

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2015-08-15-D-175 Tiotropium/Olodaterol

Stand: November 2014

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

Tiotropium/Olodaterol 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

- Aclidiniumbromid/Formoterol (Beschluss nach § 35a SGB V vom 16.07.2015)

- Umeclidinium/Vilanterol (Beschluss nach § 35a SGB V vom 08.01.2015)

- Olodaterol (Beschluss nach § 35a SGB V vom 17.07.2014)

- Indacaterol/Glycopyrronium (Beschluss nach § 35a SGB V vom 08.05.2014)

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

Tiotropium/Olodaterol zur Behandlung der COPD

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

- Fluticason furoat/Vilanterol (Beschluss nach § 35a SGB V vom 20.03.2014)
- Aclidiniumbromid (Beschluss nach § 35a SGB V vom 21.03.2013)
- Tiotropiumbromid (IQWiG Abschlussbericht A05-18 vom 26.06.2012)
- DMP COPD 2009

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tiotropium/Olodaterol	Gepantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Bronchialerweiternde Erhaltungstherapie bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)
SABA: Selektive Beta-2-Adrenozeptor-Agonisten, kurzwirksame	
Fenoterol R03AC04 Berotec®	Symptomatische Behandlung von Asthma bronchiale allergischer und nicht allergischer 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® Februar 2014)
Salbutamol R03AC02 generisch	Symptomatische Behandlung von Erkrankungen mit reversibler Obstruktion der Atemwege wie z. B. Asthma bronchiale oder chronisch obstruktive bronchiale Erkrankung (COPD) mit reversibler Komponente. Verhütung von durch Anstrengung oder Allergenkontakt verursachte Asthmaanfälle. Hinweis: Eine längerfristige Behandlung soll symptomorientiert und nur in Verbindung mit einer entzündungshemmenden Dauertherapie erfolgen. (Salbulair®, September 2012)
Terbutalin R03AC03	Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z. B. Asthma bronchiale, chronische Bronchitis und Blählunge (Lungenemphysem). (Aerodur®, Juni 2013)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
generisch	
LABA: Selektive Beta-2-Adrenozeptor-Agonisten, langwirksame	
Bambuterol 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®, Juni 2014)
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®, März 2014)
Formoterol R03AC13 generisch	Prophylaxe und Behandlung der Bronchokonstriktion bei Patienten mit reversibler oder irreversibler COPD einschließlich chronischer Bronchitis und Emphysem. (Foradil®P, August 2014)
Indacaterol R03AC18 Onbrez®	Onbrez® Breezhaler® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie der Atemwegsobstruktion bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. (Onbrez®, August 2013)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
Olodaterol R03AC19 Striverdi® Respimat®	Striverdi Respimat ist indiziert als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). (Striverdi® Respimat®, November 2013)
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®, Oktober 2013)
Tulobuterol R03CC11 Brelomax® Sirup	Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen, die mit einer Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur einhergehen (obstruktive Atemwegserkrankungen). Hinweis: Brelomax Sirup ist nur für Patienten, die nicht symptomorientiert mit inhalativen β 2-Sympathikomimetika behandelt werden können, geeignet. Eine Behandlung mit Brelomax Sirup sollte in Ergänzung zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie mit Glukokortikoiden oder anderen entzündungshemmend wirkenden Substanzen erfolgen. (Brelomax® Sirup, August 2012) <i>(Hinweis: z. Zt. kein verkehrsfähiges Präparat in dieser Indikation in Deutschland verfügbar)</i>
