

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang:

2013-11-15 D-081 – Indacaterol/Glycopyrroniumbromid

Stand: Mai 2013

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

Indacaterol/Glycopyrroniumbromid zur Behandlung der COPD

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"

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

Nicht-medikamentöse Maßnahmen:

Stufe I: - Vermeidung von Risikofaktoren (insbesondere Tabakrauch)

- Schutzimpfungsmaßnahmen (z.B. Influenza und Pneumokokken)

Stufe II, III: - + rehabilitative Maßnahmen

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

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

- DMP COPD 2009

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

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

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

Nutzen von Tiotropium vs. Placebo:

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

- COPD-Symptome: Hinweis auf einen Nutzen.

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

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Beleg für einen Nutzen.

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

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

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

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

Tiotropium vs. LABA:

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

Indacaterol/Glycopyrroniumbromid zur Behandlung der COPD

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

	<ul style="list-style-type: none">- Exazerbationen (Häufigkeit, Krankenhausaufenthalt): Beleg für einen Nutzen.- COPD-Symptome: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen gegenüber Indacaterol.- Gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Anhaltspunkt für geringeren Nutzen ggü. Indacaterol. Tiotropium vs. Ipratropium- Häufigkeit von Exazerbationen: Beleg für einen Nutzen gegenüber Ipratropium.- COPD-Symptome: Hinweis auf einen Nutzen gegenüber Ipratropium.Tiotropium vs. Salmeterol+Fluticason: kein Beleg für einen Nutzen oder geringeren Schaden.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>siehe systematische Literaturrecherche</i>
Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	Festbetrag der Stufe II für Beta-2-Sympathomimetika inhalativ: Formoterol, Indacaterol, Salmeterol
[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Glycopyrroniumbromid + Indacaterol	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung/Zulassungsantrag: [Handelsname] ist für die einmal tägliche bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung und Verringerung von Exazerbationen bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.
Bronchodilatoren:	
SABA: Selektive Beta2-Adrenozeptor-Agonisten, kurzwirksame	
Salbutamol R03AC02 generisch	Symptomatische Behandlung von Erkrankungen mit reversibler Obstruktion der Atemwege wie z. B. Asthma bronchiale oder chronisch obstruktive bronchiale Erkrankung (COPD) mit reversibler Komponente. Verhütung von durch Anstrengung oder Allergenkontakt verursachte Asthmaanfälle. Hinweis: Eine längerfristige Behandlung soll symptomorientiert und nur in Verbindung mit einer entzündungshemmenden Dauertherapie erfolgen. (Salbulair [®] , Februar 2011)
Terbutalin R03AC03 generisch	Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z. B. Asthma bronchiale, chronische Bronchitis und Blählung (Lungenemphysem). (Aerodur [®] , März 2013)
Fenoterol R03AC04 Berotec [®]	- Symptomatische Behandlung von Asthma bronchiale allergischer und nichtallergischer Ursache und/oder anderen Erkrankungen, die mit einer reversiblen Obstruktion der Atemwege einhergehen, z.B. chronisch obstruktive Bronchitis mit und ohne Lungenemphysem. Hinweis: Sofern eine Dauerbehandlung erforderlich ist, soll stets eine begleitende antiinflammatorische Therapie erfolgen. (Berotec [®] , November 2012)
Bambuterol, oral R03CC12 Bambec [®]	Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen, die mit einer Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur einhergehen (obstruktive Atemwegserkrankungen). Hinweis: Bambec ist nur für Patienten, die nicht symptomorientiert mit inhalativen Beta-2- Sympathomimetika behandelt werden können, geeignet. (Bambec [®] , Mai 2012)
Reproterol, i.v. R03CC14 Bronchospasmin [®]	Zur kurzfristigen Behandlung des schweren bronchospastischen Anfalls und des Status asthmaticus. (Bronchospasmin [®] , Dezember 2009)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
LABA: Selektive Beta2-Adrenozeptor-Agonisten, langwirksame	
Salmeterol R03AC12 generisch	Zur Langzeitbehandlung von Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z. B. Asthma bronchiale (anfallsweise auftretende Atemnot durch Atemwegsverkrampfung, insbesondere nächtliches Asthma), chronische Bronchitis und Blählung (Lungenemphysem). (Serevent [®] , März 2012)
Formoterol R03AC13 generisch	Prophylaxe und Behandlung der Bronchokonstriktion bei Patienten mit reversibler oder irreversibler COPD einschließlich chronischer Bronchitis und Emphysem. (Foradil [®] P, März 2011)
Clenbuterol R03AC14 Spiropent [®]	Symptomatische Behandlung chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen mit reversibler Atemwegsverengung, wie z.B. Asthma bronchiale oder chronisch obstruktive Bronchitis mit und ohne Emphysem. (Spiropent [®] , August 2012)
Indacaterol R03AC18 Onbrez [®]	Onbrez [®] Breezhaler [®] ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie der Atemwegsobstruktion bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. (Onbrez [®] , Juli 2012)
SAMA: Anticholinergika, kurzwirksame	
Ipratropiumbromid R03BB01	Zur Verhütung und Behandlung von Atemnot bei COPD. (Atrovent [®] , Mai 2012) Zur Behandlung von reversiblen Bronchospasmen bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). (Ipratropium TEVA, Dezember 2011)
LAMA: Anticholinergika, langwirksame	
Tiotropiumbromid R03BB04 Spiriva [®]	Tiotropium ist indiziert als dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator zur Befreiung von Symptomen bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). (Spiriva [®] , Juni 2012)
Aclidiniumbromid R03BB05 Bretaris/Eklira Genuair [®]	Bretaris [®] Genuair [®] / Eklira [®] Genuair [®] wird als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet, um deren Symptome zu lindern. (FI Bretaris/Eklira Genuair [®] , Juli 2012)
Glycopyrroniumbromid R03BB06 Seebri [®] Breezhaler [®]	Seebri [®] Breezhaler [®] ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. FI Seebri [®] Breezhaler [®] , September 2012)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
Kombinationen: Selektiver Beta2-Adrenozeptor-Agonist + Anticholinergikum	
Salbutamol + Ipratropiumbromid R03AK04 Ipramol® Teva	Zur Behandlung von Bronchospasmen bei Patienten, die an chronisch obstruktiver Lungenkrankheit (COPD) leiden und eine regelmäßige Behandlung mit Ipratropiumbromid und Salbutamol benötigen. (Ipramol® Teva, Januar 2013)
Fenoterol + Ipratropiumbromid R03AK03 Berodual®	Berodual Respimat ist indiziert zur Vorbeugung und Behandlung von Bronchospasmen bei Asthma und chronischer obstruktiver Atemwegserkrankung (COPD). Eine begleitende entzündungshemmende Behandlung sollte stets in Betracht gezogen werden. (Berodual® Respimat®, November 2012)
Xanthine	
Theophyllin, oral R03DA04 generisch	Behandlung und Verhütung von Atemnotzuständen aufgrund von Verengung der Atemwege (Bronchokonstriktion) bei Patienten mit persistierendem Asthmabronchiale oder mittel- bis schwergradiger obstruktiver Atemwegserkrankung (z. B. chronische Bronchitis und Lungenemphysem). Hinweis: Es wird empfohlen, die Dauertherapie dieser Erkrankungen mit Theophyllin in Kombination mit anderen, die Bronchien erweiternden und entzündungshemmenden Arzneimitteln, wie z. B. langwirksamen β -Sympathomimetika und Glukokortikoiden, durchzuführen. (Bronchoretard®, Februar 2012)
Aminophyllin, oral R03DA05 Aminophyllin® Takeda	Behandlung und Verhütung von Atemnotzuständen aufgrund von Einengung der Atemwege (Bronchokonstriktion) bei Asthma bronchiale und chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen. Hinweis: Für die Dauertherapie bei Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale oder mittel- bis schwergradiger chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung stehen Präparate mit verzögerter Wirkstoff-freisetzung zur Verfügung. In diesen Fällen wird eine Kombinationstherapie mit anderen bronchodilatativen und entzündungshemmenden Medikamenten empfohlen. (Aminophyllin® Takeda, November 2012)
Phosphodiesterase-Inhibitoren	
Roflumilast, oral R03DX07 Daxas®	Daxas® ist indiziert zur Dauertherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerer COPD (chronisch-obstruktive pulmonale Erkrankung, FEV1 nach Anwendung eines Bronchodilatators weniger als 50% vom Soll) und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie. (Daxas®, Dezember 2012)
Glukokortikosteroide, inhalativ	
Beclometason	Zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z. B. bei

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
R03BA01 Junik [®]	- Asthma bronchiale - chronisch obstruktiver Bronchitis. (Junik [®] , Januar 2009)
Budesonid R03BA02 generisch	Zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z.B. bei: Asthma bronchiale, chronisch obstruktiver Bronchitis. (Budecort [®] , Februar 2011)
Fluticason R03BA05 Flutide [®]	Bei nachgewiesener klinischer und/oder spirometrischer Ansprechbarkeit auf inhalative Glukokortikoide Behandlung einer fortgeschrittenen chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), zur Verminderung von Häufigkeit und Schwere von Exazerbationen und zur Verzögerung des Abbaus des allgemeinen Gesundheitszustandes. (Flutide [®] forte, August 2012)
Glucokortikosteroide, oral	
Fluocortolon H02AB03 Ultralan [®]	Akute Exazerbation der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung, empfohlene Therapiedauer 10 Tage. (Ultralan [®] , November 2011)
Methylprednisolon H02AB04 generisch	- akute Exazerbation einer COPD, empfohlene Therapiedauer bis zu 10 Tagen (Metysolon [®] , Juli 2011)
Prednisolon H02AB06 generisch	- akute Exacerbation einer COPD (DS: b), empfohlene Therapiedauer bis zu 10 Tage (Decortin [®] H, Dezember 2012)
Prednison H02AB07 generisch	- akute Exacerbation einer COPD (DS: b), empfohlene Therapiedauer bis zu 10 Tage (Decortin [®] , Februar 2012)
Triamcinolon H02AB08 generisch	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung: Bei Exazerbation 16 – 32mg/Tag für maximal 2 Wochen. Eine Langzeittherapie mit oralen Glukokortikoiden wird nicht empfohlen. (Volon [®] , April 2012)
Kombinationen: Selektiver Beta2-Adrenozeptor-Agonist + Glucokortikosteroid	
Salmeterol + Fluticason	Rolenium [®] wird bei der symptomatischen Behandlung von Patienten mit COPD angewendet, die eine FEV1 <60% des vorhergesagten

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
R03AK06	Normwerts (vor Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholt Exazerbationen aufweisen und trotz kontinuierlicher Therapie mit Bronchodilatoren an signifikanten Symptomen leiden. (Rolenium [®] , Juli 2012)
Formoterol + Budesonid R03AK07	Symptomatische Behandlung von Patienten mit schwerer COPD (FEV1 <50% des Normwertes) und wiederholten Exazerbationen in der Vorgeschichte, die trotz einer regelmäßigen Behandlung mit lang wirksamen Bronchodilatoren erhebliche Symptome aufweisen. (Symbicort [®] , Dezember 2012)
Antibiotika	
Ciprofloxacin, oral J01MA02 generisch	Untere Atemwegsinfektionen, verursacht durch Gram-negative Bakterien - Exazerbationen der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) (Keciflox [®] , März 2013)

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



Synoptische Evidenzübersicht zur Ermittlung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Inhalt

Indikation für die Recherche:	8
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	8
Systematische Recherche:	8
Cochrane Reviews	10
Systematische Reviews	25
Leitlinien	46
Ergänzende Dokumente zu möglichen Komparatoren	58
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	62
Cochrane Library am 28.04.2013	62
SR, HTAs in PubMed am 29.04.2013	62
Leitlinien in PubMed am 29.04.2013	63
Literatur:	64

Indikation für die Recherche:

Bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung und Verringerung von Exazerbationen bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel.

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „COPD“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 29.04.2013 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC. Ergänzend erfolgten eine freie Internetsuchen sowie bei Fachgesellschaften nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab zusammen 407 Treffer (inklusive der Treffer aus den vorangegangenen Recherchen aus den Aufträgen 2012-B-010/015 und 2011-B-038), die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon konnten 84 Quellen eingeschlossen und im Volltext überprüft werden. Insgesamt ergab dies 47 Referenzen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
FDC	Fixkombination (Fixed-Dose Combination)
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde, „Einsekundenkapazität“
HRQoL	Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)
ICS	Inhalative Kortikosteroide (Inhaled Corticosteroids)
LABA	Langwirksame Beta2-Adrenozeptor-Agonisten (Long-Acting Beta2-Agonists)
LAMA	Langwirksame muscarinischer Acetylcholinrezeptor-Antagonisten (Hauptvertreter: Tiotropium) (Long-Acting Muscarinic Antagonist)
MEF	Maximaler expiratorischer Fluss (Maximum Expiratory Flow)
PEF	Expiratorischer Spitzenfluss (Peak Expiratory Flow)
SABA	Kurzwirksame Beta2-Adrenozeptor-Agonisten (Short-Acting Beta2-Agonists)
SAMA	Kurzwirksame muscarinischer Acetylcholinrezeptor-Antagonisten (Hauptvertreter: Ipratropium) (Short-Acting Muscarinic Antagonist)
SGRQ	St. George Respiratory Questionnaire
TDI	Transition Dyspnoea Index

Cochrane Reviews

<p>Karner, 2011 [20] "Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease"</p>	<p>Fragestellung: To assess the relative effects of inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist combination therapy in addition to tiotropium compared to tiotropium or combination therapy alone in patients with chronic obstructive pulmonary disease.</p>	
	<p>Methodik:</p>	
	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p>	
	Suchzeitraum	bis 2010
	Vergleich	Inhalative Kortikosteroide (ICS) und LABAs (Fluticason/Salmeterol, Budesonid/Formoterol, Beclomethason/Formoterol) und Tiotropium (LAMA) vs. Inhalatives Tiotropium allein oder ICS + LABAs
	Population	Patienten mit der Diagnose einer COPD (angegebener Schweregrad: moderat bis schwer nach GOLD) Subgruppenanalysen nach Schweregrad und Art der Kombinationstherapie geplant, jedoch nicht durchgeführt
	Prim. Endpunkte	Mortalität; Krankenhauseinweisungen (jede Ursache und aufgrund Exazerbationen); Exazerbationen (jede Ursache und Notwendigkeit von oraler Kortikosteroid oder Antibiotikagabe); Pneumonie; gesundheitsbezogene Lebensqualität
	Sek. Endpunkt	Symptomatik; Lungenfunktion (FEV1); (schwere) Nebenwirkungen; Studienabbrüche
<p>Ergebnisdarstellung: Tiotropium plus LABA/ICS vs. Tiotropium + Plazebo (basieren auf 3 Studien; N=1021):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Mortalität; der Pneumonierate, den Nebenwirkungen oder ein oder mehreren Krankenhauseinweisungen gezeigt. <ul style="list-style-type: none"> ○ 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). <ul style="list-style-type: none"> ○ 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, 		

	<p>auch wenn diese unter der klinisch relevanten Grenze lag (<4 Einheiten) (MD: -2.49; 95%KI: -4.04;-0.94).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Eine Studie wies eine signifikant klinisch relevante Verbesserung unter der Kombinationstherapie hinsichtlich der Lebensqualität (p=0.016) auf. <p>Tiotropium + LABA/ICS vs LABA/ICS (basierend auf einer Pilot Studie; N=60):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). <ul style="list-style-type: none"> ○ Durchschnittliche Unterschied nicht klinisch relevant. • Alle anderen Endpunkte wurden entweder nicht untersucht, traten nicht auf oder erreichten keine statistische Signifikanz. <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiedliche Dosierungen und Kombinationen. • Unterschiedliche Studiendauer; die meisten Studien hatten eine Dauer nur 6 Monaten; Fehlen von Langzeitdaten. • Verschiedene primäre Endpunkte. • Poolen der Daten nicht immer möglich aufgrund von Heterogenität (Exazerbationen; I²=85%). • Effekt auf Mortalität und Pneumonie unklar, aufgrund allgemein seltenem Auftreten und gleichzeitig hoher Abbruchrate. • Mehrere Schweregrade der COPD, keine Stratifizierung. 								
<p>(aktualisiert) Nannini, 2012 [26] “Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease”</p>	<p>Fragestellung: To assess the efficacy of combined inhaled corticosteroids (ICS) and long-acting beta2-agonist (LABA) preparations with LABAs alone in adults with COPD.</p> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="555 1552 1461 2004"> <tr> <td colspan="2" data-bbox="555 1552 1461 1621">Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="555 1621 767 1659">Suchzeitraum</td> <td data-bbox="767 1621 1461 1659">Bis November 2011.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="555 1659 767 1760">Vergleich</td> <td data-bbox="767 1659 1461 1760">ICS/LABA (Fluticason/Salmeterol; Budesonid/Formoterol) vs. LABAs (Salmeterol/Formoterol)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="555 1760 767 2004">Population</td> <td data-bbox="767 1760 1461 2004"> erwachsene Patienten (>40 Jahre) mit stabiler COPD (keine Exazerbationen bis vor einem Monat vor Studienbeginn) <ul style="list-style-type: none"> • Geplante Subgruppenanalysen, jedoch nicht durchgeführt. • Es wurden allgemein Patienten mit stufenübergreifenden COPD Schweregraden </td> </tr> </table>	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.		Suchzeitraum	Bis November 2011.	Vergleich	ICS/LABA (Fluticason/Salmeterol; Budesonid/Formoterol) vs. LABAs (Salmeterol/Formoterol)	Population	erwachsene Patienten (>40 Jahre) mit stabiler COPD (keine Exazerbationen bis vor einem Monat vor Studienbeginn) <ul style="list-style-type: none"> • Geplante Subgruppenanalysen, jedoch nicht durchgeführt. • Es wurden allgemein Patienten mit stufenübergreifenden COPD Schweregraden
Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.									
Suchzeitraum	Bis November 2011.								
Vergleich	ICS/LABA (Fluticason/Salmeterol; Budesonid/Formoterol) vs. LABAs (Salmeterol/Formoterol)								
Population	erwachsene Patienten (>40 Jahre) mit stabiler COPD (keine Exazerbationen bis vor einem Monat vor Studienbeginn) <ul style="list-style-type: none"> • Geplante Subgruppenanalysen, jedoch nicht durchgeführt. • Es wurden allgemein Patienten mit stufenübergreifenden COPD Schweregraden 								

	eingeschlossen						
Prim. Endpunkte	Exazerbationen, Krankenhauseinweisungen, Mortalität, Pneumonierate						
Sek. Endpunkt	Lungenfunktion (FEV1), 6-Minuten Gehstrecke, Lebensqualität, Symptomatik, Notfallmedikation, Nebenwirkungen						
<p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 14 Studien von guter Qualität; N=11,794 Patienten):</p> <p>Hinweis: 10 Studien zu Fluticason/Salmeterol und 4 Studien zu Budesonid/Formoterol</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signifikante Reduktion hinsichtlich Exazerbationen unter der Kombinationstherapie, wenn verglichen wird gegen LABA alleine (9 Studien, N= 9921 Pat.; RR: 0.76; 95%KI: 0.68-0.84). • Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studien zu Fluticason/Salmeterol und Budesonid/Formoterol gefunden. • Es wurde kein Unterschied hinsichtlich der Mortalität und Krankenhauseinweisungen gezeigt. • Pneumonien traten signifikant häufiger unter der Kombinationstherapie auf (12 Studien, N=11.076 Pat; OR: 1.55; 95%KI: 1.20-2.01). • Unter der Kombinationstherapie wurde eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität (keine gepoolten Ergebnisse) sowie der Lungenfunktion (FEV1) gezeigt (keine gepoolten Ergebnisse). 							
<p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Effekt auf Krankenhauseinweisungen war inkonsistent. • Unterschiedliche Dosierungen und Kombinationen. • Wenige Studien zu Budesonid/Formoterol. • Verschiedene primäre Endpunkte. • Unterschiedliche Schweregrade der COPD, nicht stratifiziert. 							
<p>Appleton, 2008 [2]</p> <p>“Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease“ (assessed as up-to-date: 3 JUL 2008)</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>To compare the relative efficacy and safety of regular long term use (at least four weeks) of ipratropium bromide and LABA in patients with stable COPD. Comparisons were made between single agents and in combination versus LABAs alone.</p> <p>Methodik:</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="2">Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>bis 2008</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>a.) SAMA (Ipratropium) vs. LABA b.) SAMA (Ipratropium) + LABA vs. LABA alleine</td> </tr> </table>	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs		Suchzeitraum	bis 2008	Vergleich	a.) SAMA (Ipratropium) vs. LABA b.) SAMA (Ipratropium) + LABA vs. LABA alleine
Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs							
Suchzeitraum	bis 2008						
Vergleich	a.) SAMA (Ipratropium) vs. LABA b.) SAMA (Ipratropium) + LABA vs. LABA alleine						

