Pulmonary Disease, Chronic Obstructive, this term only with qualifier: DT	716
#2	(chronic NEXT obstructive NEXT pulmonary NEXT disease):ti,ab,kw or (copd):ti,ab,kw	6008
#3	(#1), from 2005 to 2011	517
#4	(#2), in 2011	57
#5	(#3 OR #4)	550

Cochrane Reviews [35] | Other Reviews [36] | Clinical Trials [447] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [7] | Economic Evaluations [25] | Cochrane Groups [0]

15 Cochrane Reviews, 2 Other Reviews, 7 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 04.08.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#2	Search "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/drug therapy"[Majr]	2312
#3	Search ("chronic obstructive pulmonary disease"[Title/Abstract]) OR copd[Title/Abstract]	26855
#4	Search ((((((metaanalyses[Title]) OR meta-analysis[Title]) OR metaanalysis[Title]) OR meta analysis[Title]) OR meta analyses[Title]) OR systematic review[Title])	32585
#5	Search (#2) AND #4	54
#6	Search "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/drug therapy"[Majr] Limits: Meta-Analysis	74
#7	Search "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/drug therapy"[Majr] Limits: Systematic Reviews	203
#8	Search ((#5) OR #6) OR #7	206
#9	Search ((#5) OR #6) OR #7 Limits: Publication Date from 2005 to 2011	150
#10	Search (#3) AND #4	224
#11	Search (#3) AND #4 Limits: Publication Date from 2011/05/05 to 2011/08/05	17

#12	Search (#9) OR #11	167
-----	--------------------	-----

#12: 131 in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trips sowie auf den Internetseiten des GBAs und des IQWiGs per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen COPD, chronic obstructive pulmonary disease in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 181 Quellen.

#### Update Recherche:

Cochrane Library am 11.04.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor <u>Pulmonary Disease, Chronic Obstructive</u> explode all trees	1774
#2	(chronic NEXT obstructive NEXT pulmonary NEXT disease):ti,ab,kw or (COPD):ti,ab,kw	6331
#3	(#1 OR #2)	6514
#17	(chronic NEXT bronchitis):ti,ab,kw or (emphysema):ti,ab,kw or (Chronic NEXT obstructive NEXT airways NEXT disease):ti,ab,kw or (Chronic NEXT obstructive NEXT lung NEXT disease):ti,ab,kw or (COAD OR COLD):ti,ab,kw	6363
#18	(#3 OR #17)	12537
#19	(#18), from 2011 to 2012	406

Cochrane Reviews [64] | Other Reviews [15] | Trials [315] | Methods Studies [2] | Technology Assessments [2] | Economic Evaluations [8] | Cochrane Groups [0]

7 Cochrane Reviews, 5 Other Reviews, 2 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 10.04.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#47	Search Pulmonary Disease, Chronic Obstructive[MeSH Terms]	17508
#48	Search (chronic obstructive pulmonary disease[Title/Abstract]) OR COPD[Title/Abstract]	28864
#49	Search (chronic bronchitis[Title/Abstract]) OR emphysema[Title/Abstract]	23949
#50	Search (Chronic obstructive airways disease[Title/Abstract]) OR	525

	COAD[Title/Abstract]	
#51	Search (Chronic obstructive lung disease[Title/Abstract]) OR COLD[Title/Abstract]	76095
#52	Search (((#47) OR #48) OR #49) OR #50) OR #51	129134
#53	Search technology assessment*[Title/Abstract]	2991
#54	Search technology report*[Title/Abstract]	13
#55	Search hta[Title/Abstract]	1145
#56	Search (meta[Title/Abstract]) AND analysis[Title/Abstract]	38217
#57	Search (meta[Title/Abstract]) AND analyt*[Title/Abstract]	3339
#58	Search meta-analyt*[Title/Abstract]	2836
#59	Search meta-analysis[Title/Abstract]	35013
#60	Search (systematic[Title/Abstract]) AND review[Title/Abstract]	41644
#61	Search ((((((#53) OR #54) OR #55) OR #56) OR #57) OR #58) OR #59) OR #60	75039
#62	Search (#52) AND #61	729
#63	Search (((#47) OR #48) OR #49) OR #50) OR #51 Limits: Meta-Analysis, Technical Report	404
#64	Search (((#47) OR #48) OR #49) OR #50) OR #51 Limits: Systematic Reviews	1707
#65	Search ((#62) OR #63) OR #64	1849
#66	Search ((#62) OR #63) OR #64 Limits: Publication Date from 2011/08/01 to 2012	153