SAMA: Anticholinergika, kurzwirksame	
Ipratropium R03BB01	Zur Verhütung und Behandlung von Atemnot bei • chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) (Atrovent® N, Juli 2011)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
generisch	
LAMA: Anticholinergika, langwirksame	
Aclidinium R03BB05 Bretaris® Genuair®	Bretaris Genuair wird als bronchodilatatorische Dauertherapie zur Befreiung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet. (FI Bretaris® Genuair®, Mai 2014)
Glycopyrronium R03BB06 Seebri® Breezhaler®	Seebri® Breezhaler® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. FI Seebri® Breezhaler®, Juni 2014)
Tiotropium R03BB04 Spiriva®	Tiotropium ist indiziert als dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator zur Befreiung von Symptomen bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). (Spiriva®, November 2013)
Umeclidinium R03BB07 Incruse®	Incruse ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. (Incruse®, April 2014) <i>(Hinweis: z. Zt. kein verkehrsfähiges Präparat in dieser Indikation in Deutschland verfügbar)</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
Kombinationen: Selektiver Beta-2-Adrenozeptor-Agonist + Anticholinergikum	
Fenoterol + Ipratropium R03AK03 Berodual®	Berodual Respimat ist indiziert zur Vorbeugung und Behandlung von Bronchospasmen bei Asthma und chronischer obstruktiver Atemwegserkrankung (COPD). Eine begleitende entzündungshemmende Behandlung sollte stets in Betracht gezogen werden. (Berodual® Respimat®, November 2012)
Indacaterol + Glycopyrronium R03AL04 Ultibro® Breezhaler®	Ultibro Breezhaler ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. (Ultibro® Breezhaler®, Januar 2014)
Salbutamol + Ipratropium R03AK04 generisch	Ipramol Teva® Steri-Neb® wird angewendet zur Behandlung von Bronchospasmen bei Patienten, die an chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) leiden und eine regelmäßige Behandlung mit Ipratropiumbromid und Salbutamol benötigen. (Ipramol® Teva Steri-Neb®, Juli 2014)
Vilanterol + Umeclidinium R03AL03	ANORO ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. (ANORO®, Mai 2014)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
ANORO®	
Xanthine	
Aminophyllin 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)
Theophyllin R03DA04 generisch	Behandlung und Verhütung von Atemnotzuständen aufgrund von Verengung der Atemwege (Bronchokonstriktion) bei Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale oder mittel- bis schwergradiger obstruktiver Atemwegserkrankung (z. B. chronische Bronchitis und Lungenemphysem). Hinweis: Es wird empfohlen, die Dauertherapie dieser Erkrankungen mit Theophyllin in Kombination mit anderen, die Bronchien erweiternden und entzündungshemmenden Arzneimitteln, wie z. B. langwirksamen β -Sympathomimetika und Glukocortikoiden, durchzuführen. (Bronchoretard®, Februar 2012)
Kombination: Xanthine	
Theophyllin + Ambroxol R03DA04/R05CB06 Broncho-Euphyllin®	Bronchospasmolytikum/Antiasthmatikum in Kombination mit einem Mukolytikum. Behandlung und Verhütung von Atemnotzuständen aufgrund von Einengung der Atemwege (Bronchokonstriktion) bei Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale oder mittel- bis schwergradiger obstruktiver Atemwegserkrankung (z. B. chronische Bronchitis und Lungenemphysem) mit pathologisch veränderter Sekretbildung oder gestörter mukoziliärer Clearance. (Broncho-Euphyllin®, November 2012)
Phosphodiesterase-Inhibitoren	