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="552 192 762 297">Population</td> <td data-bbox="762 192 1466 297">Nicht asthmatische Patienten mit stabiler COPD Es wurden allgemein Patienten mit stufenübergreifenden Schweregraden eingeschlossen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="552 297 762 432">Endpunkte</td> <td data-bbox="762 297 1466 432">Lungenfunktion (FEV1; FEV; PEF); gesundheitsbezogene Lebensqualität; Dyspnoe Score; Bewegungskapazität; Nebenwirkungen; Notfallmedikation; akute Exazerbationen</td> </tr> </table>	Population	Nicht asthmatische Patienten mit stabiler COPD Es wurden allgemein Patienten mit stufenübergreifenden Schweregraden eingeschlossen	Endpunkte	Lungenfunktion (FEV1; FEV; PEF); gesundheitsbezogene Lebensqualität; Dyspnoe Score; Bewegungskapazität; Nebenwirkungen; Notfallmedikation; akute Exazerbationen
Population	Nicht asthmatische Patienten mit stabiler COPD Es wurden allgemein Patienten mit stufenübergreifenden Schweregraden eingeschlossen				
Endpunkte	Lungenfunktion (FEV1; FEV; PEF); gesundheitsbezogene Lebensqualität; Dyspnoe Score; Bewegungskapazität; Nebenwirkungen; Notfallmedikation; akute Exazerbationen				
	<p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 7 Studien; N=2652):</p> <p>Monotherapie:</p> <p>Salmeterol Studien (basierend auf 4 Studien; gepoolte Ergebnisse):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). • Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der anderen Endpunkte. <p>Formoterol Studien (basierend auf 2 Studien; keine gepoolten Ergebnisse):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich Nebenwirkungen. • Des morgendlichen PEF lag höher unter der Formoteroltherapie wenn verglichen wird mit Ipratropium. • Inkonsistente Ergebnisse hinsichtlich der anderen Endpunkte. <p>Kombinationstherapie (basierend auf drei Studien; poolen der Ergebnisse nicht immer möglich):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es konnte eine signifikante Verbesserung hinsichtlich der Lungenfunktion (Post Bronchodilatator FEV1; p<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 I²=47%) gezeigt werden, wenn verglichen wird mit Salmeterol alleine. • Hinweis: 39% der Patienten unter der Kombinationstherapie erfuhren eine klinisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität wenn verglichen wird gegenüber Salmeterol (13%). • Keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Endpunkte wie Symptomreduktion, Nebenwirkungen und Exazerbationsrate. 				
<p>Appleton, 2008 [1]</p> <p>“Ipratropium bromide versus short acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>To compare the relative efficacy and safety of regular long term use (at least four weeks) of ipratropium bromide and short- acting beta-2 agonist therapy in patients with stable COPD.</p> <p>Methodik:</p> <p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach</p>				

disease” (assessed as up-to-date: 3 JUL 2008)	RCTs	
	Suchzeitraum	bis Juli 2008
	Vergleich	a.) SAMA (Ipratropium) vs. SABAs b.) SAMA (Ipratropium) + SABAs vs. SABAs alleine
	Population	COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)
	Endpunkte	Lungenfunktion, Gesundheitszustand, Dyspnoe, Belastungsfähigkeit, Nebenwirkungen, Notfallmedikation, akute Exazerbationen
<p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 11 Studien mit N=3912):</p> <p>Monotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kleine aber stat. signifikante Vorteile unter Ipratropium gegenüber SABAs hinsichtlich einiger Lungenfunktionsparameter (keine gepoolten Ergebnisse). • 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). • 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; I²= 63%). • Ergebnisse der anderen Endpunkte waren entweder nicht stat. signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen oder uneinheitlich. <p>Kombinationstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). • Ergebnisse der anderen Endpunkte waren entweder nicht stat. signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen oder uneinheitlich. 		
Welsh, 2010 [45] “Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease”	Fragestellung: To compare the relative effects of inhaled combination therapy and tiotropium on markers of exacerbations, symptoms, quality of life, lung function, pneumonia and serious adverse events in patients with chronic obstructive pulmonary disease.	
	Methodik:	
	Systematische Literaturrecherche nach RCTs	
	Suchzeitraum	bis März 2010
	Vergleich	ICS + LABAs (Fluticason/Salmeterol, Budesonid/Formoterol, Beclomethason/Formoterol) vs.

	Inhalatives Tiotropium
Population	COPD Patienten Trennung der großen INSPIRE Studie von zwei weiteren kleineren Studien. INSPIRE beinhaltet Patienten mit schwerer oder sehr schwerer COPD (GOLD III & IV). Die beiden anderen Studien beinhalten Patienten mit moderater & schwerer COPD (GOLD II & III)
Prim. Endpunkte	Mortalität, Krankenhauseinweisungen, Exazerbationen, Pneumonierate
Sek. Endpunkte	Lebensqualität, Symptomatik, Lungenfunktion (FEV1), nicht tödliche/schwere Nebenwirkungen, Nebenwirkungen, Studienabbrüche
<p>Ergebnisdarstellung (N=1507; keine gepoolten Ergebnisse):</p> <p>INSPIRE Studie (Fluticason/Salmeterol-Kombinationstherapie) (N=1323):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität: Signifikant erhöhte Mortalität unter Tiotropium (38/665) im Vergleich zu Fluticason/Salmeterol (21/658) (OR: 0.55; 95%KI: 0.33-0.93). • Hinweis: Jedoch war die Anzahl der Studienabbrüche in jedem Arm 11-Mal höher als die Anzahl der Todesfälle bei Patienten die Fluticason/Salmeterol bekamen und 7-Mal höher bei Patienten unter Tiotropium. • Krankenhauseinweisungen: Signifikant mehr Krankenhauseinweisungen unter der Kombinationstherapie (215/658) im Vergleich zu Tiotropium (179/665) (OR: 1.32; 95%KI: 1.04-1.67). Der primäre Endpunkt der INSPIRE Studie war Krankenhauseinweisungen aufgrund Exazerbationen. Es zeigte sich hinsichtlich des primären Endpunktes der INSPIRE Studie ein numerisch häufigeres Auftreten von Krankenhauseinweisungen unter der Kombinationstherapie (105/658) im Vergleich zu Tiotropium (86/665), es wurde jedoch keine stat. Signifikanz erreicht. • Exazerbationen: Keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Interventionen hinsichtlich Exazerbationen (jede Form). Exazerbation die zur Notwendigkeit von oraler Kortikosteroidgabe führten, waren signifikant häufiger unter der Tiotropiumtherapie (RR: 0.81; 95%KI: 0.67-0.99), während Exazerbationen die zu einer Notwendigkeit einer Antibiotikagabe führten signifikant häufiger unter der Kombinationstherapie vorkamen (RR: 1.19; 95%KI: 1.02-1.38). • Pneumonie: Es traten signifikant mehr Pneumonien unter der Kombinationstherapie (50/658) auf im Vergleich zu Tiotropium alleine (24/665) (OR: 2.13; 95%KI: 1.33-3.40). • Hinweis: Hohe Abbruchrate. • Lebensqualität: Lebensqualität wurde signifikant mehr verbessert unter der Kombinationstherapie im Vergleich zu 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 ≥ 4 Units (klinisch relevant) (OR: 1.29; 95%KI: 1.04-1.60).
- FEV1: 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 (FEV1), (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.
- Kein poolen der Daten möglich.
- Unterschiedliche Schweregrade der COPD, keine Stratifizierung.

<p>Yang, 2012 [46] “Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease”</p>	<p>Fragestellung: To determine the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in stable patients with COPD, in terms of objective and subjective outcomes.</p>												
	<p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="544 409 1482 801"> <tr> <td colspan="2">Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>bis Juli 2011</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>ICS (Studien zu ICS via Zerstäuber wurden ausgeschlossen) vs. Plazebo</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>Patienten mit klinisch stabiler COPD (stufenübergreifendem Schweregrad)</td> </tr> <tr> <td>Prim. Endpunkt</td> <td>Lungenfunktion</td> </tr> <tr> <td>Sek. Endpunkte</td> <td>Mortalität; Exazerbationen; Lebensqualität; Notfallmedikation; Belastungsfähigkeit; Biomarker; Nebenwirkungen</td> </tr> </table>	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs		Suchzeitraum	bis Juli 2011	Vergleich	ICS (Studien zu ICS via Zerstäuber wurden ausgeschlossen) vs. Plazebo	Population	Patienten mit klinisch stabiler COPD (stufenübergreifendem Schweregrad)	Prim. Endpunkt	Lungenfunktion	Sek. Endpunkte	Mortalität; Exazerbationen; Lebensqualität; Notfallmedikation; Belastungsfähigkeit; Biomarker; Nebenwirkungen
	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs												
	Suchzeitraum	bis Juli 2011											
Vergleich	ICS (Studien zu ICS via Zerstäuber wurden ausgeschlossen) vs. Plazebo												
Population	Patienten mit klinisch stabiler COPD (stufenübergreifendem Schweregrad)												
Prim. Endpunkt	Lungenfunktion												
Sek. Endpunkte	Mortalität; Exazerbationen; Lebensqualität; Notfallmedikation; Belastungsfähigkeit; Biomarker; Nebenwirkungen												
<p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 55 Studien; N=16,154): Langzeitstudien (>6 Monate):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lungenfunktion: Keine signifikanten Unterschiede zwischen ICS und Plazebo. • Mortalität: Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen ICS und Plazebo. • Exazerbationen: Unter der ICS Therapie konnte eine stat. signifikante Reduktion der durchschnittlichen Exazerbationsrate gezeigt werden (gepooltes Ergebnis: WMD -0.26 (Patient/Jahr); 95% KI -0.37; -0.14, N= 2586). • Lebensqualität: Unter der ICS Therapie konnte eine stat. signifikant langsamere Abnahme der Lebensqualität gezeigt werden im Vergleich zu Plazebo (WMD -1.22 (Einheiten/Jahr); 95% KI -1.83; -0.60, basierend auf 5 Studien; N= 2507). • Notfallmedikation (basierend auf einer Studie): Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. • Belastungsfähigkeit: Unzureichende Daten für eine Analyse. • Nebenwirkungen: Es zeigte sich ein stat. signifikant erhöhtes Risiko hinsichtlich der Nebenwirkungen wie: oropharyngeal Candidiasis (OR: 2.65, 95% KI 2.03 – 3,46, N= 5586) und Heiserkeit oder Dysphonie • Die Rate an Lungenentzündungen war erhöht bei ICS in den Studien, die Lungenentzündungen als Nebenwirkungen erfasst haben (OR 1.56, 95% KI 1.30 to 1.86, N=6235). 													
<p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiede in den Endpunkten. • Unterschiedliche Kortikosteroide. 													

	<ul style="list-style-type: none"> • Studien mit bronchialer Hyperreaktionsfähigkeit wurden separat betrachtet (nicht Gegenstand dieser Ergebniswiedergabe). • Poolen nicht immer möglich. • Unterschiedliche Schweregrade der COPD, nicht stratifiziert. 												
<p>Poole, 2010 [29]</p> <p>“Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease”</p>	<p>Fragestellung: To determine if treatment with mucolytics reduces the frequency of exacerbations or days of disability or both in participants with chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease or both.</p> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="555 672 1465 1093"> <tr> <td colspan="2">Systematische Literaturrecherche</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>bis Sep 2008</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>Mukolytische Therapie (N-Acteylcystein, S-carboxymethylcystein, Bromhexin, Ambroxol, Erdosteon, Sbrerol, Cithiolon, Letostein, iodiertes Glycerin, N-isobutyrylcystein, Myrtol) vs. Plazebo</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>Erwachsene Patienten mit chronischer Bronchitis und COPD (Schweregrad stufenübergreifend)</td> </tr> <tr> <td>Prim. Endpunkte</td> <td>Anzahl akuter Exazerbationen, Anzahl der Krankheitstage</td> </tr> <tr> <td>Sek. Endpunkt</td> <td>Lungenfunktion, Nebenwirkungen der Therapie, Krankenhauseinweisungen, Lebensqualität</td> </tr> </table> <p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 28 Studien mit N= 7042 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). • Stat. signifikante Reduktion hinsichtlich der Krankheitstage unter der aktiven Therapie im Vergleich zu Plazebo (WMD: -0.56; 95%KI: -0.77;-0.35). • Hinweis: Eine Studie zeigte, dass der Vorteil der aktiven Therapie nur bei Patienten auftritt, die vorher keine ICS Therapie erhalten haben. • 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). • 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; I²= 75%). • Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Nebenwirkungen zwischen den Gruppen (keine gepoolten Ergebnisse). <p>Anmerkungen:</p>	Systematische Literaturrecherche		Suchzeitraum	bis Sep 2008	Vergleich	Mukolytische Therapie (N-Acteylcystein, S-carboxymethylcystein, Bromhexin, Ambroxol, Erdosteon, Sbrerol, Cithiolon, Letostein, iodiertes Glycerin, N-isobutyrylcystein, Myrtol) vs. Plazebo	Population	Erwachsene Patienten mit chronischer Bronchitis und COPD (Schweregrad stufenübergreifend)	Prim. Endpunkte	Anzahl akuter Exazerbationen, Anzahl der Krankheitstage	Sek. Endpunkt	Lungenfunktion, Nebenwirkungen der Therapie, Krankenhauseinweisungen, Lebensqualität
Systematische Literaturrecherche													
Suchzeitraum	bis Sep 2008												
Vergleich	Mukolytische Therapie (N-Acteylcystein, S-carboxymethylcystein, Bromhexin, Ambroxol, Erdosteon, Sbrerol, Cithiolon, Letostein, iodiertes Glycerin, N-isobutyrylcystein, Myrtol) vs. Plazebo												
Population	Erwachsene Patienten mit chronischer Bronchitis und COPD (Schweregrad stufenübergreifend)												
Prim. Endpunkte	Anzahl akuter Exazerbationen, Anzahl der Krankheitstage												
Sek. Endpunkt	Lungenfunktion, Nebenwirkungen der Therapie, Krankenhauseinweisungen, Lebensqualität												

	<ul style="list-style-type: none"> • Studien mit sowohl chronischer Bronchitis Patienten als auch Patienten mit COPD (keine Stratifizierung). • Teilweise stat. signifikante Heterogenität zwischen den Studien. 												
<p>Chong, 2011 [6] “Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease”</p>	<p>Fragestellung: To evaluate the efficacy and safety of oral PDE4 inhibitors in the management of stable COPD.</p> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="560 573 1458 936"> <tr> <td colspan="2">Systematische Literaturrecherche</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>bis Aug. 2010</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>orale PDE4-Inhibitoren vs. Plazebo Hinweis: Begleitmedikation war erlaubt.</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>Erwachsene COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</td> </tr> <tr> <td>Prim. Endpunkte</td> <td>Lungenfunktion, Lebensqualität</td> </tr> <tr> <td>Sek. Endpunkt</td> <td>Inzidenz der COPD Exazerbationen, Symptomatik, Belastungstoleranz, (schwere) Nebenwirkungen und Mortalität</td> </tr> </table> <p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 23 RCTs; 9 Studien mit N=9211 Patienten zu Roflumilast und 14 Studien mit N=6457 Patienten zu Cilomilast): Hinweis: Keine der Studien >1 Jahr.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Verbesserung der Lungenfunktion bei moderater Heterogenität (FEV1: WMD 45.59 mL; 95% KI: 39.15 - 52.03; I²= 51%) unter der PDE4-Inhibitor Therapie im Vergleich zu Plazebo, unabhängig von dem COPD Schweregrad oder einer begleitenden COPD Therapie mit anderen AM. • 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; I²= 50%). • 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). • 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 < 0.00001). • Es zeigte sich eine stat. signifikante Steigerung der Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen unter sowohl Roflumilast und Cilomilast (OR 1.76; 95% KI 1.58 - 1.96). • Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich schwerer Nebenwirkungen und Mortalität. <p>Anmerkungen:</p>	Systematische Literaturrecherche		Suchzeitraum	bis Aug. 2010	Vergleich	orale PDE4-Inhibitoren vs. Plazebo Hinweis: Begleitmedikation war erlaubt.	Population	Erwachsene COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)	Prim. Endpunkte	Lungenfunktion, Lebensqualität	Sek. Endpunkt	Inzidenz der COPD Exazerbationen, Symptomatik, Belastungstoleranz, (schwere) Nebenwirkungen und Mortalität
Systematische Literaturrecherche													
Suchzeitraum	bis Aug. 2010												
Vergleich	orale PDE4-Inhibitoren vs. Plazebo Hinweis: Begleitmedikation war erlaubt.												
Population	Erwachsene COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)												
Prim. Endpunkte	Lungenfunktion, Lebensqualität												
Sek. Endpunkt	Inzidenz der COPD Exazerbationen, Symptomatik, Belastungstoleranz, (schwere) Nebenwirkungen und Mortalität												