#66: 32 in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 10.04.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#47	Search Pulmonary Disease, Chronic Obstructive[MeSH Terms]	17508
#48	Search (chronic obstructive pulmonary disease[Title/Abstract]) OR COPD[Title/Abstract]	28864
#49	Search (chronic bronchitis[Title/Abstract]) OR emphysema[Title/Abstract]	23949
#50	Search (Chronic obstructive airways disease[Title/Abstract]) OR COAD[Title/Abstract]	525
#51	Search (Chronic obstructive lung disease[Title/Abstract]) OR	76095

	<b>COLD[Title/Abstract]</b>	
<b>#52</b>	<b>Search (((#47) OR #48) OR #49) OR #50) OR #51</b>	<b>129134</b>
<b>#53</b>	<b>Search guideline*[Title]</b>	<b>42037</b>
<b>#54</b>	<b>Search #52 AND #53</b>	<b>399</b>
<b>#55</b>	<b>Search (#52) Limits: Practice Guideline, Guideline</b>	<b>145</b>
<b>#56</b>	<b>Search (#55) OR #55</b>	<b>464</b>
<b>#57</b>	<b>Search (#56) Limits: Publication Date from 2011/08/01 to 2012</b>	<b>33</b>

**#57: 3 in Datenbank aufgenommen**

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip sowie auf den Internetseiten des NICE und NHSC per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen COPD, chronic obstructive pulmonary disease in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Update Recherche insgesamt 55 Quellen.

## Referenzliste:

- Appleton S, Jones T, Poole P, Pilotto L, Adams R, Lasserson TJ, Smith B, Muhammad J.** Ipratropium bromide versus short acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Stand: 2009. Cochrane Database Systematic Reviews 2006; (2): CD001387.
- Appleton S, Jones T, Poole P, Lasserson TJ, Adams R, Smith B, Muhammed J.** Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Stand: 2008. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; (3): CD006101.
- Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS.** Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. Thorax 2006; 61 (10): 854-62.
- Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA.** Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. Stand: 2008. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; (2): CD002876.
- Bleecker ER, Siler T, Owen R, Kramer B.** Bronchodilator efficacy and safety of indacaterol 150 mug once daily in patients with COPD: an analysis of pooled data. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2011; 6: 431-8.
- Brady B, Siebert U, Sroczyński G, Murphy G, Husereau D, Sherman M, Wong W, Mensinkai S.** Long-acting Beta2-agonists (LABA) plus corticosteroids versus LABA alone for chronic obstructive pulmonary disease. [Technology report no 83]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2007.
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale Versorgungs Leitlinie COPD. Version 1.9. Stand: Januar 2012. AWMF Leitlinien-Register Nr. nvl/003. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/nvl-003l\\_S3\\_COPD\\_2012\\_01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-003l_S3_COPD_2012_01.pdf), Zugriff am 10.04.2012.
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale Versorgungs Leitlinie COPD. Version 1.8. Stand: April 2011. AWMF Leitlinien Register Nr. NVL003. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-003.html>, Zugriff am 09.08.2011.
- Celli B, Decramer M, Leimer I, Vogel U, Kesten S, Tashkin DP.** Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. Chest 2010; 137 (1): 20-30.
- Centraal BegeleidingsOrgaan (CBO).** Richtlijn Diagnostiek en behandeling van COPD. Stand: 2010. <http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/Overzicht-richtlijnen/Respiratoire-aandoeningen/>, Zugriff am 09.08.2011.
- Chong J, Poole P, Leung B, Black PN.** Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. Stand: 2011. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; (5): CD002309.
- Cope S, Capkun-Niggli G, Gale R, Jardim JR, Jansen JP.** Comparative efficacy of indacaterol 150 mug and 300 mug versus fixed-dose combinations of formoterol + budesonide or salmeterol + fluticasone for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease - a network meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2011; 6: 329-44.
- Donohue JF, Singh D, Kornmann O, Lawrence D, Lassen C, Kramer B.** Safety of indacaterol in the treatment of patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2011; 6: 477-92.
- Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E.** Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2008; 300 (20): 2407-16.
- Gaebel K, Blackhouse G, Robertson D, Xie F, Assasi N, Mclvor A, Hernandez P, Goeree R.** Triple Therapy for Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Technology report no 127]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2010.