	<ul style="list-style-type: none"> • Teils signifikante Heterogenität zwischen den Studien. • Kurze Dauer der Studien (< 1 Jahr). 										
<p>Chong, 2012 [5] “Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease”</p>	<p>Fragestellung: To compare the relative clinical effects of tiotropium bromide alone versus LABA alone, upon measures of quality of life, exacerbations, lung function and serious adverse events, in people with stable COPD.</p> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="555 607 1461 1368"> <tr> <td colspan="2" data-bbox="555 607 1461 678">Metaanalyse auf Basis einer systematischen Literaturrecherche (Suchzeitraum bis Feb. 2012)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="555 678 719 750">Vergleich</td> <td data-bbox="719 678 1461 750">(inhalatives) Tiotropium vs. LABAs (Begleithherapie war erlaubt.)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="555 750 719 786">Population</td> <td data-bbox="719 750 1461 786">Patienten mit COPD</td> </tr> <tr> <td data-bbox="555 786 719 1003">Prim. Endpunkt</td> <td data-bbox="719 786 1461 1003"> <ul style="list-style-type: none"> • Lebensqualität (gemessen mit validierten Messinstrumenten z.B. SGRQ) • Exacerbations • Mortality (all-cause) </td> </tr> <tr> <td data-bbox="555 1003 719 1368">Sek. Endpunkt</td> <td data-bbox="719 1003 1461 1368"> <ul style="list-style-type: none"> • Hospital admissions; all-cause and due to exacerbations • Disease-specific mortality, if independently adjudicated • FEV1 • All-cause, non-fatal serious adverse events • Withdrawals • Cost and cost-effectiveness </td> </tr> </table> <p>Ergebnisdarstellung (7 Studien, N= 12.223):</p> <ul style="list-style-type: none"> • In the analysis of the primary outcomes in this review, a high level of heterogeneity amongst studies meant that we did not pool data for St George’s Respiratory Questionnaire quality of life score. Subgroup analyses based on the type of LABA found statistically significant differences among effects on quality of life depending on whether tiotropium was compared with salmeterol, formoterol or indacaterol. • Tiotropium reduced the number of participants experiencing one or more exacerbations compared with LABA (odds ratio (OR) 0.86; 95% confidence interval (CI) 0.79 to 0.93). For this outcome, there was no difference seen among the different types of LABA. • There was no statistical difference in mortality observed between the treatment groups. • For secondary outcomes, tiotropium was associated with a reduction in the number of COPD exacerbations leading to 	Metaanalyse auf Basis einer systematischen Literaturrecherche (Suchzeitraum bis Feb. 2012)		Vergleich	(inhalatives) Tiotropium vs. LABAs (Begleithherapie war erlaubt.)	Population	Patienten mit COPD	Prim. Endpunkt	<ul style="list-style-type: none"> • Lebensqualität (gemessen mit validierten Messinstrumenten z.B. SGRQ) • Exacerbations • Mortality (all-cause) 	Sek. Endpunkt	<ul style="list-style-type: none"> • Hospital admissions; all-cause and due to exacerbations • Disease-specific mortality, if independently adjudicated • FEV1 • All-cause, non-fatal serious adverse events • Withdrawals • Cost and cost-effectiveness
Metaanalyse auf Basis einer systematischen Literaturrecherche (Suchzeitraum bis Feb. 2012)											
Vergleich	(inhalatives) Tiotropium vs. LABAs (Begleithherapie war erlaubt.)										
Population	Patienten mit COPD										
Prim. Endpunkt	<ul style="list-style-type: none"> • Lebensqualität (gemessen mit validierten Messinstrumenten z.B. SGRQ) • Exacerbations • Mortality (all-cause) 										
Sek. Endpunkt	<ul style="list-style-type: none"> • Hospital admissions; all-cause and due to exacerbations • Disease-specific mortality, if independently adjudicated • FEV1 • All-cause, non-fatal serious adverse events • Withdrawals • Cost and cost-effectiveness 										

	<p>hospitalization compared with LABA treatment (OR 0.87; 95% 0.77 to 0.99), but not in the overall rate of all-cause hospitalisations. There was no statistically significant difference in forced expiratory volume in one second (FEV1) or symptom score between tiotropium and LABA treated participants.</p> <ul style="list-style-type: none"> • There was a lower rate of non-fatal serious adverse events recorded with tiotropium compared with LABA (OR 0.88; 95% CI 0.78 to 0.99). The tiotropium group was also associated with a lower rate of study withdrawals (OR 0.89; 95% CI 0.81 to 0.99). 												
<p>Spencer, 2011 [41] “Inhaled corticosteroids versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease.”</p>	<p>Fragestellung: To determine the relative effects of inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists on clinical endpoints in patients with stable COPD.</p> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="555 808 1461 1536"> <tr> <td colspan="2" data-bbox="555 808 1461 846">Systematische Literaturrecherche</td> </tr> <tr> <td data-bbox="555 846 762 884">Suchzeitraum</td> <td data-bbox="762 846 1461 884">bis Aug. 2011</td> </tr> <tr> <td data-bbox="555 884 762 1234">Vergleich</td> <td data-bbox="762 884 1461 1234"> 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) Hinweis: langwirksame Anticholinergika wie Tiotropium, waren als Begleitmedikation erlaubt. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="555 1234 762 1301">Population</td> <td data-bbox="762 1234 1461 1301">Erwachsene COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="555 1301 762 1368">Prim. Endpunkte</td> <td data-bbox="762 1301 1461 1368">Exazerbationen, Hospitalisierungen aufgrund von Exazerbationen, Pneumonien</td> </tr> <tr> <td data-bbox="555 1368 762 1536">Sek. Endpunkt</td> <td data-bbox="762 1368 1461 1536">Gesamtmortalität, leichte Exazerbationen, Lungenfunktion (FEV1), Lebensqualitätsparameter, Symptomatik, Notwendigkeit einer Notfallmedikation, Nebenwirkungen, Hospitalisierungen (jede Ursache), Studienabbrüche</td> </tr> </table> <p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 7 RCTs mit N= 5997 Studienteilnehmern):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pneumonien: Stat. signifikant mehr Pneumonien als Nebenwirkung (OR: 1.38; 95% KI: 1.10-1.73) und als schwere Nebenwirkungen (OR: 1.48; 95%KI: 1.13 - 1.93) unter der Kortikosteroidtherapie, wenn verglichen wird mit Beta2-Agonisten. • FEV1 (Pre-Bronchodilatator): Stat. signifikante Vorteile unter einer Therapie mit Beta2-Agonisten (MD: -18.99 mL; 95% KI: -37.46; -0.52). • Lebensqualität: Stat. signifikant größere Verbesserung unter einer Kortikosteroidtherapie (MD -0.74; 95% CI -1.42 to -0.06). 	Systematische Literaturrecherche		Suchzeitraum	bis Aug. 2011	Vergleich	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) Hinweis: langwirksame Anticholinergika wie Tiotropium, waren als Begleitmedikation erlaubt.	Population	Erwachsene COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)	Prim. Endpunkte	Exazerbationen, Hospitalisierungen aufgrund von Exazerbationen, Pneumonien	Sek. Endpunkt	Gesamtmortalität, leichte Exazerbationen, Lungenfunktion (FEV1), Lebensqualitätsparameter, Symptomatik, Notwendigkeit einer Notfallmedikation, Nebenwirkungen, Hospitalisierungen (jede Ursache), Studienabbrüche
Systematische Literaturrecherche													
Suchzeitraum	bis Aug. 2011												
Vergleich	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) Hinweis: langwirksame Anticholinergika wie Tiotropium, waren als Begleitmedikation erlaubt.												
Population	Erwachsene COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)												
Prim. Endpunkte	Exazerbationen, Hospitalisierungen aufgrund von Exazerbationen, Pneumonien												
Sek. Endpunkt	Gesamtmortalität, leichte Exazerbationen, Lungenfunktion (FEV1), Lebensqualitätsparameter, Symptomatik, Notwendigkeit einer Notfallmedikation, Nebenwirkungen, Hospitalisierungen (jede Ursache), Studienabbrüche												

	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Endpunkte: Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen, hinsichtlich der anderen Endpunkte. 										
<p>Karner, 2012 [22]</p> <p>“Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease”</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>To compare the relative effects on markers of quality of life, exacerbations, symptoms, lung function and serious adverse events in patients with chronic obstructive pulmonary disease randomized to the following therapies: long-acting beta2-agonists and tiotropium versus longacting beta2-agonists alone; or long-acting beta2-agonists and tiotropium versus tiotropium alone.</p> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="544 645 1461 999"> <tr> <td colspan="2">Metaanalyse auf Basis einer systematische Literaturrecherche (Suchzeitraum bis Sept 2011)</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>Long-acting beta2-agonist (LABA) + Tiotropium vs. Tiotropium alleine oder inhalative LABA alleine. Begleitmedikation (ICS oder andere) war erlaubt.</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>COPD</td> </tr> <tr> <td>Prim. Endpunkt</td> <td>Lebensqualität, Krankenhauseinweisungen, Mortalität,</td> </tr> <tr> <td>Sek. Endpunkt</td> <td>Exazerbationen, FEV1</td> </tr> </table> <p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 5 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Compared to tiotropium alone (3263 patients), treatment with tiotropium plus long-acting beta2-agonist resulted in a slightly larger improvement in the mean health-related quality of life (St George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ) MD -1.61; 95% CI - 2.93 to -0.29). • In the control arm, tiotropium alone, the SGRQ improved by falling 4.5 units from baseline and with both treatments the improvement was a fall of 6.1 units from baseline (on average). • There were no significant differences in the other primary outcomes (hospital admission or mortality). • The secondary outcome of pre-bronchodilator FEV1 showed a small mean increase with the addition of long-acting beta2-agonist (MD 0.07 L; 95% CI 0.05 to 0.09) over the control arm, which showed a change from baseline ranging from 0.03 L to 0.13 L on tiotropium alone. • None of the other secondary outcomes (exacerbations, symptom scores, serious adverse events, and withdrawals) showed any statistically significant differences between the groups. <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • It is not clear how clinically important this mean difference may be. • Hospital admission and mortality have not been shown to be altered by adding long-acting beta2-agonists to tiotropium. 	Metaanalyse auf Basis einer systematische Literaturrecherche (Suchzeitraum bis Sept 2011)		Vergleich	Long-acting beta2-agonist (LABA) + Tiotropium vs. Tiotropium alleine oder inhalative LABA alleine. Begleitmedikation (ICS oder andere) war erlaubt.	Population	COPD	Prim. Endpunkt	Lebensqualität, Krankenhauseinweisungen, Mortalität,	Sek. Endpunkt	Exazerbationen, FEV1
Metaanalyse auf Basis einer systematische Literaturrecherche (Suchzeitraum bis Sept 2011)											
Vergleich	Long-acting beta2-agonist (LABA) + Tiotropium vs. Tiotropium alleine oder inhalative LABA alleine. Begleitmedikation (ICS oder andere) war erlaubt.										
Population	COPD										
Prim. Endpunkt	Lebensqualität, Krankenhauseinweisungen, Mortalität,										
Sek. Endpunkt	Exazerbationen, FEV1										

	<ul style="list-style-type: none"> • There were not enough data to determine the relative efficacy and safety of tiotropium plus long-acting beta2-agonist compared to long-acting beta2-agonist alone. • There were insufficient data to make comparisons between the different long-acting beta2-agonists when used in addition to Tiotropium. 								
<p>Karner, 2011 [21] “The effect of adding inhaled corticosteroids to tiotropium and long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease”</p>	<p>Fragestellung: To compare the relative effects on measures of quality of life, exacerbations, lung function and serious adverse events in patients with chronic obstructive pulmonary disease randomised to the following therapies: inhaled tiotropium, long-acting beta2-agonist and corticosteroid versus inhaled tiotropium and long-acting beta2-agonist.</p> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="560 808 1458 969"> <tr> <td colspan="2">Metaanalyse auf Basis einer systematische Literaturrecherche</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>bis Feb 2011)</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>ICS + LABA + Tiotropium vs. Tiotropium + LABA</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>Patienten mit COPD</td> </tr> </table> <p>Ergebnisdarstellung: One trial (293 patients) was identified comparing tiotropium in addition to inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist combination therapy to tiotropium plus long-acting beta2-agonist. The study was of good methodological quality, however it suffered from high and uneven withdrawal rates between the treatment arms. There is currently insufficient evidence to know how much difference the addition of inhaled corticosteroids makes to people who are taking tiotropium and a long-acting beta2-agonist for COPD.</p> <p>Anmerkungen: The relative efficacy and safety of adding inhaled corticosteroid to tiotropium and a long-acting beta2-agonist for chronic obstructive pulmonary disease patients remains uncertain and additional trials are required to answer this question.</p>	Metaanalyse auf Basis einer systematische Literaturrecherche		Suchzeitraum	bis Feb 2011)	Vergleich	ICS + LABA + Tiotropium vs. Tiotropium + LABA	Population	Patienten mit COPD
Metaanalyse auf Basis einer systematische Literaturrecherche									
Suchzeitraum	bis Feb 2011)								
Vergleich	ICS + LABA + Tiotropium vs. Tiotropium + LABA								
Population	Patienten mit COPD								
<p>Karner, 2012 [23] “Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease”</p>	<p>Fragestellung: To evaluate data from randomised controlled trials (RCTs) comparing the efficacy of tiotropium and placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), upon clinically important endpoints.</p> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="560 1823 1458 2011"> <tr> <td colspan="2">Metaanalyse auf Basis einer systematische Literaturrecherche</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>bis Feb 201</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>inhalatives Tiotropium vs. Placebo Begleitmedikation war erlaubt (ICS oder andere)</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>Patienten mit COPD</td> </tr> </table>	Metaanalyse auf Basis einer systematische Literaturrecherche		Suchzeitraum	bis Feb 201	Vergleich	inhalatives Tiotropium vs. Placebo Begleitmedikation war erlaubt (ICS oder andere)	Population	Patienten mit COPD
Metaanalyse auf Basis einer systematische Literaturrecherche									
Suchzeitraum	bis Feb 201								
Vergleich	inhalatives Tiotropium vs. Placebo Begleitmedikation war erlaubt (ICS oder andere)								
Population	Patienten mit COPD								

Prim. Endpunkte	Lebensqualität gemessen mit St George´s Respiratory Questionnaire (SGRQ) oder Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ), Exacerbations, Mortality (all-cause), Hospital admissions; all-cause and due to exacerbations
Sek. Endpunkt	FEV1, Non-fatal serious adverse events; all-cause and Cardiovascular, Withdrawals from study treatment.
Studiendauer	> 3 Monate
<p>Ergebnisdarstellung (auf Basis von 22 Studien, N=23.309):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Compared to placebo, tiotropium treatment significantly improved the mean quality of life (mean difference (MD) 2.89; 95% confidence interval (CI) -3.35 to -2.44), increased the number of participants with a clinically significant improvement (odds ratio (OR) 1.52; 95% CI 1.38 to 1.68), and reduced the number of participants with a clinically significant deterioration (OR 0.65; 95% CI 0.59 to 0.72) in quality of life (measured by the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)). • Tiotropium treatment significantly reduced the number of participants suffering from exacerbations (OR 0.78; 95% CI 0.70 to 0.87). This corresponds to a need to treat 16 patients (95% CI 10 to 36) with tiotropium for a year in order to avoid one additional patient suffering exacerbations, based on the average placebo event rate of 44% from one-year studies. • Tiotropium treatment led to fewer hospitalisations due to exacerbations (OR 0.85; 95% CI 0.72 to 1.00), but there was no statistically significant difference in all-cause hospitalisations (OR 1.00; 95% CI 0.88 to 1.13) or non-fatal serious adverse events (OR 1.03; 95% CI 0.97 to 1.10). • Additionally, there was no statistically significant difference in all-cause mortality between the tiotropium and placebo groups (PetoOR 0.98; 95%CI 0.86 to 1.11). • However, subgroup analysis found a significant difference between the studies using a dry powder inhaler and those with a soft mist inhaler (test for subgroup differences: P = 0.01).With the dry powder inhaler there were fewer deaths in the tiotropium group (Peto OR 0.92; 95% CI 0.80 to 1.05) than in the placebo group (yearly rate 2.8%), but with the soft mist inhaler there were significantly more deaths in the tiotropium group (Peto OR 1.47; 95% CI 1.04 to 2.08) than in the placebo group (yearly rate 1.8%). It is noted that the rates of patients discontinuing study treatment were uneven, with significantly fewer participants withdrawing from tiotropium treatment than from placebo treatment (OR 0.66; 95% CI 0.59 to 0.73). Participants on tiotropium had improved lung function at the end of the study compared with those on placebo (trough forced expiratory volume in one second (FEV1) MD 118.92 mL; 95% CI 113.07 to 124.77). 	
<p>Anmerkungen: This review shows that tiotropium delivered via the Respimat softmist inhaler was associated with a significantly increased risk of mortality</p>	

compared with placebo, which calls for caution with this device whilst awaiting the results of an ongoing head-to-head trial comparing tiotropium delivery devices and doses.

Systematische Reviews

<p>Gaebel, 2010 [9] (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)</p> <p>„Triple Therapy for Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease“</p>	<p>Fragestellung: The aim of this HTA was to evaluate the comparative clinical effectiveness, cost-effectiveness, and health services impact (impact on the number of patients using triple therapy and the associated budget impact of triple therapy: LAMAplus LABA plus ICS) in the treatment of moderate-to-severe COPD with dual bronchodilator therapy (LAMA plus LABA, SAMA [regular use] plus LABA), combination therapy (LABA plus ICS), or monotherapy (LAMA).</p> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="563 808 1461 1234"> <tr> <td colspan="2">Systematische Literaturrecherche</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>bis 2009</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>LAMA+ LABAs + ICS vs. a) Kombinationstherapie: SAMA/LAMA + LABA b) Kombinationstherapie: LABA + IC c) Monotherapie: LAMA Hinweis: Alle Vergleiche mit Triple-Therapie und 1 Vergleich Kombinationstherapie (Bronchodilatoren) vs. Monotherapie</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>Patienten mit moderater bis schwerer COPD</td> </tr> </table> <p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 4 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Triple-Therapie (zwei Arten der Dreierkombination: Tiotropium + Fluticason + Salmeterol / Tiotropium + Budesonid + Formoterol) vs. Tiotropium allein: <ul style="list-style-type: none"> ○ Exazerbationen (Keine gepoolten Ergebnisse): Inkonsistente Ergebnisse hinsichtlich Exazerbationen jeder Art unter der 3er Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie. Eine Triple-Therapie reduziert jedoch stat. signifikant die Anzahl an schweren COPD Exazerbationen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen (0.38; 95%KI: 0.25 - 0.57) ○ Lungenfunktion: 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) ○ Lebensqualität (basierend auf drei Studien): Alle Studien berichteten von einer stat. signifikanten Verbesserung unter der Triple-Therapie. Zwei der drei Studien berichteten von einer klinisch relevanten Verbesserung (> 4 Einheiten) unter 	Systematische Literaturrecherche		Suchzeitraum	bis 2009	Vergleich	LAMA+ LABAs + ICS vs. a) Kombinationstherapie: SAMA/LAMA + LABA b) Kombinationstherapie: LABA + IC c) Monotherapie: LAMA Hinweis: Alle Vergleiche mit Triple-Therapie und 1 Vergleich Kombinationstherapie (Bronchodilatoren) vs. Monotherapie	Population	Patienten mit moderater bis schwerer COPD
Systematische Literaturrecherche									
Suchzeitraum	bis 2009								
Vergleich	LAMA+ LABAs + ICS vs. a) Kombinationstherapie: SAMA/LAMA + LABA b) Kombinationstherapie: LABA + IC c) Monotherapie: LAMA Hinweis: Alle Vergleiche mit Triple-Therapie und 1 Vergleich Kombinationstherapie (Bronchodilatoren) vs. Monotherapie								
Population	Patienten mit moderater bis schwerer COPD								

	<p>der Triple-Therapie. (Keine gepoolten Ergebnisse).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nebenwirkungen: Keine stat. Analyse. ○ Notfallmedikation: Inkonsistente Ergebnisse. ○ Dyspnoe: Inkonsistente Ergebnisse. <ul style="list-style-type: none"> • Triple- Therapie vs. Anticholinergika + LABA oder LABA + ICS Kombinationstherapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Es wurden keine statistischen Vergleiche hinsichtlich einer Triple-Therapie gegenüber einer Zweikombinationstherapie mit Bronchodilatoren in den Studien durchgeführt. • Dual- Bronchodilatorentherapie vs. Monotherapie (basierend auf einem Review; Vergleich: Ipratropium plus Salmeterol vs. Salmeterol allein): <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Exazerbationsrate und Nebenwirkungen. ○ 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 (>4 Einheiten). ○ Keine Angaben zu anderen Endpunkten. <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Studien wiesen ein heterogenes Patientenkollektiv auf und zudem Unterschiede in der Methodik (z.B Messverfahren). 										
<p>Drummond, 2008 [8] “Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis”</p>	<p>Fragestellung: To systematically review and quantitatively synthesize the effects of ICS therapy on mortality and adverse events in patients with stable COPD.</p> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="563 1496 1461 1818"> <tr> <td colspan="2">Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs (Suchzeitraum bis Feb. 2008)</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>ICS vs. Plazebo oder LABA (Salmeterol, Formoterol) oder LAMA (Tiotropium)</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>Patienten mit stabiler COPD (Schweregrad: stufenübergreifend)</td> </tr> <tr> <td>Prim. Endpunkt</td> <td>Gesamtmortalität (nach einem Jahr)</td> </tr> <tr> <td>Sek. Endpunkt</td> <td>Pneumonierate, Frakturen, Mortalität (nach 6 Monaten, 2 Jahren und 3 Jahren follow-up)</td> </tr> </table> <p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 11 Studien; N=14426):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität nach 1-Jahr zwischen den Gruppen. • Unter der ICS Therapie zeigte sich ein stat. signifikant vermehrtes 	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs (Suchzeitraum bis Feb. 2008)		Vergleich	ICS vs. Plazebo oder LABA (Salmeterol, Formoterol) oder LAMA (Tiotropium)	Population	Patienten mit stabiler COPD (Schweregrad: stufenübergreifend)	Prim. Endpunkt	Gesamtmortalität (nach einem Jahr)	Sek. Endpunkt	Pneumonierate, Frakturen, Mortalität (nach 6 Monaten, 2 Jahren und 3 Jahren follow-up)
Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs (Suchzeitraum bis Feb. 2008)											
Vergleich	ICS vs. Plazebo oder LABA (Salmeterol, Formoterol) oder LAMA (Tiotropium)										
Population	Patienten mit stabiler COPD (Schweregrad: stufenübergreifend)										
Prim. Endpunkt	Gesamtmortalität (nach einem Jahr)										
Sek. Endpunkt	Pneumonierate, Frakturen, Mortalität (nach 6 Monaten, 2 Jahren und 3 Jahren follow-up)										

	<p>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; I²=72%).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Gruppenunterschiede hinsichtlich der Frakturen. <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fehlen von Mortalitätsdaten der 11 Studien, gepoolte Ergebnisse dadurch möglicherweise nicht ausreichend gepowert um einen signifikanten Unterschied zu zeigen. • Unterschiedliche Definitionen von Pneumonie. • Heterogenität aufgrund Art und Dosierung der ICS in den Studien. • Qualitative Heterogenität aufgrund unterschiedlicher Kriterien für Alter, COPD Schweregrad und Rauchverhalten. • Allgemein geringe Anzahl an Frakturen. • Keine Aussagen zu Lebensqualität und Veränderungen der Symptomatik. 										
<p>Cope, 2011 [7] “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”</p>	<p>Fragestellung: To compare efficacy of indacaterol to that of fixed-dose combination (FDC) Formoterol and budesonide (FOR/BUD) and FDC salmeterol and fluticasone (SAL/FP) for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) based on the available randomized clinical trials (RCTs).</p> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="564 1258 1465 1550"> <tr> <td colspan="2">Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>bis 2010</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>Indacaterol (150 µg & 300 µg) vs. Formoterol + Budesonide oder Salmeterol + Fluticasone oder Plazebo</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>Erwachsene mit COPD (Schweregrad: schwere oder sehr schwere COPD)</td> </tr> <tr> <td>Endpunkte</td> <td>Lungenfunktion (FEV1); Lebensqualität; TDI Score</td> </tr> </table> <p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 15 Studien; N= 10,211):</p> <p>Indacaterol Dosierung 150 µg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikant größere Veränderung vom Ausgangswert in FEV1 nach 12 Wochen im Vergleich zu Formoterol/Budenosid (9/160 µg: □0.11 L; 95% KI: 0.08, 0.13 / 9/320 □□:(0.09 L; 95%KI: 0.06, 0.11) und war vergleichbar mit Salmeterol/Fluticason. • Indacaterol ist hinsichtlich der Lebensqualität nach 6 Monaten vergleichbar mit Salmeterol/Fluticason 50/500 µg <p>Indacaterol Dosierung 300 µg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ähnliche Ergebnisse wie bei der Indacaterol Dosierung mit 150 µg indem es eine vorteilhaften Effekt hinsichtlich des FEV1 im 	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs		Suchzeitraum	bis 2010	Vergleich	Indacaterol (150 µg & 300 µg) vs. Formoterol + Budesonide oder Salmeterol + Fluticasone oder Plazebo	Population	Erwachsene mit COPD (Schweregrad: schwere oder sehr schwere COPD)	Endpunkte	Lungenfunktion (FEV1); Lebensqualität; TDI Score
Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs											
Suchzeitraum	bis 2010										
Vergleich	Indacaterol (150 µg & 300 µg) vs. Formoterol + Budesonide oder Salmeterol + Fluticasone oder Plazebo										
Population	Erwachsene mit COPD (Schweregrad: schwere oder sehr schwere COPD)										
Endpunkte	Lungenfunktion (FEV1); Lebensqualität; TDI Score										

	<p>Vergleich zu beiden Formoterol/Budesonid Dosierungen zeigt und vergleichbar ist gegenüber der Kombination Salmeterol/Fluticason (beide Dosierungen).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indacaterol 150 µg und 300 µg zeigten eine Vergleichbarkeit im TDI Score gegenüber Salmeterol/Fluticason (beide Dosierungen). <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In den Studien zu Indacaterol durften die Patienten weiter begleitend ICS einnehmen, dies war in den Formoterol/ Budesonid Studien nicht der Fall • 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. 										
<p>Kilber, 2010 [24] “The effects of long-acting bronchodilators on total mortality in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease”</p>	<p>Fragestellung: We performed a comprehensive systematic review and meta-analysis to evaluate the effects of longacting bronchodilators on total mortality in stable COPD.</p> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="563 974 1461 1294"> <tr> <td colspan="2">Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>keine Angabe; eingeschlossene Studien von 2002 bis 2008</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>ICS + LABA (Formoterol/Budesonid, Salmeterol/Fluticason) oder der Monotherapien: Tiotropium, Formoterol, Salmeterol alleine</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>COPD (mit stufenübergreifenden Schweregraden)</td> </tr> <tr> <td>Endpunkte</td> <td>Mortalität (jede Ursache)</td> </tr> </table> <p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 27 Studien; N= 30.495):</p> <p>Kombinationstherapie ICS/LABA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 • Hinweis: Diese Ergebnisse waren vor allem beeinflusst du die große Studie von Calvery et al (74%). Die Richtung des Ergebnisses veränderte sich jedoch nicht, wenn diese Studie ausgeschlossen wurde (RR: 0.73; 95%KI: 0.54-0.99; p=0.04). • Die Ergebnisse blieben weiterhin signifikant, wenn nur verglichen wurde gegenüber Plazebo (RR: 0.83; 95%KI: 0.70-0.98; p=0.03). <p>Salmeterol vs. Plazebo (basierend auf 5 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Mortalität (222 vs. 254 Todesfälle). 	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs		Suchzeitraum	keine Angabe; eingeschlossene Studien von 2002 bis 2008	Vergleich	ICS + LABA (Formoterol/Budesonid, Salmeterol/Fluticason) oder der Monotherapien: Tiotropium, Formoterol, Salmeterol alleine	Population	COPD (mit stufenübergreifenden Schweregraden)	Endpunkte	Mortalität (jede Ursache)
Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs											
Suchzeitraum	keine Angabe; eingeschlossene Studien von 2002 bis 2008										
Vergleich	ICS + LABA (Formoterol/Budesonid, Salmeterol/Fluticason) oder der Monotherapien: Tiotropium, Formoterol, Salmeterol alleine										
Population	COPD (mit stufenübergreifenden Schweregraden)										
Endpunkte	Mortalität (jede Ursache)										

	<p>Formoterol vs. Plazebo (basierend auf 4 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Mortalität (19 vs. 24). Hinweis: LABAs allgemein zeigten keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gesamtmortalität bei COPD Patienten ($p=0.21$) <p>Tiotropium vs. Plazebo (basierend auf 7 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Mortalität (431 vs. 453). <p>Tiotropium vs. Ipratropium (basierend auf einer Studie):</p> <ul style="list-style-type: none"> Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Mortalität. <p>Tiotropium vs. Salmeterol/Fluticason (basierend auf einer Studie):</p> <ul style="list-style-type: none"> Stat. signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie im Vergleich zu Tiotropium (RR: 1.79; 95%KI: 1.06-3.02; $p=0.03$) <p>Allgemein: Keine stat. signifikante Assoziation von Tiotropium und Gesamtmortalität ($p= 0.61$).</p> <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fehlen von individuellen Daten. Heterogenität hinsichtlich Dosierung und Arzneimitteln in den Studien. Keine Evaluation hinsichtlich der krankheitsspezifischen Mortalität. Unterschiede in der Gabe von anderen Arzneimitteln während Studieneinschluss. Unterschiede in den Drop-out Raten. 								
<p>Halpin, 2009 [13] “Patient-level pooled analysis of the effect of tiotropium on COPD exacerbations and related hospitalisations”</p>	<p>Fragestellung: To assess the effect of tiotropium 18mcg once daily on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations and exacerbation-related hospitalisations using a patient-level pooled analysis.</p> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="563 1653 1461 1843"> <tr> <td colspan="2">Pooled Patient-level Analysis</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>Tiotropium vs. Plazebo</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</td> </tr> <tr> <td>Endpunkte</td> <td>Exazerbationen; Kankenhauseinweisungen aufgrund Exazerbationen</td> </tr> </table> <p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 9 Studien >24 Wochen; N=2.862 in Plazebogruppe; 3.309 in Tiotropiumgruppe):</p> <ul style="list-style-type: none"> Wenn verglichen wird mit Plazebo reduziert Tiotropium signifikant (21%) sowohl das Risiko auf COPD Exazerbationen (HR: 0.793; 	Pooled Patient-level Analysis		Vergleich	Tiotropium vs. Plazebo	Population	COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)	Endpunkte	Exazerbationen; Kankenhauseinweisungen aufgrund Exazerbationen
Pooled Patient-level Analysis									
Vergleich	Tiotropium vs. Plazebo								
Population	COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)								
Endpunkte	Exazerbationen; Kankenhauseinweisungen aufgrund Exazerbationen								

	<p>95%KI: 0.73–0.86; $p < 0.0001$) als auch das Risiko auf Krankenhauseinweisungen aufgrund Exazerbationen (HR: 0.791; 95%KI: 0.65–0.96; $p = 0.015$).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Zeit bis zu einer ersten Exazerbation ($p < 0.001$) und einer ersten Krankenhauseinweisung aufgrund einer Exazerbation ($p = 0.015$) wurde unter Tiotropium signifikant gesteigert. • Hinweis: Der Effekt von Tiotropium war konsistent mit Hinblick auf u.a. Unterschiede in z.B.: Alter, Geschlecht, oder Krankheitsschwere. <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiede u.a.in: Zeit zwischen den Visiten, Studiendauer, Definition von Exazerbationen und der Population. 										
<p>Wang, 2011 [44] “Effect of long-acting beta-agonists on the frequency of COPD exacerbations: a meta-analysis”</p>	<p>Fragestellung: This meta-analysis was performed to evaluate the effect of long-acting beta-agonists on the frequency of exacerbations.</p> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="564 943 1465 1263"> <tr> <td colspan="2">Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>bis Dez. 2010</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>Salmeterol, Formoterol, Indacaterol vs. Plazebo</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</td> </tr> <tr> <td>Prim. Endpunkt</td> <td>Exazerbationen („moderate“=(Einsatz von Antibiotika oder systemische Steroide) – „schwere“= Krankenhauseinweisung) ; Therapieabbruch aufgrund Exazerbation)</td> </tr> </table> <p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 17 Studien; N=11871):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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; $p < 0.01$). • 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). • 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. • 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; $p = 0.04$). <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In den meisten Studien waren Exazerbationen nicht der primäre Endpunkt. 	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs		Suchzeitraum	bis Dez. 2010	Vergleich	Salmeterol, Formoterol, Indacaterol vs. Plazebo	Population	COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)	Prim. Endpunkt	Exazerbationen („moderate“=(Einsatz von Antibiotika oder systemische Steroide) – „schwere“= Krankenhauseinweisung) ; Therapieabbruch aufgrund Exazerbation)
Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs											
Suchzeitraum	bis Dez. 2010										
Vergleich	Salmeterol, Formoterol, Indacaterol vs. Plazebo										
Population	COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)										
Prim. Endpunkt	Exazerbationen („moderate“=(Einsatz von Antibiotika oder systemische Steroide) – „schwere“= Krankenhauseinweisung) ; Therapieabbruch aufgrund Exazerbation)										

	<ul style="list-style-type: none"> • Begleitmedikation in Indacaterol Studien erlaubt. • Heterogenität hinsichtlich Krankenhauseinweisungen aufgrund unterschiedlicher Kriterien der Ärzte. 										
<p>Kaplan, 2010 [19] “Effect of tiotropium on quality of life in COPD: a systematic review”</p>	<p>Fragestellung: The aim of this study was to review systematically the literature on the effect of the LAMA tiotropium on disease specific health-related QoL (HRQoL).</p> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="564 607 1449 1182"> <tr> <td colspan="2">Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>bis 2009</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>Tiotropium vs. a) Plazebo b) Ipratropium c) Salmeterol d) Salmeterol/Fluticason e) Tiotropium plus einem anderen AM f) Tiotropium plus zwei andere AM</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>Patienten mit COPD (Schweregrad unklar)</td> </tr> <tr> <td>Endpunkte</td> <td>Lebensqualität (SGRQ und TDI Score)</td> </tr> </table> <p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 24 Studien):</p> <p>Tiotropium vs. Plazebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die meisten Studien zeigten eine stat. signifikante Verbesserung unter Tiotropium im Vergleich zu Plazebo hinsichtlich der Lebensqualität (gemessen anhand St George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ)). • Hinweis: Nur in drei Studien wurde eine klinisch relevante Verbesserung von 4 Einheiten erreicht. • Stat. signifikante Verbesserung unter Tiotropium hinsichtlich des TDI- Index. <p>Tiotropium vs. andere aktive Therapien (Mono- oder Kombinations-therapien):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Verbesserung hinsichtlich der Lebensqualität (3.3 Einheiten, p=0.004; nicht klinisch relevant) und TDI (0.9 Einheiten; p=0.001) unter Tiotropium gegenüber Ipratropium (3.3 Einheiten, p=0.004) nach einem Jahr, nur numerische (nicht signifikante) Verbesserungen unter Tiotropium gegenüber Salmeterol. • Die Kombinationstherapie mit Salmeterol/Fluticason zeigt eine stat. signifikante Verbesserung gegenüber Tiotropium (zu TDI 	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs		Suchzeitraum	bis 2009	Vergleich	Tiotropium vs. a) Plazebo b) Ipratropium c) Salmeterol d) Salmeterol/Fluticason e) Tiotropium plus einem anderen AM f) Tiotropium plus zwei andere AM	Population	Patienten mit COPD (Schweregrad unklar)	Endpunkte	Lebensqualität (SGRQ und TDI Score)
Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs											
Suchzeitraum	bis 2009										
Vergleich	Tiotropium vs. a) Plazebo b) Ipratropium c) Salmeterol d) Salmeterol/Fluticason e) Tiotropium plus einem anderen AM f) Tiotropium plus zwei andere AM										
Population	Patienten mit COPD (Schweregrad unklar)										
Endpunkte	Lebensqualität (SGRQ und TDI Score)										

	<p>keine stat. Vergleiche).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinweis: Patienten unter Tiotropium erzielten öfter eine klinisch relevante Verbesserung. <p>Tiotropium vs. ein oder zwei AM zusätzlich zu Tiotropium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die zusätzliche Gabe von anderen Therapien (Kombinationstherapie oder 3er-Kombinationstherapie) zu Tiotropium zeigt additive Effekte auf sowohl Lebensqualität als auch auf den TDI-Index. <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lebensqualität war in den meisten Studien der sekundäre Endpunkt. • Lebensqualität nur anhand zwei Methoden (SGRQ und TDI Score) gemessen; TDI bezieht sich nur auf Dyspnoe. • Viele Studien berichteten keine Daten zu individuellen SGRQ Domains. 										
<p>Van den Bruel, 2010 [42] “Does tiotropium lower exacerbation and hospitalization frequency in COPD patients: results of a meta-analysis”</p>	<p>Fragestellung: The purpose of this study is to estimate the effect of tiotropium, a long-acting anticholinergic inhalant, on exacerbation and hospitalisation frequency.</p> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="563 1144 1449 1402"> <tr> <td colspan="2">Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>Bis Nov 2008</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>Tiotropium vs. Plazebo, Salmeterol, Ipratropium</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</td> </tr> <tr> <td>Endpunkte</td> <td>Anzahl der Exazerbationen und Anzahl der Krankenhauseinweisungen</td> </tr> </table> <p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 9 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiotropium vs. Plazebo (N = 6): Tiotropium reduziert stat. signifikant die Anzahl an Exazerbationen (0.31; 95% KI: 0.46- 0.17) und Kankenhauseinweisungen (0.04; 95% KI 0.08- 0.01), wenn verglichen wird mit Plazebo. • Tiotropium vs. Ipratropium (N = 1): 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. • Tiotropium vs. Salmeterol (N = 1): 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. <p>Anmerkungen:</p>	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs		Suchzeitraum	Bis Nov 2008	Vergleich	Tiotropium vs. Plazebo, Salmeterol, Ipratropium	Population	COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)	Endpunkte	Anzahl der Exazerbationen und Anzahl der Krankenhauseinweisungen
Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs											
Suchzeitraum	Bis Nov 2008										
Vergleich	Tiotropium vs. Plazebo, Salmeterol, Ipratropium										
Population	COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)										
Endpunkte	Anzahl der Exazerbationen und Anzahl der Krankenhauseinweisungen										

	<ul style="list-style-type: none"> • Unvollständige Daten (Salmeterol-Studien) . • Keine stratifizierten Ergebnisse hinsichtlich der unterschiedlichen Schweregrade. 														
Singh, 2009 [38] “Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis”	<p>Fragestellung: Our primary objectives were to systematically review the current evidence of the risks of pneumonia with long-term use of inhaled corticosteroids in patients with COPD. We also aimed to ascertain the risk of pneumonia-related mortality and overall mortality in these trials as a secondary objective.</p>														
	<p>Methodik:</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="2">Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>Bis 2008</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>a.) ICS vs. Plazebo b.) ICS + LABA vs. LABA</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>COPD Patienten (stufenübergreifende Schweregrade)</td> </tr> <tr> <td>Prim. Endpunkte</td> <td>Jede Pneumonie (als Nebenwirkung) und schwere Pneumonien</td> </tr> <tr> <td>Sek. Endpunkt</td> <td>Pneumonie bedingte Mortalität, Gesamtmortalität</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Hinweis: Der primäre Endpunkt „jede Pneumonie“ beinhaltete auch Pneumonien die als schwere unerwünschte Ereignisse berichtet wurden. Und der primäre Endpunkt „schwere Pneumonien“ umfasst auch Pneumonie assoziierte Mortalität.</td> </tr> </table>	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.		Suchzeitraum	Bis 2008	Vergleich	a.) ICS vs. Plazebo b.) ICS + LABA vs. LABA	Population	COPD Patienten (stufenübergreifende Schweregrade)	Prim. Endpunkte	Jede Pneumonie (als Nebenwirkung) und schwere Pneumonien	Sek. Endpunkt	Pneumonie bedingte Mortalität, Gesamtmortalität	Hinweis: Der primäre Endpunkt „jede Pneumonie“ beinhaltete auch Pneumonien die als schwere unerwünschte Ereignisse berichtet wurden. Und der primäre Endpunkt „schwere Pneumonien“ umfasst auch Pneumonie assoziierte Mortalität.	
	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.														
	Suchzeitraum	Bis 2008													
	Vergleich	a.) ICS vs. Plazebo b.) ICS + LABA vs. LABA													
Population	COPD Patienten (stufenübergreifende Schweregrade)														
Prim. Endpunkte	Jede Pneumonie (als Nebenwirkung) und schwere Pneumonien														
Sek. Endpunkt	Pneumonie bedingte Mortalität, Gesamtmortalität														
Hinweis: Der primäre Endpunkt „jede Pneumonie“ beinhaltete auch Pneumonien die als schwere unerwünschte Ereignisse berichtet wurden. Und der primäre Endpunkt „schwere Pneumonien“ umfasst auch Pneumonie assoziierte Mortalität.															
<p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 18 Studien; N=6.996; Dauer: 24-56 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • 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). • 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). 															
<p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiede in der Definition der Pneumonien in den Studien. • Die meisten Studien waren nicht ausreichend gepowert um einen stat. signifikanten Effekt hinsichtlich der Gesamtmortalität und der Pneumonie bedingter Mortalität zu zeigen. • Fehlen von individuellen Daten. 															
Singh, 2010[39]	Update der o.g. Metaanalyse mit einer Literaturrecherche in Okt.														