**Gaebel K, McIvor RA, Xie F, Blackhouse G, Robertson D, Assasi N, Hernandez P, Goeree R.** Triple therapy for the management of COPD: a review. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2011;8 (3): 206-43.

**Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen und Patienten mit chronischen obstruktiven Atemwegserkrankungen Teil II: COPD Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Aktualisierung von Anlage 11 der Elften Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (11. RSA-ÄndV) vom 22. Dezember 2004. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2009.

**Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).** Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: updated 2010.  
<http://www.goldcopd.org/Guidelines/guidelines-resources.html> , Zugriff am 09.08.2011.

**Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).** Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2011).  
[http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2011\\_Feb21.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf) , Zugriff am 10.04.2012.

**Halpin D, Menjoge S, Viel K.** Patient-level pooled analysis of the effect of tiotropium on COPD exacerbations and related hospitalisations. *Prim Care Respir J* 2009; 18 (2): 106-13.

**Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Asthma / COPD. Abschlussbericht. Auftrag V06-04. Version 1.0. Stand: 25.08.2008. Cologne: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2008.

**Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI).** Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Eighth edition: March 2011.  
[http://www.icsi.org/guidelines\\_and\\_more/gl\\_os\\_prot/respiratory/](http://www.icsi.org/guidelines_and_more/gl_os_prot/respiratory/) , Zugriff am 09.08.2011.

**Kaplan A.** Effect of tiotropium on quality of life in COPD: a systematic review. *Prim Care Respir J* 2010; 19 (4): 315-25.

**Karner C, Cates CJ.** Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. Stand: 2011. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; (3): CD008532.

**Kliber A, Lynd LD, Sin DD.** The effects of long-acting bronchodilators on total mortality in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2010; 11: 56.

**Loke YK, Kwok CS, Singh S.** Risk of myocardial infarction and cardiovascular death associated with inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J* 2010; 35 (5): 1003-21.

**Miravittles M, Anzueto A.** Insights into interventions in managing COPD patients: lessons from the TORCH and UPLIFT studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4: 185-201.

**Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P.** Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Stand: 2010. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2007; (4): CD006829.

**Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P.** Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus inhaled steroids for chronic obstructive pulmonary disease. Stand: 2010. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; (4): CD006826.

**Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P.** Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. Stand: 2010. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; (4): CD003794.



**National Clinical Guideline Centre.** Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. London: National Clinical Guideline Centre, 2010.

**Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG).** NHG Standaard M26: COPD. Stand: 2007.  
[http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k\\_richtlijnen/k\\_nhgstandaarden/Samenvattingskaartje-NHGStandaard/M26\\_svk.htm](http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_nhgstandaarden/Samenvattingskaartje-NHGStandaard/M26_svk.htm), Zugriff am 09.08.2011.

**O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marciniuk DD, Balter M, Ford G, Gervais A, Goldstein R, Hodder R, Kaplan A, Keenan S, Lacasse Y, Maltais F, Road J, Rocker G, Sin D, Sinuff T, Voduc N.** Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2007 update. *Can Respir J* 2007; (14 Suppl B): 5B-32B.

**O'Donnell DE, Hernandez P, Kaplan A, Aaron S, Bourbeau J, Marciniuk D, Balter M, Ford G, Gervais A, Lacasse Y, Maltais F, Road J, Rocker G, Sin D, Sinuff T, Voduc N.** Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2008 update - highlights for primary care. *Can Respir J* 2008; (15 Suppl A): 1A-8A.

**Poole P, Black PN.** Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. Stand: 2010. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;(2): CD001287.