<p>“Risk of pneumonia associated with long-term use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a critical review and update”</p>	<p>2009. (Primärer) Endpunkt: Pneumonie</p>										
	<p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 24 Langzeitstudien mit N=23,096)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigte sich ein stat. signifikantes Pneumonie-Risiko unter ICS Therapie (RR: 1.57; 95% KI 1.41–1.75, P<0.0001). • Das erhöhte Risiko ging jedoch nicht mit einer erhöhten Mortalität einher. 										
	<p>Anmerkungen: Die Studien schlossen Patienten ein mit unterschiedlicher ICS Einnahme (Dauer) und Schweregrad der COPD.</p>										
<p>Rodrigo, 2008 [34] “Safety of long-acting beta-agonists in stable COPD: a systematic review”</p>	<p>Fragestellung: To assess the safety, as the primary end point outcome, and secondarily the efficacy of the use of LABAs in patients with COPD compared with placebo and anticholinergics.</p>										
	<p>Methodik:</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="2">Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs (Suchzeitraum bis 2007)</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>LABAs oder LABAs + ICS vs Plazebo oder ICS oder Tiotropium (+/- SABAs)</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</td> </tr> <tr> <td>Prim. Endpunkt</td> <td>schwere COPD Exazerbationen; Mortalität (jede Ursache); respiratorische Todesfälle</td> </tr> <tr> <td>Sek. Endpunkt</td> <td>FEV1; Lebensqualität; Notfallmedikation</td> </tr> </table>	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs (Suchzeitraum bis 2007)		Vergleich	LABAs oder LABAs + ICS vs Plazebo oder ICS oder Tiotropium (+/- SABAs)	Population	COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)	Prim. Endpunkt	schwere COPD Exazerbationen; Mortalität (jede Ursache); respiratorische Todesfälle	Sek. Endpunkt	FEV1; Lebensqualität; Notfallmedikation
	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs (Suchzeitraum bis 2007)										
	Vergleich	LABAs oder LABAs + ICS vs Plazebo oder ICS oder Tiotropium (+/- SABAs)									
	Population	COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)									
Prim. Endpunkt	schwere COPD Exazerbationen; Mortalität (jede Ursache); respiratorische Todesfälle										
Sek. Endpunkt	FEV1; Lebensqualität; Notfallmedikation										
<p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 27 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> • LABAs zeigten eine stat. signifikante Reduktion schwerer Exazerbationen, wenn verglichen wird mit Plazebo (RR: 0.78; 95% KI: 0.67- 0.91). • Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen LABAs und Plazebo hinsichtlich respiratorischer Todesfälle. • 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). • Unter der LABA Therapie konnte bei teils hoher Heterogenität eine stat. signifikante Verbesserung hinsichtlich der FEV1 (p =0.0001), gesundheitsbezogene Lebensqualität (Salmeterol: WMD:-3.26; 95%KI: -4.57;-1.96; p= 0.0001; I2 = 83%) und dem Einsatz von Notfallmedikation (WMD:-1.22; 95% KI:-1.42;-1.02; p= 0.04) gezeigt werden, wenn verglichen wird gegen Plazebo. • Hinweis: Größere durchschnittliche Verbesserung der Lebensqualität unter Formoterol im Vergleich zu Salmeterol 											

	<p>(p=0.05).</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss von reversiblen and irreversiblen COPD Patienten. • In den meisten Studien war Begleitmedikation erlaubt. 										
<p>Rodrigo, 2009 [33] “Safety and efficacy of combined long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting beta-agonists monotherapy for stable COPD: a systematic review”</p>	<p>Fragestellung: The following two specific questions were identified: (1) what are the risks of adding an ICS to a LABA compared with LABAs monotherapy? and (2) does therapy with LABAs/ICSs provide significant clinical benefits compared with LABA monotherapy?</p> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="563 842 1449 1133"> <tr> <td colspan="2">Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs (Suchzeitraum bis 2009)</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>LABA/ICS vs. LABA allein</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</td> </tr> <tr> <td>Prim. Endpunkte</td> <td>COPD Exazerbationen und Mortalität</td> </tr> <tr> <td>Sek. Endpunkte</td> <td>Lungenfunktion, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen</td> </tr> </table> <p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 18 Studie; N= 12.446):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • Es konnte ein stat. signifikanter Effekt unter der Kombinationstherapie LABA/ICS hinsichtlich moderater Exazerbationen (RR:0.84; 95% KI:0.74 -0.96; I²= 50%) und der Lebensqualität (WMD: -1.88; 95%KI: -2.44;-1.33; I²=29%) gezeigt werden, bei teils moderater Heterogenität, wenn verglichen wird gegen LABA alleine. • Unter der Kombinationstherapie konnte eine stat. signifikante Verbesserung der Lungenfunktion (FEV1: Pre-bronch.: 0.06L & Post-bronch.:0.04 L, p= 0.0001) gezeigt werden. • LABA/ICS Kombinationstherapie geht mit einem stat. signifikant erhöhtem Pneumonie-Risiko einher (RR:1.63;95%KI:1.35-1.98). <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiedliche Definitionen von COPD Exazerbationen und Pneumonien in den Studien. 	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs (Suchzeitraum bis 2009)		Vergleich	LABA/ICS vs. LABA allein	Population	COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)	Prim. Endpunkte	COPD Exazerbationen und Mortalität	Sek. Endpunkte	Lungenfunktion, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen
Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs (Suchzeitraum bis 2009)											
Vergleich	LABA/ICS vs. LABA allein										
Population	COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)										
Prim. Endpunkte	COPD Exazerbationen und Mortalität										
Sek. Endpunkte	Lungenfunktion, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen										

	<ul style="list-style-type: none"> • Die meisten Studien waren nicht ausgelegt um Endpunkte wie Mortalität (jede Ursache), respiratorische, oder kardiovaskuläre Mortalität zu untersuchen. • 80% der Patienten in den Studien waren Männer. 												
<p>Rodrigo, 2009 [32] “Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis”</p>	<p>Fragestellung: To evaluate the safety of regular use of inhaled tiotropium bromide in patients with any severity of COPD.</p>												
	<p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="563 607 1449 1025"> <tr> <td colspan="2">Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs .</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>Bis 2009</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>Tiotropium vs. Plazebo oder einer anderen aktiven Therapie</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>Patienten mit stabiler COPD</td> </tr> <tr> <td>Prim. Endpunkte</td> <td>Kombinationsendpunkt aus: bedeutsamen/unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen, kardiovaskulärer Mortalität, und nicht tödlichem Myokardinfarkt oder Schlaganfall während der Behandlungsperiode</td> </tr> <tr> <td>Sek. Endpunkt</td> <td>Gesamtmortalität</td> </tr> </table>	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs .		Suchzeitraum	Bis 2009	Vergleich	Tiotropium vs. Plazebo oder einer anderen aktiven Therapie	Population	Patienten mit stabiler COPD	Prim. Endpunkte	Kombinationsendpunkt aus: bedeutsamen/unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen, kardiovaskulärer Mortalität, und nicht tödlichem Myokardinfarkt oder Schlaganfall während der Behandlungsperiode	Sek. Endpunkt	Gesamtmortalität
	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs .												
Suchzeitraum	Bis 2009												
Vergleich	Tiotropium vs. Plazebo oder einer anderen aktiven Therapie												
Population	Patienten mit stabiler COPD												
Prim. Endpunkte	Kombinationsendpunkt aus: bedeutsamen/unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen, kardiovaskulärer Mortalität, und nicht tödlichem Myokardinfarkt oder Schlaganfall während der Behandlungsperiode												
Sek. Endpunkt	Gesamtmortalität												
<p>Ergebnisdarstellung (19 RCTs mit N=18,111 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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%). • 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). • 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%). • 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; I²=20%, p=0.61). • 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). <p>Anmerkungen:</p>													

	<ul style="list-style-type: none"> Keine der Studien waren darauf ausgelegt kardiovaskuläre Ereignisse zu untersuchen. 80% der Patienten waren Männer. 										
<p>Sin, 2009 [37] “Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data”</p>	<p>Fragestellung: „We aimed to establish the effects of inhaled budesonide on the risk of pneumonia in such patients.“</p> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="564 573 1449 864"> <tr> <td colspan="2">Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>k.A.</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>Inhalatives Budenosid vs. Kontrolle (Plazebo oder Formoterol)</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</td> </tr> <tr> <td>Endpunkte</td> <td>Pneumonie als Nebenwirkung oder schwere Nebenwirkung</td> </tr> </table> <p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 7 Studien mit N=7042 Patienten): Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen hinsichtlich der Inzidenz von Pneumonien</p> <p>Hinweis: Zunehmendes Alter und abnehmende % des FEV1 waren nur zwei Variablen die signifikant mit einem Auftreten von Pneumonien assoziiert waren.</p> <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine der Studien war ausreichend gepowert um einen Unterschied hinsichtlich der Pneumonierate zu zeigen. Vermehrte Häufigkeit an Therapieabbrüchen in der Kontrollgruppe im Vergleich zu der Gruppe mit inhalativen Budenosid. 	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.		Suchzeitraum	k.A.	Vergleich	Inhalatives Budenosid vs. Kontrolle (Plazebo oder Formoterol)	Population	COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)	Endpunkte	Pneumonie als Nebenwirkung oder schwere Nebenwirkung
Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.											
Suchzeitraum	k.A.										
Vergleich	Inhalatives Budenosid vs. Kontrolle (Plazebo oder Formoterol)										
Population	COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)										
Endpunkte	Pneumonie als Nebenwirkung oder schwere Nebenwirkung										
<p>Puhan, 2009 [30] “Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis”</p>	<p>Fragestellung: “Therefore, our aim was to assess the relative effectiveness of competing inhaled drug regimens for the prevention of exacerbations in patients with stable COPD in a pooled analysis of randomized comparisons. In addition, we assessed whether the effectiveness depend on the severity of COPD, treatment duration, or the definition of an exacerbation (event based or symptom based).”</p> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="564 1778 1449 2007"> <tr> <td colspan="2">Systematische Literaturrecherche nach anderen systematischen Reviews und RCTs. (Dauer ≥ 4 Wochen) Suchzeitraum bis 2007</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>Inhalative Arzneimittel vs. Plazebo oder Kombinationstherapien (Untersuchte Wirkstoffe: Salmeterol, Fluticason, Tiotropium, Formoterol, Budenosid, Beclomethason)</td> </tr> </table>	Systematische Literaturrecherche nach anderen systematischen Reviews und RCTs. (Dauer ≥ 4 Wochen) Suchzeitraum bis 2007		Vergleich	Inhalative Arzneimittel vs. Plazebo oder Kombinationstherapien (Untersuchte Wirkstoffe: Salmeterol, Fluticason, Tiotropium, Formoterol, Budenosid, Beclomethason)						
Systematische Literaturrecherche nach anderen systematischen Reviews und RCTs. (Dauer ≥ 4 Wochen) Suchzeitraum bis 2007											
Vergleich	Inhalative Arzneimittel vs. Plazebo oder Kombinationstherapien (Untersuchte Wirkstoffe: Salmeterol, Fluticason, Tiotropium, Formoterol, Budenosid, Beclomethason)										

	<table border="1" data-bbox="560 197 1449 280"> <tr> <td>Population</td> <td>Patienten mit moderater oder schwerer COPD</td> </tr> <tr> <td>Endpunkte</td> <td>Exazerbationen</td> </tr> </table> <p data-bbox="560 342 1318 376">Ergebnisdarstellung (35 Studien mit N=26.786 Patienten):</p> <ul data-bbox="560 387 1458 846" style="list-style-type: none"> • 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). • 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). • 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 > 40% predicted lag. <p data-bbox="560 927 754 960">Anmerkungen:</p> <ul data-bbox="560 972 1366 1133" style="list-style-type: none"> • Endpunkt war nur auf Exazerbationen ausgerichtet, andere Endpunkte wie Lebensqualität und Mortalität wurden nicht untersucht. • Fehlen patientenindividueller Daten (FEV1). 	Population	Patienten mit moderater oder schwerer COPD	Endpunkte	Exazerbationen						
Population	Patienten mit moderater oder schwerer COPD										
Endpunkte	Exazerbationen										
<p data-bbox="244 1200 528 1397">Yohannes, 2011 [47] “Tiotropium for treatment of stable COPD: a meta-analysis of clinically relevant outcomes”</p>	<p data-bbox="560 1211 751 1245">Fragestellung:</p> <p data-bbox="560 1249 1461 1384">To systematically review recent evidence on the effectiveness of tiotropium versus placebo, ipratropium, and long-acting-β2-agonists on outcomes relevant to patients with stable COPD, including health-related quality of life, dyspnea, exacerbations and hospitalizations.</p> <p data-bbox="560 1406 691 1440">Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="560 1444 1449 1675"> <tr> <td colspan="2">Systematische Literaturrecherche nach RCTs</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>Bis jan. 2010</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>Tiotropium vs. Plazebo, Ipratropium, und LABAs</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</td> </tr> <tr> <td>Endpunkte</td> <td>Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Dyspnoe, Exazerbationen und Krankenhauseinweisungen</td> </tr> </table> <p data-bbox="560 1704 1203 1771">Ergebnisdarstellung (basierend auf 16 RCTs mit N=16,301Patienten):</p> <ul data-bbox="560 1783 1469 2007" style="list-style-type: none"> • Tiotropium zeigte eine stat. signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wenn verglichen wird mit Plazebo (OR:1.61, 95% KI 1.38–1.88, P < .001) und Ipratropium (OR: 2.03, 95% KI: 1.34–3.07, p= 0.001). • Tiotropium verbesserte stat. signifikant die Inzidenz von Dyspnoe wenn verglichen wird mit Plazebo (OR 1.96, 95% KI 1.58–2.44, p < 	Systematische Literaturrecherche nach RCTs		Suchzeitraum	Bis jan. 2010	Vergleich	Tiotropium vs. Plazebo, Ipratropium, und LABAs	Population	COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)	Endpunkte	Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Dyspnoe, Exazerbationen und Krankenhauseinweisungen
Systematische Literaturrecherche nach RCTs											
Suchzeitraum	Bis jan. 2010										
Vergleich	Tiotropium vs. Plazebo, Ipratropium, und LABAs										
Population	COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)										
Endpunkte	Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Dyspnoe, Exazerbationen und Krankenhauseinweisungen										

	<p>0.001) und Ipratropium (OR: 2.10, 95% KI 1.28–3.44, p=0 .003).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiotropium reduzierte stat. signifikant das Risiko auf eine Exazerbation (OR: 0.83, 95% KI 0.72–0.94, p=0 .004) und damit assoziierten Krankenhauseinweisungen (OR 0.89; 95% KI 0.80–0.98, p=0 .02), jedoch nicht schwere unerwünschte Ereignisse (p=0 .19) wenn verglichen wird gegen Plazebo. • Vermehrtes Auftreten der Nebenwirkung „trockener Mund“ unter Tiotropium (7.4%) verglichen mit Ipratropium (3.9%), Salmeterol (1.6%) und und Plazebo (2.0%). <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für den Vergleich von Tiotropium und Ipratropium oder LABA, waren oft nur ein oder zwei Studien vorhanden. • Problem der doppelten Berücksichtigung von Patienten von sich überschneidenden Publikationen. 										
<p>Sobieraj, 2008 [40] “Benefits and risks of adjunctive inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis”</p>	<p>Fragestellung: We conducted a meta-analysis to elucidate the benefits and risks associated with adjunctive ICS treatment in patients with severe or very severe COPD.</p> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="564 1070 1449 1361"> <tr> <td colspan="2">Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>Bis 2008</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>ICS + LABAs oder Tiotropium vs. LABA Monotherapie</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</td> </tr> <tr> <td>Endpunkte</td> <td>Exazerbationen, Gesamtmortalität, Lebensqualität (SGRQ score), Pneumonie, orale Candidiasis, Studienabbrüche</td> </tr> </table> <p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 9 Studien mit N= 7992 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exazerbationen (N= 7 Studien): Stat. signifikanter Vorteil unter der Therapie mit zusätzlicher ICS Gabe (0.82; 95% KI:0.72-0.92). • Gesamtmortalität (N= 8 Studien): Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. • Lebensqualität (basierend auf 6 Studien): Stat. signifikanter Vorteil unter der Therapie mit zusätzlicher ICS Gabe (1.98; 95% KI,-2.56;-1.40). • Pneumonie (N= 5 Studien): Stat. signifikant erhöhtes Risiko unter der Therapie mit zusätzlicher Gabe von ICS (RR, 1.68; 95% KI, 1.28-2.21). • Orale Candidiasis (N= 6 Studien): Stat. signifikant erhöhtes Risiko unter der Therapie mit zusätzlicher Gabe von ICS (RR, 2.93; 95% 	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs		Suchzeitraum	Bis 2008	Vergleich	ICS + LABAs oder Tiotropium vs. LABA Monotherapie	Population	COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)	Endpunkte	Exazerbationen, Gesamtmortalität, Lebensqualität (SGRQ score), Pneumonie, orale Candidiasis, Studienabbrüche
Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs											
Suchzeitraum	Bis 2008										
Vergleich	ICS + LABAs oder Tiotropium vs. LABA Monotherapie										
Population	COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)										
Endpunkte	Exazerbationen, Gesamtmortalität, Lebensqualität (SGRQ score), Pneumonie, orale Candidiasis, Studienabbrüche										

	<p>KI, 1.94-4.42).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienabbrüche (N= 8 Studien): Stat. signifikant weniger Studienabbrüche unter der Therapie mit zusätzlicher Gabe von ICS (RR, 0.83; 95% KI, 0.74-0.93). <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • Primärer Endpunkte unterschiedlich in den Studien. 										
<p>Wang, 2011 [43] “Comparison of tiotropium plus formoterol to tiotropium alone in stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis”</p>	<p>Fragestellung: This meta-analysis was performed to evaluate the differences in efficacy and adverse events associated with combination therapy compared with tiotropium alone, in patients with stable COPD.</p> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="564 927 1449 1218"> <tr> <td colspan="2">Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>Bis Juli 2010</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>Tiotropium plus Formoterol oder Arformeterol vs. Tiotropium alleine</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</td> </tr> <tr> <td>Endpunkte</td> <td>Lungenfunktion, Dyspnoe, Nebenwirkungen, COPD Exazerbationen</td> </tr> </table> <p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 8 Studien mit N=1868 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lungenfunktion: Stat. signifikante Verbesserung der durchschnittlichen Lungenfunktion (FEV1 und FVC) unter der Kombinationstherapie, wenn verglichen wird gegen Tiotropium alleine (FEV1: WMD: 105 mL; 95%KI: 69-142 / FVC: WMD: 135 mL; 95%KI: 96-174). • Dyspnoe: Stat. signifikanter Vorteil unter der Kombinationstherapie, wenn verglichen wird gegen Tiotropium alleine (WMD: 1.50; 95%KI: 1.01-1.00). Zusätzlich zeigten sich ähnliche Unterschiede zwischen beiden Gruppen zum Vorteil der Kombinationstherapie hinsichtlich einer klinisch relevanten Verbesserung (OR: 2.34; 95%KI: 1.58-3.46). • Nebenwirkungen und COPD Exazerbationen: Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden nur zwei relevante Studien in die Metaanalyse eingeschlossen. • Studiendesign und Arzneiregime der Kombinationstherapien 	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.		Suchzeitraum	Bis Juli 2010	Vergleich	Tiotropium plus Formoterol oder Arformeterol vs. Tiotropium alleine	Population	COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)	Endpunkte	Lungenfunktion, Dyspnoe, Nebenwirkungen, COPD Exazerbationen
Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.											
Suchzeitraum	Bis Juli 2010										
Vergleich	Tiotropium plus Formoterol oder Arformeterol vs. Tiotropium alleine										
Population	COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)										
Endpunkte	Lungenfunktion, Dyspnoe, Nebenwirkungen, COPD Exazerbationen										

	<p>waren unterschiedlich.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daten zu geeigneten Endpunkten waren teilweise nur eingeschränkt vorhanden. • Studiendauer teilweise zu kurz um Exazerbationen adäquat evaluieren zu können. 												
<p>Loke, 2010 [25] “Risk of myocardial infarction and cardiovascular death associated with inhaled corticosteroids in COPD”</p>	<p>Fragestellung: Our primary objective was to systematically ascertain the risk of myocardial infarction (MI) or CV death associated with long-term use of ICS compared with control therapies in COPD. As a secondary objective, we aimed to ascertain the effects of ICS on overall mortality.</p> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="564 770 1449 1249"> <tr> <td colspan="2">Systematische Literaturrecherche nach RCTs und kontrollierten Beobachtungsstudien.</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>Bis Mai 2008</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>ICS vs. Plazebo oder ICS + LABA vs. LABA alleine</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>COPD Patienten mit jeglichem Schweregrad wurden eingeschlossen</td> </tr> <tr> <td>Prim. Endpunkte</td> <td>Inzidenz tödlicher und nicht tödlicher Myokardinfarkte und kardiovaskulärer Todesfälle; Kombinationsendpunkt kardiovaskuläre Mortalität (tödliche Myokardinfarkte, tödliche Schlaganfälle, plötzlicher Tod, Herzstillstand, tödliche Herzrhythmusstörungen)</td> </tr> <tr> <td>Sek. Endpunkt</td> <td>Gesamt mortalität (da keine der RCTs Mortalität als primären Endpunkt untersucht haben).</td> </tr> </table> <p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 23 RCTs): RCTs: Eine ICS Gabe war nicht mit einer stat. signifikanten Risikoreduktion von Myokardinfarkten, kardiovaskulärer Todesfälle oder Mortalität assoziiert. Kontrollierte Beobachtungsstudien: 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, I²= 44%) und Mortalität (basierend auf 11 Studien: RR 0.78, 95% KI:0.75–0.80; p=0.001, I²=33%) assoziiert.</p> <p>Anmerkungen: Bei den Beobachtungsstudien war die Studienanzahl beschränkt auf publizierte Studien, während bei den RCTs auch unpublizierte Daten zugezogen wurden.</p>	Systematische Literaturrecherche nach RCTs und kontrollierten Beobachtungsstudien.		Suchzeitraum	Bis Mai 2008	Vergleich	ICS vs. Plazebo oder ICS + LABA vs. LABA alleine	Population	COPD Patienten mit jeglichem Schweregrad wurden eingeschlossen	Prim. Endpunkte	Inzidenz tödlicher und nicht tödlicher Myokardinfarkte und kardiovaskulärer Todesfälle; Kombinationsendpunkt kardiovaskuläre Mortalität (tödliche Myokardinfarkte, tödliche Schlaganfälle, plötzlicher Tod, Herzstillstand, tödliche Herzrhythmusstörungen)	Sek. Endpunkt	Gesamt mortalität (da keine der RCTs Mortalität als primären Endpunkt untersucht haben).
Systematische Literaturrecherche nach RCTs und kontrollierten Beobachtungsstudien.													
Suchzeitraum	Bis Mai 2008												
Vergleich	ICS vs. Plazebo oder ICS + LABA vs. LABA alleine												
Population	COPD Patienten mit jeglichem Schweregrad wurden eingeschlossen												
Prim. Endpunkte	Inzidenz tödlicher und nicht tödlicher Myokardinfarkte und kardiovaskulärer Todesfälle; Kombinationsendpunkt kardiovaskuläre Mortalität (tödliche Myokardinfarkte, tödliche Schlaganfälle, plötzlicher Tod, Herzstillstand, tödliche Herzrhythmusstörungen)												
Sek. Endpunkt	Gesamt mortalität (da keine der RCTs Mortalität als primären Endpunkt untersucht haben).												
<p>Rodrigo, 2012 [35] “Comparison of Indacaterol with Tiotropium or twice-daily long-acting beta-agonists for stable</p>	<p>Fragestellung: The objective of this systematic review was to explore the efficacy and safety of inhaled indacaterol in comparison with tiotropium or TD-LABA in moderate-severe COPD.</p> <p>Methodik:</p>												

COPD: A systematic review	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>Bis Dez. 2011</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>Indacaterol vs. Tiotropium oder LABA (2x täglich)</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>Patienten mit moderater bis schwerer COPD</td> </tr> <tr> <td>Prim. Endpunkt</td> <td>FEV1</td> </tr> <tr> <td>Sek. Endpunkte</td> <td>Notwendigkeit einer Notfallmedikation, Dyspnoe (TDI Index), Gesundheitszustand (SGRQ), Exazerbationen, Nebenwirkungen (schwere), Studienabbrüche, Mortalität (jede Ursache), andere Vitalparameter</td> </tr> </table>	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.		Suchzeitraum	Bis Dez. 2011	Vergleich	Indacaterol vs. Tiotropium oder LABA (2x täglich)	Population	Patienten mit moderater bis schwerer COPD	Prim. Endpunkt	FEV1	Sek. Endpunkte	Notwendigkeit einer Notfallmedikation, Dyspnoe (TDI Index), Gesundheitszustand (SGRQ), Exazerbationen, Nebenwirkungen (schwere), Studienabbrüche, Mortalität (jede Ursache), andere Vitalparameter
	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.												
Suchzeitraum	Bis Dez. 2011												
Vergleich	Indacaterol vs. Tiotropium oder LABA (2x täglich)												
Population	Patienten mit moderater bis schwerer COPD												
Prim. Endpunkt	FEV1												
Sek. Endpunkte	Notwendigkeit einer Notfallmedikation, Dyspnoe (TDI Index), Gesundheitszustand (SGRQ), Exazerbationen, Nebenwirkungen (schwere), Studienabbrüche, Mortalität (jede Ursache), andere Vitalparameter												
<p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 5 RCTs mit N=5920 Studienteilnehmern):</p> <p>Indacaterol vs. Tiotropium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante und klinisch signifikante Reduktionen hinsichtlich der Notwendigkeit an Notfallmedikation (-0.57 puffs/days, $p < 0.0001$) und Dyspnoe (43% höhere Wahrscheinlichkeit den minimal klinisch relevanten Unterschied zu erreichen) unter Indacaterol, verglichen gegen Tiotropium. • 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; $p = 0.00001$). <p>Indacaterol vs. LABA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Lungenfunktion (FEV1), war am Ende der Behandlung stat. signifikant besser in der Indacaterolgruppe, wenn verglichen wird mit einer LABA Therapie (80 ml, $p = 0.00001$). • Stat. signifikante Vorteile unter Indacaterol gegenüber LABAs hinsichtlich der Dyspnoe (61% höhere Wahrscheinlichkeit den minimal klinisch relevanten Unterschied zu erreichen; $p = 0.008$), und dem Gesundheitszustand (21% höhere Wahrscheinlichkeit den minimal klinisch relevanten Unterschied zu erreichen; $p = 0.04$). <p>Allgemein: Vergleichbares Sicherheitsprofil und Verträglichkeit zwischen den Interventionen.</p> <p>Anmerkungen: Kleine Anzahl an Studien.</p>													
Rodrigo, 2012 [36] "Comparison of three combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: A systematic review"	<p>Fragestellung: The objective of this systematic review is to assess the efficacy of these therapeutic combinations compared with tiotropium monotherapy in COPD patients.</p> <p>Methodik:</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="2">Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>Bis 2011</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>Tiotropium+LABA („Dualtherapie“) oder LABA+ICS („Kombinationstherapie“) oder Tiotropium+LABA+ICS</td> </tr> </table>	Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.		Suchzeitraum	Bis 2011	Vergleich	Tiotropium+LABA („Dualtherapie“) oder LABA+ICS („Kombinationstherapie“) oder Tiotropium+LABA+ICS						
Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.													
Suchzeitraum	Bis 2011												
Vergleich	Tiotropium+LABA („Dualtherapie“) oder LABA+ICS („Kombinationstherapie“) oder Tiotropium+LABA+ICS												

	(„Dreifachkombinationsherapie“) vs. Tiotropium Monotherapie										
Population	Patienten mit einer moderaten bis schweren COPD										
Prim. Endpunkte	Lungenfunktion (FEV1), Notwendigkeit einer Notfallmedikation, Lebensqualität, Dyspnoe, COPD Exazerbationen										
Sek. Endpunkt	Gesamtmortalität, Studienabbrüche, schwere Nebenwirkungen										
<p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 20 Studien mit N=6803 Studienteilnehmern):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil sowohl unter einer Dualtherapie als auch unter einer Kombinationstherapie, hinsichtlich der Lungenfunktion (FEV1) (Dualtherapie: p=0.0003 /Kombinationstherapie: p=0.01) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Dualtherapie: p=0.006 /Kombinationstherapie: p=0.0001), nicht aber hinsichtlich des Risiko an COPD Exazerbationen. • Stat. signifikante Vorteile hinsichtlich Dyspnoe zeigte sich unter einer Dualtherapie (Dualtherapie: p=0.0007). • Unter einer Kombinationstherapie wurde ein stat. signifikant erhöhtes Risiko an schweren Nebenwirkungen identifiziert (p=0.02). • Die Dreifachkombinationstherapie war einer Monotherapie stat. signifikant hinsichtlich der Lungenfunktion (p=0.0001) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (p=0.0005) überlegen. • Zusätzlich zeigte sich ein nicht stat. signifikanter Trend hinsichtlich einer Reduktion der COPD Exazerbationen. 											
<p>Anmerkungen: Unterschiede zwischen den Studien in: Studiendauer, Stichprobenumfang, Endpunkte (primär/sekundär).</p>											
<p>CADTH, 2012 [4] “Tiotropium Compared with Ipratropium for Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review of the Clinical Effectiveness” (Rapid Response Report)</p>	<p>Fragestellung: What is the clinical effectiveness of tiotropium compared with ipratropium for the treatment of patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease?</p>										
	<p>Methodik:</p>										
	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">Systematische Literaturrecherche</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>2009-2012, Update zu einem Report aus 2009</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>Tiotropiumbromid vs. Ipratropiumbromid</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>Adults with moderate to severe COPD</td> </tr> <tr> <td>Endpunkte</td> <td>Clinical effectiveness: pulmonary function, chronic activity related dyspnea, health status</td> </tr> </table>	Systematische Literaturrecherche		Suchzeitraum	2009-2012, Update zu einem Report aus 2009	Vergleich	Tiotropiumbromid vs. Ipratropiumbromid	Population	Adults with moderate to severe COPD	Endpunkte	Clinical effectiveness: pulmonary function, chronic activity related dyspnea, health status
	Systematische Literaturrecherche										
	Suchzeitraum	2009-2012, Update zu einem Report aus 2009									
	Vergleich	Tiotropiumbromid vs. Ipratropiumbromid									
Population	Adults with moderate to severe COPD										
Endpunkte	Clinical effectiveness: pulmonary function, chronic activity related dyspnea, health status										
<p>Ergebnisdarstellung (auf Basis eines HTA-Berichts und einem syst. Review):</p>											

	<p>Tiotropium appears to help improve objective lung function test measures, reduce the proportion of patients with ≥ 1 exacerbation, and improve COPD-related symptoms. There were conflicting results between the two included reports regarding a reduction in frequency of exacerbations. The use of tiotropium did not demonstrate a survival benefit.</p>										
<p>Jiang, 2013 [18] „Safety and Efficacy of 12-Week or Longer Indacaterol Treatment in Moderate-to-Severe COPD Patients: A Systematic Review“</p>	<p>Fragestellung: This is a meta-analysis of the safety and efficacy of indacaterol in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with treatment duration of ≥ 12 weeks.</p> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="564 680 1449 909"> <tr> <td colspan="2">Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>Bis Sept. 2012</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>Indacaterol vs. Placebo or andere Bronchodilatoren</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>Patienten mit COPD</td> </tr> <tr> <td>Studiendauer</td> <td>≥ 12 Wochen</td> </tr> </table> <p>Ergebnisdarstellung: (5 Studien, N= 5,952):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bronchodilator Effect (Post-Dose Trough FEV1) <ul style="list-style-type: none"> ○ The indacaterol-treated group had a trough FEV1 improvement of 171.5 ml compared with the placebo group (95 % CI, 145.16, 197.84). ○ Using trough FEV1s as a measure of therapeutic effect, indacaterol was superior to the other b2-agonists, tiotropium, and placebo at weeks 12, 26, and 52. • Breathlessness <ul style="list-style-type: none"> ○ Overall, in terms of improvement of breathlessness, indacaterol showed no statistical difference to once per day tiotropium and was superior to twice-daily salmeterol and formoterol, and placebo. • As-needed use of salbutamol <ul style="list-style-type: none"> ○ In reducing the as-needed use of salbutamol, indacaterol were superior to placebo, tiotropium, and formoterol, but not salmeterol (5, 95 % confidence interval (CI), -2.15, 12.15). • Health status (SGRQ) <ul style="list-style-type: none"> ○ Neither of the two doses of indacaterol (300 and 600 lg) was statistically superior to formoterol at 12 or 52 weeks; in all cases, the 95 % CI included 0. In subgroup 2, both doses of indacaterol (150 and 300 lg) were statistically superior to open-label tiotropium at 26 weeks; the CIs did not include 0. ○ Indacaterol improved St George's Respiratory Questionnaire scores more than placebo and open-label tiotropium, but not 	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.		Suchzeitraum	Bis Sept. 2012	Vergleich	Indacaterol vs. Placebo or andere Bronchodilatoren	Population	Patienten mit COPD	Studiendauer	≥ 12 Wochen
Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.											
Suchzeitraum	Bis Sept. 2012										
Vergleich	Indacaterol vs. Placebo or andere Bronchodilatoren										
Population	Patienten mit COPD										
Studiendauer	≥ 12 Wochen										

	<p>formoterol.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Safety <ul style="list-style-type: none"> ○ The total and serious adverse events and adverse events leading to discontinuation were comparable with open-label tiotropium and the b2-agonists. 												
<p>Oba, 2013 [28]</p> <p>“Efficacy and safety of roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis”</p>	<p>Fragestellung: The purpose of this study was to systematically review the clinical effectiveness and safety of roflumilast.</p> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="564 667 1452 936"> <tr> <td colspan="2">Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>Bis März 2012</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>Roflumilast vs placebo</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>Patienten mit COPD</td> </tr> <tr> <td>Endpunkte</td> <td>FEV1, Exacerbation, Lebensqualität, Mortalität</td> </tr> <tr> <td>Studiendauer</td> <td>≥ 12 Wochen</td> </tr> </table> <p>Ergebnisdarstellung (8 Studien, N= 8698 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Roflumilast significantly reduced moderate to severe exacerbations (RR 0.85; 95% CI 0.80–0.91) compared with placebo, but not severe exacerbations (RR 0.83; 95% CI 0.68–1.01) or mortality (RR 0.90; 95% CI 0.63–1.28). • Roflumilast significantly improved lung function relative to placebo, but not quality of life measures. • AEs (RR 1.11; 95% CI 1.03–1.19) and discontinuations of treatment due to AEs (RR 1.63; 95% CI 1.45–1.84) were significantly more frequent with roflumilast than placebo. • In the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Safety Pool (12,054 patients), the overall incidence of serious AEs did not differ between groups. However, atrial fibrillation (0.4% versus 0.2%; p = 0.02) and suicidality (0.08% versus 0%) were more frequent with roflumilast than placebo. 	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.		Suchzeitraum	Bis März 2012	Vergleich	Roflumilast vs placebo	Population	Patienten mit COPD	Endpunkte	FEV1, Exacerbation, Lebensqualität, Mortalität	Studiendauer	≥ 12 Wochen
Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.													
Suchzeitraum	Bis März 2012												
Vergleich	Roflumilast vs placebo												
Population	Patienten mit COPD												
Endpunkte	FEV1, Exacerbation, Lebensqualität, Mortalität												
Studiendauer	≥ 12 Wochen												

* 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>(Aktualisiert) Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2013 [3]</p> <p>Nationale VersorgungsLeitlinie COPD – Langfassung, (Version 11. 2006, zuletzt geändert: Februar 2013)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Eine ausführliche Darstellung zur Methodik der Evidenzdarlegung findet sich im Leitlinien-Report auf der Internetseite der NVL COPD unter der Rubrik „Methodik“. • Letztes Update von Feb. 2013. • Diese Leitlinie ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis 07. Dezember 2014 gültig. 	
Level of Evidenz		
Evidenz-kategorie	Quellen der Evidenz	Definition
n. GOLD		
A	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit umfangreichem Datenmaterial	Die Evidenz entstammt Endpunkten aus gut angelegten RCTs, die übereinstimmende Ergebnisse liefern bezüglich der Bevölkerungsgruppe, auf die sich die Empfehlung bezieht. Kategorie A bedarf einer erheblichen Anzahl von Studien mit einem erheblichen Umfang von Studienteilnehmern.
B	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit eingeschränktem Datenmaterial	Die Evidenz entstammt Endpunkten aus Interventions-studien, die nur eine begrenzte Anzahl von Studienteilnehmern umfassen, Posthoc- oder Subgruppen-Analysen von RCTs, oder Meta-Analysen von RCTs. Im allgemeinen gilt Kategorie B, wenn wenige RCTs vorhanden sind, diese einen geringen Stichproben-umfang haben, aus Bevölkerungsgruppen stammen, die sich von der Zielgruppe der Empfehlungen unterscheiden, oder wenn die Ergebnisse in gewisser Weise inkonsistent sind.
C	Nichtrandomisierte Studien, Beobachtungsstudien	Die Evidenz entstammt Endpunkten aus unkontrollierten oder nichtrandomisierten Studien oder aus Beobachtungsstudien.
D	Expertenmeinung	Diese Kategorie wird nur verwendet, wenn eine Empfehlungsvergabe wertvoll erscheint, aber die verfügbare

		Literatur keine höhere Gruppierung zulässt. Der Gruppenkonsens gründet sich auf klinische Erfahrung oder Wissen, das nicht den weiter oben aufgeführten Kriterien entspricht.
Empfehlungsgrade		
A	↑↑	Starke Empfehlung
B	↑	Empfehlung
C	↔	Empfehlung offen
Schweregrad Einteilung der stabilen COPD (Nach GOLD)		
0 (Risikogruppe)	<ul style="list-style-type: none"> • normale Spirometrie; • chronische Symptome (Husten, Auswurf). 	
I (leichtgradig)	<ul style="list-style-type: none"> • FEV1 ≥ 80 % Soll; • FEV1/VK < 70 %; • mit oder ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe – evtl. bei starker körperlicher Belastung). 	
II (mittelgradig)	<ul style="list-style-type: none"> • 50 % ≤ FEV1 < 80 % Soll; • FEV1/VK < 70 %; • mit oder ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe). 	
III (schwer)	<ul style="list-style-type: none"> • 30 % ≤ FEV1 < 50 % Soll; • FEV1/VK < 70 %; • mit oder ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe). 	
IV (sehr schwer)	<ul style="list-style-type: none"> • FEV1 < 30 % Soll oder FEV1 < 50 % Soll mit chronischer respiratorischer Insuffizienz; 	

• FEV1/VK < 70 %.