**Puhan MA, Bachmann LM, Kleijnen J, Ter RG, Kessels AG.** Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC Med* 2009; 7: 2.

**Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, Marciniuk DD, Denberg T, Schunemann H, Wedzicha W, MacDonald R, Shekelle P.** Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011; 155 (3): 179-91.

**Ram F, Jones P, Jardim J, Castro AA, Atallah ÁN, Lacasse Y, Goldstein R, Cendon S.** Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. Stand: 2009. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; (3): CD003902.

**Rodrigo GJ, Nannini LJ.** Tiotropium for the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20 (5): 495-502.

**Rodrigo GJ, Nannini LJ, Rodriguez-Roisin R.** Safety of long-acting beta-agonists in stable COPD: a systematic review. *Chest* 2008; 133 (5): 1079-87.

**Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Nannini LJ, Plaza M, V, Schiavi EA.** Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis. *Respir Med* 2009; 103 (10): 1421-9.

**Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Plaza V.** Safety and efficacy of combined long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting beta-agonists monotherapy for stable COPD: a systematic review. *Chest* 2009; 136 (4): 1029-38.

**Rodrigo GJ, Neffen H.** Comparison of indacaterol with tiotropium or twice-daily long-acting beta-agonists for stable COPD: a systematic review. *Chest* 2012; [Epub ahead of print].

**Rodrigo GJ, Plaza V, Castro-Rodriguez JA.** Comparison of three combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: a systematic review. *Pulm Pharmacol Ther* 2012; 25 (1): 40-7.

**Salpeter SR, Buckley NS.** Systematic review of clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: beta-agonist use compared with anticholinergics and inhaled corticosteroids. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006; 31 (2-3): 219-30.

**Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram F.** Short-acting beta2-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Stand: 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002; (3): CD001495.

**Shukla VK, Chen S, Boucher M, Mensinkai S, Dales R.** Long-acting beta2 agonists for the maintenance treatment of chronic obstructive pulmonary disease in patients with reversible and non-reversible airflow obstruction: a systematic review of clinical effectiveness [Technology report no 65]. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA), 2006.

**Sin DD, Tashkin D, Zhang X, Radner F, Sjobring U, Thoren A, Calverley PM, Rennard SI.** Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2009; 374 (9691): 712-9.

**Singh S, Amin AV, Loke YK.** Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169 (3): 219-29.

**Singh S, Loke YK.** Risk of pneumonia associated with long-term use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a critical review and update. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16 (2): 118-22.

**Sobieraj DM, White CM, Coleman CI.** Benefits and risks of adjunctive inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Clin Ther* 2008; 30 (8): 1416-25.

**Spencer S, Karner C, Cates CJ, Evans DJ.** Inhaled corticosteroids versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Stand: 2011. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; (12): CD007033.

**Stockley RA, Whitehead PJ, Williams MK.** Improved outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with salmeterol compared with placebo/usual therapy: results of a meta-analysis. *Respir Res* 2006; 7: 147.

**Van den Bruel A, Gailly J, Neyt M.** Does tiotropium lower exacerbation and hospitalization frequency in COPD patients: results of a meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2010; 10: 50.

**Walters JA, Walters EH, Wood-Baker R.** Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Systematic Reviews 2005; (3): CD005374.

**Wang J, Nie B, Xiong W, Xu Y.** Effect of long-acting beta-agonists on the frequency of COPD exacerbations: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2011; Epub 2011 Jul 11.

**Wang J, Jin D, Zuo P, Wang T, Xu Y, Xiong W.** Comparison of tiotropium plus formoterol to tiotropium alone in stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respirology* 2011; 16 (2): 350-8.

**Welsh EJ, Cates CJ, Poole P.** Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010; (5): CD007891.

**Wilt TJ, Niewoehner D, MacDonald R, Kane RL.** Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2007; 147 (9): 639-53.

**Yang IA, Fong K, Sim Esther HA, Black PN, Lasserson TJ.** Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. Stand: 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; (2): CD002991.

**Yohannes AM, Willgoss TG, Vestbo J.** Tiotropium for treatment of stable COPD: a meta-analysis of clinically relevant outcomes. *Respir Care* 2011; 56 (4): 477-87.