Medikamentöse Therapie

Bronchodilatoren

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

2.) Kortikosteroide

- Inhalative Corticosteroide (ICS) sollten bei Patienten verordnet werden, deren FEV1 < 50 % Soll beträgt und die mehr als zwei Exazerbationen pro Jahr haben, welche Antibiotika- und/oder orale Corticosteroid-Therapie erfordern. ↑
- Die Indikationsstellung sollte im Verlauf regelmäßig überprüft werden. ↑
- Behandlungsziele sind eine Verringerung der Exazerbationsrate und eine Verlangsamung der Verschlechterung des Gesundheitszustandes, die sich nicht unbedingt in den Lungenfunktionsdaten abbildet. ↑
- Eine Langzeit-Therapie mit oralen Kortikosteroiden wird nicht empfohlen. ↑↑

3.) Mukopharmaka

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

4.) Antitussiva

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

Therapie der stabilen COPD – Stufenplan

Stufe IV: FEV1 < 30 % Soll oder respiratorische Insuffizienz

Risikofaktoren

Raschwirksame inhalative

	<table border="1"> <tr> <td>vermeiden*, Schutzimpfungen**, rehabilitative Maßnahmen****</td> <td>Bronchodilatoren*** bei Bedarf; ein oder mehrere langwirksame inhalative Bronchodilatoren*** als Dauertherapie (einzeln oder in Kombination); ICS (bei wiederholten Exazerbationen, Therapieeffekt vorausgesetzt); ergänzende Maßnahmen (Langzeit-Sauerstoff-Therapie, chirurgische Therapie) / erwagen.</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Stufe III: 30 % ≤ FEV1 < 50% Soll</td> </tr> <tr> <td>Risikofaktoren vermeiden*, Schutzimpfungen**, rehabilitative Maßnahmen****</td> <td>Raschwirksame inhalative Bronchodilatoren*** bei Bedarf; ein oder mehrere langwirksame inhalative Bronchodilatoren*** als Dauertherapie (einzeln oder in Kombination); ICS (bei wiederholten Exazerbationen, Therapieeffekt vorausgesetzt).</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Stufe II: < 50 % ≤ FEV1 < 80% Soll</td> </tr> <tr> <td>Risikofaktoren vermeiden*, Schutzimpfungen**, rehabilitative Maßnahmen****</td> <td>Raschwirksame inhalative Bronchodilatoren*** bei Bedarf; ein oder mehrere langwirksame inhalative Bronchodilatoren*** als Dauertherapie (einzeln oder in Kombination).</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Stufe I: FEV1 ≥ 80% Soll; FEV 1/VK < 70 %</td> </tr> <tr> <td>Risikofaktoren vermeiden*, Schutzimpfungen**</td> <td>Raschwirksame inhalative Bronchodilatoren* bei Bedarf.</td> </tr> <tr> <td colspan="2"> <p><i>*Vermeidung inhalativer Schadstoffexposition (insbesondere Tabakrauch).</i></p> <p><i>** Impfungen gegen Influenza und Pneumokokken</i></p> <p><i>*** Beta-2-Sympathomimetika und/oder Anticholinergika; Medikament der dritten Wahl ist Theophyllin</i></p> <p><i>**** Ambulante oder stationäre Rehabilitation und/oder nichtmedikamentöse Maßnahmen wie körperliches Training, Atemphysiotherapie und Patientenschulung.</i></p> </td> </tr> </table>	vermeiden*, Schutzimpfungen**, rehabilitative Maßnahmen****	Bronchodilatoren*** bei Bedarf; ein oder mehrere langwirksame inhalative Bronchodilatoren*** als Dauertherapie (einzeln oder in Kombination); ICS (bei wiederholten Exazerbationen, Therapieeffekt vorausgesetzt); ergänzende Maßnahmen (Langzeit-Sauerstoff-Therapie, chirurgische Therapie) / erwagen.	Stufe III: 30 % ≤ FEV1 < 50% Soll		Risikofaktoren vermeiden*, Schutzimpfungen**, rehabilitative Maßnahmen****	Raschwirksame inhalative Bronchodilatoren*** bei Bedarf; ein oder mehrere langwirksame inhalative Bronchodilatoren*** als Dauertherapie (einzeln oder in Kombination); ICS (bei wiederholten Exazerbationen, Therapieeffekt vorausgesetzt).	Stufe II: < 50 % ≤ FEV1 < 80% Soll		Risikofaktoren vermeiden*, Schutzimpfungen**, rehabilitative Maßnahmen****	Raschwirksame inhalative Bronchodilatoren*** bei Bedarf; ein oder mehrere langwirksame inhalative Bronchodilatoren*** als Dauertherapie (einzeln oder in Kombination).	Stufe I: FEV1 ≥ 80% Soll; FEV 1/VK < 70 %		Risikofaktoren vermeiden*, Schutzimpfungen**	Raschwirksame inhalative Bronchodilatoren* bei Bedarf.	<p><i>*Vermeidung inhalativer Schadstoffexposition (insbesondere Tabakrauch).</i></p> <p><i>** Impfungen gegen Influenza und Pneumokokken</i></p> <p><i>*** Beta-2-Sympathomimetika und/oder Anticholinergika; Medikament der dritten Wahl ist Theophyllin</i></p> <p><i>**** Ambulante oder stationäre Rehabilitation und/oder nichtmedikamentöse Maßnahmen wie körperliches Training, Atemphysiotherapie und Patientenschulung.</i></p>	
vermeiden*, Schutzimpfungen**, rehabilitative Maßnahmen****	Bronchodilatoren*** bei Bedarf; ein oder mehrere langwirksame inhalative Bronchodilatoren*** als Dauertherapie (einzeln oder in Kombination); ICS (bei wiederholten Exazerbationen, Therapieeffekt vorausgesetzt); ergänzende Maßnahmen (Langzeit-Sauerstoff-Therapie, chirurgische Therapie) / erwagen.																
Stufe III: 30 % ≤ FEV1 < 50% Soll																	
Risikofaktoren vermeiden*, Schutzimpfungen**, rehabilitative Maßnahmen****	Raschwirksame inhalative Bronchodilatoren*** bei Bedarf; ein oder mehrere langwirksame inhalative Bronchodilatoren*** als Dauertherapie (einzeln oder in Kombination); ICS (bei wiederholten Exazerbationen, Therapieeffekt vorausgesetzt).																
Stufe II: < 50 % ≤ FEV1 < 80% Soll																	
Risikofaktoren vermeiden*, Schutzimpfungen**, rehabilitative Maßnahmen****	Raschwirksame inhalative Bronchodilatoren*** bei Bedarf; ein oder mehrere langwirksame inhalative Bronchodilatoren*** als Dauertherapie (einzeln oder in Kombination).																
Stufe I: FEV1 ≥ 80% Soll; FEV 1/VK < 70 %																	
Risikofaktoren vermeiden*, Schutzimpfungen**	Raschwirksame inhalative Bronchodilatoren* bei Bedarf.																
<p><i>*Vermeidung inhalativer Schadstoffexposition (insbesondere Tabakrauch).</i></p> <p><i>** Impfungen gegen Influenza und Pneumokokken</i></p> <p><i>*** Beta-2-Sympathomimetika und/oder Anticholinergika; Medikament der dritten Wahl ist Theophyllin</i></p> <p><i>**** Ambulante oder stationäre Rehabilitation und/oder nichtmedikamentöse Maßnahmen wie körperliches Training, Atemphysiotherapie und Patientenschulung.</i></p>																	
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2010 [27] National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care	<p>Systematische Literaturrecherche; Suchzeitraum bis Aug. 2009 (Update zu der Version aus 2004) Level of Evidence nach der GRADE Systematik.</p> <p>Recommendations <u>Inhaled therapy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Short-acting bronchodilators, as necessary, should be the initial empirical treatment for the relief of breathlessness and exercise limitation (GRADE B). • Oral corticosteroid reversibility tests do not predict response to inhaled corticosteroid therapy and should not be used to identify which patients should be prescribed inhaled corticosteroids (GRADE A). • Be aware of the potential risk of developing side effects (including non-fatal pneumonia) in people with COPD treated with inhaled corticosteroids and be prepared to discuss with 																

patients (GRADE A).

- Offer once-daily long-acting muscarinic antagonist (LAMA) in preference to four-times-daily short-acting muscarinic antagonist (SAMA) to people with stable COPD who remain breathless or have exacerbations despite using short-acting bronchodilators as required, and in whom a decision has been made to commence regular maintenance bronchodilator therapy with a muscarinic antagonist.
- In people with stable COPD who remain breathless or have exacerbations despite using short-acting bronchodilators as required, offer the following as maintenance therapy:
 - if FEV1 \geq 50% predicted: either long-acting beta2 agonist (LABA) or LAMA
 - if FEV1 $<$ 50% predicted: either LABA with an inhaled corticosteroid (ICS) in a combination inhaler, or LAMA.
- In people with stable COPD and an FEV1 \geq 50% who remain breathless or have exacerbations despite maintenance therapy with a LABA:
 - consider LABA+ICS in a combination inhaler.
 - consider LAMA in addition to LABA where ICS is declined or not tolerated.
- Offer LAMA in addition to LABA+ICS to people with COPD who remain breathless or have exacerbations despite taking LABA+ICS, irrespective of their FEV1.
- Consider LABA+ICS in a combination inhaler in addition to LAMA for people with stable COPD who remain breathless or have exacerbations despite maintenance therapy with LAMA irrespective of their FEV1.

Oral Therapy:

- Oral corticosteroids:
 - Maintenance use of oral corticosteroid therapy in COPD is not normally recommended. Some patients with advanced COPD may require maintenance oral corticosteroids when these cannot be withdrawn following an exacerbation. In these cases, the dose of oral corticosteroids should be kept as low as possible (GRADE D).
 - Patients treated with long-term oral corticosteroid therapy should be monitored for the development of osteoporosis and given appropriate prophylaxis. Patients over the age of 65 should be started on prophylactic treatment, without monitoring (GRADE D).
- Oral theophylline:

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Theophylline should only be used after a trial of short-acting bronchodilators and long-acting bronchodilators, or in patients who are unable to use inhaled therapy, as there is a need to monitor plasma levels and interactions (GRADE D) • Oral mucolytics: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mucolytic drug therapy should be considered in patients with a chronic cough productive of sputum (GRADE B). ○ Mucolytic therapy should be continued if there is symptomatic improvement (for example, reduction in frequency of cough and sputum production) (GRADE D). ○ Do not routinely use mucolytic drugs to prevent exacerbations in people with stable COPD. • Oral anti-oxidant therapy: <ul style="list-style-type: none"> ○ Treatment with alpha-tocopherol and beta-carotene supplements, alone or in combination, is not recommended (GRADE A). • Anti-tussive therapy: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anti-tussive therapy should not be used in the management of stable COPD (GRADE D). • Combined oral and inhaled therapy: <p>If patients remain symptomatic on monotherapy, their treatment should be intensified by combining therapies from different drug classes. Effective combinations include: beta2 agonist and theophylline; anticholinergic and theophylline (GRADE A)</p> 																
<p>Institute for clinical systems improvement (ICSI), 2011 [17] “Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)”</p>	<p>Systematische Literaturrecherche (bis 2010) Weitere Informationen zu dem methodischen Vorgehen finden sich auf den Internetseiten der ICSI.</p> <p>Pharmacologic Management:</p> <table border="1" data-bbox="592 1565 1465 2022"> <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>< 0.7</td> <td>Short-acting bronchodilators as needed</td> </tr> <tr> <td>Moderate</td> <td>50-79%</td> <td>< 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>< 0.7</td> <td>Daily long-acting bronchodilators as above plus inhaled corticosteroids to reduce exacerbations. Oral steroid bursts for exacerbations.</td> </tr> </tbody> </table>	COPD Severity	FEV1% Predicted	FEV1/FVC	Therapy	Mild	≥ 80%	< 0.7	Short-acting bronchodilators as needed	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.
COPD Severity	FEV1% Predicted	FEV1/FVC	Therapy														
Mild	≥ 80%	< 0.7	Short-acting bronchodilators as needed														
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 frequent exacerbations.
	Very severe	<30% or <50% plus chronic respiratory failure	< 0.7
			Combination therapy as above. Oral steroids as needed. Oxygen supplementation.
<p>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2013 [12]</p> <p>“Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (revised Feb. 2013)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Systematische Literaturrecherche (Suchzeitraum bis Dez. 2012, Update zu älteren Version); im Anschluss ein Konsensus-Findungs-Prozess der beteiligten Mitglieder der Initiative • Weitere umfangreiche Information/Unterlagen finden sich auf der Webseite von GOLD. • Level of Evidence (A-D) 	<p>Management of COPD – Pharmacological Options:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beta2-agonists <ul style="list-style-type: none"> ○ Regular and as needed use of short-acting beta-agonists improve FEV1 and symptoms (Evidence B). Formoterol and salmeterol significantly improve FEV1 and lung volumes, dyspnea, health-related quality of life and exacerbation rate (Evidence A), but have no effect on mortality and rate of decline of lung function. Salmeterol reduces the rate of hospitalization (Evidence B). ○ The bronchodilator effect is significantly greater than that of formoterol and salmeterol, and similar to tiotropium (Evidence A). Indacaterol has significant effects on breathlessness, health status and exacerbation rate (Evidence B). • Anticholinergics <ul style="list-style-type: none"> ○ Tiotropium reduces exacerbations and related hospitalizations, improves symptoms and health status (Evidence A), and improves the effectiveness of pulmonary rehabilitation (Evidence B). • Methylxanthines <ul style="list-style-type: none"> ○ Theophylline is less effective and less well tolerated than inhaled long-acting bronchodilators and is not recommended if those drugs are available and affordable. However, there is evidence for a modest bronchodilator effect compared with placebo in stable COPD (Evidence A). • Combination Bronchodilator Therapy <ul style="list-style-type: none"> ○ Short-term combination therapy using formoterol and tiotropium has been shown to have a bigger impact on FEV1 than the single components (Evidence B). Combinations of short-acting beta2-agonists and anticholinergics are also superior compared to either medication alone in improving 	

FEV1 and symptoms (Evidence B).

- Inhaled Corticosteroids
 - Regular treatment with inhaled corticosteroids improves symptoms, lung function, and quality of life, and reduces the frequency of exacerbations in COPD patients with an FEV1 < 60% predicted (Evidence A). Withdrawal from treatment with inhaled corticosteroids may lead to exacerbations in some patients. Regular treatment with inhaled corticosteroids does not modify the long-term decline of FEV1 nor mortality in patients with COPD (Evidence A).
- Combination Inhaled Corticosteroid/Bronchodilator Therapy.
- An inhaled corticosteroid combined with a longacting beta2-agonist is more effective than the individual components in improving lung function and health status and reducing exacerbations in patients with moderate (Evidence B) to very severe COPD (Evidence A).
 - Combination therapy is associated with an increased risk of pneumonia, but no other significant side effect (Evidence A).
- Phosphodiesterase-4 Inhibitors
 - Roflumilast reduces moderate and severe exacerbations treated with corticosteroids by 15-20% in patients with chronic bronchitis, severe to very severe COPD, and a history of exacerbations (Evidence A). The effects on lung function are also seen when roflumilast is added to long-acting bronchodilators (Evidence A).

TREATMENT OF STABLE COPD

- Bronchodilators – Recommendations
 - For both beta2-agonists and anticholinergics, long-acting formulations are preferred over short-acting formulations (Evidence A).
 - The combined use of short- or long-acting beta-2-agonists and anticholinergics may be considered if symptoms are not improved with single agents (Evidence B).
 - Based on efficacy and side effects inhaled bronchodilators are preferred over oral bronchodilators (Evidence A).
 - Based on evidence of relatively low efficacy and more side effects, treatment with theophylline is not recommended unless other long-term treatment bronchodilators are unavailable or unaffordable (Evidence B).
- Corticosteroids and Phosphodiesterase-4 Inhibitors – Recommendations
 - There is no evidence to recommend a short-term therapeutic

trial with oral corticosteroids in patients with COPD to identify those who will respond to inhaled corticosteroids or other medications.

- 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).
- Long-term monotherapy with oral corticosteroids is not recommended in COPD (Evidence A).
- Long-term monotherapy with inhaled corticosteroids is not recommended in COPD because it is less effective than the combination of inhaled corticosteroids with longacting beta2-agonists (Evidence A).
- Long-term treatment containing inhaled corticosteroids should not be prescribed outside their indications, due to the risk of pneumonia and the possibility of an increased risk of fractures following long-term exposure.
- The phosphodiesterase-4 inhibitor, 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 longacting bronchodilators (Evidence B).

<i>Group A</i>	Patients have few symptoms and a low risk of exacerbations. Specific evidence for the effectiveness of pharmacologic treatments is not available for patients with FEV1 > 80% predicted (GOLD 1). However, for all Group A patients a short-acting bronchodilator is recommended as first choice based on its effect on lung function and breathlessness. An alternative choice is a combination of short-acting bronchodilators or the introduction of a longacting bronchodilator. The evidence for this step-up is weak; few studies of the combination exist and most trials of therapy with long-acting bronchodilators have been performed in patients with more severe airflow limitation.
<i>Group B</i>	<i>Patients</i> have more significant symptoms but still a low risk of exacerbations. Long-acting bronchodilafors are superior to short-acting bronchodilators (taken as needed, or pm) and are therefore recommended. There is no evidence to recommend one class of long-acting Bronchodilators over another for initial treatment. In the individual patient, the choice should depend on the patient's perception of symptom relief. For patients with severe breathlessness, the alternative choice is a combination of long-acting bronchodilators. Only short-term studies of this treatment option have been reported and patients on a combination of long-acting bronchodilators should be carefully followed and their treatment effect evaluated. Other possible treatments include short-acting bronchodilators and theophylline, the latter of which can be used if inhaled bronchodilators are unavailable or unaffordable.
<i>Group C</i>	<i>Patients</i> have few symptoms but a high risk of

	<p>exacerbations. As first choice a fixed combination of inhaled corticosteroid/long-acting beta2-agonist or a longacting anticholinergic is recommended. Unfortunately, there is only one study directly comparing these treatments, which makes differentiation difficult. As an alternative choice a combination of two long-acting bronchodilators or the combination of inhaled corticosteroid/ long-acting anticholinergic can be used. Both long-acting anticholinergic and long-acting beta2-agonist reduce the risk of exacerbations, and although good long-term studies are lacking, this principle of combination treatment seems sound (although in many countries expensive).</p> <p>The recommendation for a combination of inhaled corticosteroid/long-acting anticholinergic is not evidencebased, but this lack of evidence seems to be the result of lack of interest from the pharmaceutical industry rather than doubts about the rationale. A phosphodiesterase-4 inhibitor used in combination with at least one long-acting bronchodilator could be considered if the patient has chronic bronchitis. Other possible treatments include shortacting bronchodilators and theophylline if long-acting inhaled bronchodilators are unavailable or unaffordable.</p>
	<p><i>Group D</i> Patients have many symptoms and a high risk of exacerbations. The first choice of therapy is inhaled Corticosteroid, long-acting beta2-agonist or long-acting anticholinergic, with some evidence for triple therapy. (Evidence B) As an alternative choice a combination of all three classes of drugs (inhaled corticosteroid/ long-acting beta2-agonist/long-acting anticholinergic) is recommended, although there are conflicting findings concerning this treatment; support for it mainly comes from short-term studies. It is also possible to add a phosphodiesterase-4 inhibitor to the treatment chosen as first choice, provided the patient has chronic bronchitis.</p> <p>A phosphodiesterase-4 inhibitor is effective when added to a long-acting bronchodilator, whereas evidence of its benefit when added to inhaled corticosteroid comes from less valid secondary analyses. Other possible treatments include short-acting bronchodilators, and theophylline or carbocysteine can be used if long-acting inhaled bronchodilators are unavailable or unaffordable.</p>

Initial Pharmacologic Management of COPD*			
Patient Group	Recommended First Choice	Alternative Choice	Other Possible Treatments**
A	SAMA or SABA	LAMA or LABA or SABA + SAMA	Theophylline
B	LAMA or LABA	LAMA and LABA	SABA and/or SAMA Theophylline

C	ICS + LABA or LAMA	LAMA and LABA or LAMA and Phospho-diesterase-4 Inhibitor or LABA and Phospho-diesterase-4 Inhibitor	SABA and/or SAMA Theophylline
D	ICS + LABA and/or LAMA	ICS + LABA and LAMA or ICS + LABA and Phospho-diesterase-4 Inhibitor or LAMA and LABA or LAMA and Phospho-diesterase-4 Inhibitor	Carbocysteine SABA and/or SAMA Theophylline
<p>* Medications in each box are mentioned in alphabetical order, and therefore not necessarily in order of preference</p> <p>** Medications in this column can be used alone or in combination with other options in the Recommended first Choice and Alternative Choice columns.</p>			

<p>Qaseem, 2011 [31]</p> <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”</p>	<p>Systematische Literaturrecherche (Suchzeitraum 2007-2009 als Update zu der Leitlinie aus 2007)</p> <p>This guideline is an official statement of the American College of Physicians (ACP), American College of Chest Physicians (ACCP), American Thoracic Society (ATS), and European Respiratory Society (ERS).</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th colspan="3">The ACP' Guideline Grading System (Adopted from the classification developed by GRADE)</th> </tr> <tr> <th>Quality of Evidence</th> <th colspan="2">Strength of Recommendation</th> </tr> <tr> <td></td> <td>Benefits Clearly outweigh Risks and Burden or Risk and Burden Clearly Outweigh Benefits</td> <td>Benefits Finely Balanced With Risks and Burden</td> </tr> <tr> <td>High</td> <td rowspan="3" style="text-align: center; vertical-align: middle;">strong</td> <td rowspan="3" style="text-align: center; vertical-align: middle;">weak</td> </tr> <tr> <td>Moderate</td> </tr> <tr> <td>Low</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Insufficient evidence to determine net benefits or risks</td> </tr> </table> <p>Recommendations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). • For stable COPD patients with respiratory symptoms and FEV1 < 60% predicted, ACP, ACCP, ATS, and ERS recommend treatment with inhaled bronchodilators (Grade: strong recommendation, moderate-quality evidence). 	The ACP' Guideline Grading System (Adopted from the classification developed by GRADE)			Quality of Evidence	Strength of Recommendation			Benefits Clearly outweigh Risks and Burden or Risk and Burden Clearly Outweigh Benefits	Benefits Finely Balanced With Risks and Burden	High	strong	weak	Moderate	Low	Insufficient evidence to determine net benefits or risks		
The ACP' Guideline Grading System (Adopted from the classification developed by GRADE)																		
Quality of Evidence	Strength of Recommendation																	
	Benefits Clearly outweigh Risks and Burden or Risk and Burden Clearly Outweigh Benefits	Benefits Finely Balanced With Risks and Burden																
High	strong	weak																
Moderate																		
Low																		
Insufficient evidence to determine net benefits or risks																		

	<ul style="list-style-type: none">• ACP, ACCP, ATS, and ERS recommend that clinicians prescribe monotherapy using either long-acting inhaled anticholinergics or long-acting inhaled β-agonists for symptomatic patients with COPD and FEV1 < 60% predicted. (Grade: strong recommendation, moderate-quality evidence). Clinicians should base the choice of specific monotherapy on patient preference, cost, and adverse effect profile.• ACP, ACCP, ATS, and ERS suggest that clinicians may administer combination inhaled therapies (long-acting inhaled anticholinergics, long-acting inhaled β-agonists, or inhaled corticosteroids) for symptomatic patients with stable COPD and FEV1 <60% predicted (Grade: weak recommendation, moderate-quality evidence).• ACP, ACCP, ATS, and ERS recommend that clinicians should prescribe pulmonary rehabilitation for symptomatic patients with an FEV1 <50% predicted (Grade: strong recommendation, moderate-quality evidence). Clinicians may consider pulmonary rehabilitation for symptomatic or exercise-limited patients with an FEV1 < 50% predicted. (Grade: weak recommendation, moderate-quality evidence).• ACP, ACCP, ATS, and ERS recommend that clinicians should prescribe continuous oxygen therapy in patients with COPD who have severe resting hypoxemia (PaO₂ <55 mm Hg or SpO₂ <88%) (Grade: strong recommendation, moderate-quality evidence).
--	--

Ergänzende Dokumente zu möglichen Komparatoren

<p>G-BA, 2009 [10]</p> <p>Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme (DMP) 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)</p>	<p>Medikamentöse Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bedarfstherapie <ul style="list-style-type: none"> ○ kurz wirksame Beta-2-Sympathomimetika (Fenoterol, Salbutamol, Terbutalin), ○ kurz wirksame Anticholinergika (Ipratropiumbromid), ○ Kombination von kurz wirksamen Beta-2-Sympathomimetika und Anticholinergika. • In begründeten Fällen <ul style="list-style-type: none"> ○ Theophyllin (Darreichungsform mit rascher Wirkstofffreisetzung), ○ bei Schleimretention können erwogen werden: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhalation von Salzlösungen, ▪ mukoaktive Substanzen. • Dauertherapie (Falls erforderlich): <ul style="list-style-type: none"> ○ lang wirksames Anticholinergikum (Tiotropiumbromid), ○ lang wirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol). • In begründeten Einzelfällen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Theophyllin (Darreichungsform mit verzögerter Wirkstofffreisetzung), ○ Inhalative Glukokortikosteroide (bei mittelschwerer und schwerer COPD, insbesondere wenn außerdem Zeichen eines Asthma bronchiale bestehen), ○ systemische Glukokortikosteroide. • Bei gehäuft auftretenden Exazerbationen können mukoaktive Substanzen (Acetylcystein, Ambroxol, Carbocistein) erwogen werden.
<p>IQWiG, 2008 [15]</p> <p>Systematische Leitlinienrecherche und-bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das</p>	<p>Methode: 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>Ergebnis: Die Empfehlungen der eingeschlossenen Leitlinien sind im Vergleich zu denen des DMP COPD überwiegend ausführlicher und detaillierter. Dennoch stimmt der Kern der Empfehlungen der Leitlinien mit den Vorgaben des DMP COPD überein. Es konnten</p>

<p>DMP Asthma / COPD (Abschlussbericht V06-04)</p>	<p>keine neuen Aspekte identifiziert werden, die eine zwingend notwendige Veränderung des DMP COPD implizieren. Empfehlungen: Siehe oben (G-BA; 11. RSA-ÄndV 2004 & DMP Chronische obstruktive Atemwegserkrankungen)</p>
<p>IQWiG, 2012 [14] Tiotropiumbromid bei COPD (Abschlussbericht A05-18)</p>	<p>„Tiotropium vs. Placebo Es gibt einen Beleg für einen Nutzen von Tiotropium für den Zeitraum von bis zu einem Jahr hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen. Für Patienten mit mittlerem und schwerem COPD-Schweregrad (GOLD II und III) ergibt sich dieser Beleg auch über diesen Zeitraum hinaus. Es gibt einen Beleg für einen Nutzen von Tiotropium für den Zeitraum von bis zu einem Jahr hinsichtlich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen. Für Patienten mit mittlerem COPD-Schweregrad (GOLD II) ergibt sich dieser Beleg auch über diesen Zeitraum hinaus. Darüber hinaus ergibt sich ein Hinweis darauf, dass dieser Nutzen bei Frauen auch über diesen Zeitraum hinaus besteht. Es gibt einen Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich des Teilbereichs körperliche Gesundheit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und für den Zeitraum von bis zu einem Jahr einen Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der gesamten gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Es gibt einen Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium bei COPD-Symptomen. Aus einer Langzeitstudie, in der Tiotropium mit dem HandiHaler angewendet wurde, ergibt sich hinsichtlich der Gesamtmortalität ein Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium bei Patienten, die das Rauchen eingestellt haben. Hinsichtlich der Fähigkeit zur Ausübung alltagspraktischer Aktivitäten ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Tiotropium. In den Bereichen körperliche Belastbarkeit, COPD-assoziierte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, COPD-bedingte Letalität und unerwünschte Arzneimittelwirkungen gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Tiotropium.</p> <p>Zur Bewertung des Nutzens von Tiotropium standen Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten zur Verfügung und – mit Ausnahme der beiden Endpunkte COPD-Symptome sowie COPD-assoziierte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität – zusätzlich 2 Langzeitstudien mit einer Dauer von 2 und 4 Jahren.</p> <p>Tiotropium / LABA vs. LABA Es gibt keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Tiotropium, wenn es zusätzlich zu einer Behandlung mit LABA gegeben wird.</p> <p>Tiotropium / Salmeterol / Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason Es gibt keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Tiotropium, wenn es zusätzlich zu einer Behandlung mit einer Kombination aus Salmeterol und Fluticason gegeben wird.</p>

	<p>Zusatznutzen von Tiotropium</p> <p>Tiotropium vs. LABA Es gibt einen Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber der Wirkstoffklasse LABA hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen und der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen. Es gibt einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium im Vergleich zu dem LABA Indacaterol (Dosierung 300 µg) bei COPD-Symptomen. Es gibt einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium im Vergleich zu dem LABA Indacaterol hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>Tiotropium vs. Ipratropium Es gibt einen Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen. Es gibt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium bei COPD-Symptomen. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Tiotropium standen Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten zur Verfügung.</p> <p>Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen oder geringeren Schaden von Tiotropium gegenüber der Kombination aus Salmeterol und Fluticason.“</p>
<p>G-BA 2013 [11]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Aclidiniumbromid</p>	<p>„Zugelassenes Anwendungsgebiet (Stand: 20.Juli 2012) „Bretaris Genuair / Eklira Genuair wird als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet, um deren Symptome zu lindern.“</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>a) Patienten ab Therapiestufe II langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) Das Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD, Version 1.9, Januar 2012 ist zu berücksichtigen.</p> <p>b) Patienten ab Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) und zusätzlich inhalative Corticosteroide Das Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD, Version 1.9, Januar 2012 ist zu berücksichtigen.“</p>
<p>IQWiG, 2012 [16]</p> <p>Aclidiniumbromid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A12-13). Köln (Ger): Institut</p>	<p>Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt: „Das Stufenschema der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie COPD ist zu berücksichtigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ab Stufe II langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und / oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid),

<p>für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2012; IQWiG-Berichte - Nr. 148</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ab Stufe III / IV mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr sollten zusätzlich inhalative Corticosteroide eingesetzt werden.“ <p>Der pU wählt aus den vorgenannten Wirkstoffen Tiotropiumbromid (im Folgenden kurz als Tiotropium bezeichnet) als zweckmäßige Vergleichstherapie aus und konkretisiert, das oben genannte Stufenschema insofern zu berücksichtigen, als dass für Patienten mit einem COPD-Schweregrad von Stufe III oder IV mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr Tiotropium plus inhalative Corticosteroide die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Die Vorgehensweise des pU hinsichtlich der Auswahl der zweck-mäßigen Vergleichstherapie ist angemessen.“</p>
---	---

**Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:
Cochrane Library am 28.04.2013**

#	Suchfrage	Treffer
1	MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees	1917
2	(chronic NEXT obstructive NEXT pulmonary NEXT disease):ti,ab,kw or (COPD):ti,ab,kw	7067
3	(#1 OR #2)	7262
4	(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	7116
5	(#3 OR #4)	13698
6	#5 from 2012 to 2013	566

Cochrane Reviews [48] | Other Reviews [11] | Clinical Trials [484] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [16] | Economic Evaluations [6] | Cochrane Groups [xx]
→ importiert: 49 Cochrane Reviews, 8 Other Reviews, 15 Technology Assessments

SR, HTAs in PubMed am 29.04.2013

#	Suchfrage	Treffer
1	"Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/drug therapy"[Majr]	3004
2	(#1) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])	284
3	(((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))	146549
4	(#1) AND #3	166
5	(#2) OR #4	324
6	("chronic obstructive pulmonary disease"[Title/Abstract] OR copd[Title/Abstract] OR (chronic[Title/Abstract] AND obstructive[Title/Abstract] AND pulmonary[Title/Abstract] disease[Title/Abstract])	33424
7	(((((drug[Title/Abstract] OR (drug therap*[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract] OR therapies[Title/Abstract] OR treat[Title/Abstract] OR treatment*[Title/Abstract]	3596741
8	(#6) AND #7	11467

9	(#8) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])	702
10	(#8) AND #3	485
11	(#9) OR #10	860
12	(#5) OR #11	933
13	(#12) AND ("2012/01/01"[PDAT] : "2013/04/29"[PDAT])	161

→ nach Dublettenkontrolle importiert: 130 von 161 Treffer

Leitlinien in PubMed am 29.04.2013

#	Suchfrage	Treffer
1	"Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/drug therapy"[Majr]	3004
14	(#1) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp])	13
15	(#1) AND guideline*[Title]	50
16	(#14) OR #15	58
6	("chronic obstructive pulmonary disease"[Title/Abstract] OR copd[Title/Abstract] OR (chronic[Title/Abstract] AND obstructive[Title/Abstract] AND pulmonary[Title/Abstract] disease[Title/Abstract])	33424
7	(((((drug[Title/Abstract] OR (drug therap*)[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract]	3596741
8	(#6) AND #7	11467
17	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp])	58
18	(#8) AND guideline*[Title]	162
19	(#17) OR #18	187
20	(#16) OR #19	215
21	(#20) AND ("2012/01/01"[PDAT] : "2013/04/29"[PDAT])	28

→ nach Dublettenkontrolle importiert: 27 von 28 Treffer

Literatur:

1. 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. Assess uptodate: 2009. Cochrane Database Syst Rev 2006; (2): CD001387.
2. 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.
3. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie COPD - Langfassung. Version 11. 2006, zuletzt geändert: Februar 2013. <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl-copd-lang-11.pdf>, Zugriff am 02.05.2013.
4. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Tiotropium compared with ipratropium for patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a review of the clinical effectiveness. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2012; (1):
5. Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; (9): CD009157.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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;
10. 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 (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss, 2009
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Acclidiniumbromid. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013; (BAnz AT 02.05.2013 B1): http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1674/2013-03-21_AM-RL-XII_Aclidiniumbromid_BAnz.pdf, Zugriff am 06.05.2013.
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary diseases, (Update 2013). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf, Zugriff am 06.05.2013.
13. 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.

14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tiotropiumbromid bei COPD (Abschlussbericht A05-18). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2012; -IQWiG-Berichte - Nr.137.https://www.iqwig.de/download/A05-18_Abschlussbericht_Tiotropiumbromid-bei-COPD.pdf, Zugriff am 26.04.2013.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Asthma / COPD. Abschlussbericht. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2008; Auftrag V06-4. Version 1.0.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Acridiniumbromid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A12-13). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2012; IQWiG-Berichte - Nr. 148.https://www.iqwig.de/download/A12-13_Aclidiniumbromid_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf, Zugriff am 06.05.2013.
17. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Eighth edition: March 2011. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) http://www.icsi.org/guidelines_and_more/gl_os_prot/respiratory/, Zugriff am 09.08.2011.
18. Jiang FM, Liang ZA, Zheng QL, Wang RC, Luo J, Li CT. Safety and Efficacy of 12-Week or Longer Indacaterol Treatment in Moderate-to-Severe COPD Patients: A Systematic Review. *Lung* 2013; 191 (2): 135-46.
19. Kaplan A. Effect of tiotropium on quality of life in COPD: a systematic review. *Prim Care Respir J* 2010; 19 (4): 315-25.
20. 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.
21. Karner C, Cates CJ. The effect of adding inhaled corticosteroids to tiotropium and long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; (9): CD009039.
22. Karner C, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (4): CD008989.
23. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (7): CD009285.
24. 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.
25. 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.
26. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta 2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (9): CD006829.
27. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2010; - Clinical guideline; no.101.<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13029/49425/49425.pdf>, Zugriff am 26.04.2013.
28. Oba Y, Lone NA. Efficacy and safety of roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2013; 7 (1): 13-24.
29. Poole P, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Stand: 2010. Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (2): CD001287.
30. 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.

31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Rodrigo GJ, Neffen H. Comparison of indacaterol with tiotropium or TWICE-DAILY LONG-ACTING BETA-AGONISTS FOR STABLE COPD: A SYSTEMATIC REVIEW. *Chest* 2012;
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Yang IA, Clarke MS, Sim Esther HA, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (7): CD002991.
47. 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.