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
Roflumilast 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®, August 2013)
Glucocorticosteroide, inhalativ	
Beclometason R03BA01 generisch	Zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z. B. bei – Asthma bronchiale – chronisch obstruktive Bronchitis (Beclometason-CT, April 2014)
Budesonid R03BA02 generisch	Zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z.B. bei: Asthma bronchiale, chronisch obstruktiver Bronchitis. (Budecort® Novolizer®, Dezember 2013)
Fluticason R03BA05 generisch	Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Kombinationsbehandlung mit langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)). (Flutide®, Februar 2014)
Glucocorticosteroide, parenteral	

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
Dexamethason H02AB02 generisch	Zur Kurzzeitbehandlung schwerer und schwerster Asthmaanfälle und ähnlicher Zustände bei chronischer Bronchitis. Hinweis: Die Anwendung von afpred® forte-DEXA sollte der Akut- und Notfalltherapie vorbehalten bleiben. (afpred® forte-DEXA, Mai 2009)
Glucocorticosteroide, oral	
Fluocortolon H02AB03 Ultralan®	Akute Exazerbation der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung, empfohlene Therapiedauer 10 Tage. (Ultralan®, September 2011) <i>(Hinweis: z. Zt. kein verkehrsfähiges Präparat in dieser Indikation in Deutschland verfügbar)</i>
Methylprednisolon H02AB04 generisch	Akute Exazerbation einer COPD, empfohlene Therapiedauer bis zu 10 Tagen. (Metysolon®, Mai 2014)
Prednisolon H02AB06 generisch	Akute Exazerbation einer COPD (DS: b), empfohlene Therapiedauer bis zu 10 Tage. (Decortin® H, Mai 2013)
Prednison	Akute Exazerbation einer COPD (DS: b), empfohlene Therapiedauer bis zu 10 Tage. (Decortin®, April 2013)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
H02AB07 generisch	
Triamcinolon H02AB08 generisch	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD): Zur Kurzzeitbehandlung (max. 14 Tage) von Exazerbationen; (Volon [®] , April 2011)
Kombinationen: Selektiver Beta-2-Adrenozeptor-Agonist + Glucocorticosteroid	
Formoterol + Beclometason R03AK07 Foster [®]	Symptomatische Behandlung von Patienten mit schwerer COPD (FEV1 < 50 % des Normwerts) und wiederholten Exazerbationen in der Vergangenheit, die trotz regelmäßiger Therapie mit langwirksamen Bronchodilatoren erhebliche Symptome aufweisen. (Foster [®] , Februar 2014)
Formoterol + Budesonid R03AK07 Symbicort [®]	Symbicort Turbohaler 160/4,5 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation ist angezeigt bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter für die 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 [®] Turbohaler [®] , Juni 2014)
Salmeterol + Fluticason R03AK06	Rolenium [®] wird bei der symptomatischen Behandlung von Patienten mit COPD angewendet, die eine FEV1 < 60 % des vorhergesagten Normwerts (vor Anwendung eines Bronchodilators) und wiederholt Exazerbationen aufweisen und trotz kontinuierlicher Therapie mit Bronchodilatoren an signifikanten Symptomen leiden. (Rolenium [®] , Juli 2013)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
Rolenium®	
Vilanterol + Fluticason R03AK10 Relvar® Ellipta®	Relvar Ellipta ist angezeigt für die symptomatische Behandlung von Erwachsenen mit COPD mit einem FEV1<70% des Normwerts (nach Anwendung eines Bronchodilatators), die trotz regelmäßiger bronchodilatatorischer Therapie Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen. (Relvar® Ellipta®, November 2013)

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT:

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Tiotropium+Olodaterol.....	14
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:.....	14
Systematische Recherche:	15
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse	17
Cochrane Reviews	24
Systematische Reviews	50
Leitlinien.....	73
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	86
Literatur:	88

Indikation für die Recherche bei Tiotropium+Olodaterol

Bronchialerweiternde Erhaltungstherapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, „Übersicht zVT, Tabelle II.
Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am **24.07.2014** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP .

Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **985** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden **145** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 50 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

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

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2009 [8]</p> <p>Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme (DMP) für Patientinnen und Patienten mit chronischen obstruktiven Atemwegserkrankungen Teil II: COPD</p> <p>Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Aktualisierung von Anlage 11 der Elften Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (11. RSA-ÄndV)</p>	<p>Medikamentöse Maßnahmen</p> <p>Bedarfstherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • kurz wirksame Beta-2-Sympathomimetika (Fenoterol, Salbutamol, Terbutalin), • kurz wirksame Anticholinergika (Ipratropiumbromid), • Kombination von kurz wirksamen Beta-2-Sympathomimetika und Anticholinergika. <p>In begründeten Fällen</p> <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. <p>Dauertherapie (Falls erforderlich):</p> <ul style="list-style-type: none"> • lang wirksames Anticholinergikum (Tiotropiumbromid), • lang wirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol). <p>In begründeten Einzelfällen:</p> <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. <p>Bei gehäuft auftretenden Exazerbationen können mukoaktive Substanzen (Acetylcystein, Ambroxol, Carbocistein) erwogen werden.</p>
<p>IQWiG, 2014 [15]</p> <p>Systematische Leitlinienrecherche und-bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP chronisch</p>	<p>Methode: Auf Basis einer systematischen Recherche im Zeitraum 2007 bis 2013 wurden insgesamt 13 evidenzbasierte Leitlinien zur COPD eingeschlossen, bewertet und deren Empfehlungen extrahiert. Eine der eingeschlossenen COPD-Leitlinien wurde in Deutschland entwickelt.</p> <p>Die für die Fragestellung relevanten Empfehlungen wurden extrahiert und den Versorgungsaspekten der Richtlinie des G-BA zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von</p>

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

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

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

- Tiotropium / LABA vs. LABA:

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

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

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

Zusatznutzen von Tiotropium

- Tiotropium vs. LABA

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

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

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

- Tiotropium vs. Ipratropium

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

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

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Tiotropium standen

	<p>Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten zur Verfügung.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason <p>Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen oder geringeren Schaden von Tiotropium gegenüber der Kombination aus Salmeterol und Fluticason.</p>
<p>G-BA 2013 [9]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Acridiniumbromid</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (Stand: 20.Juli 2012)</p> <p>Bretaris Genuair / Eklira Genuair wird als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet, um deren Symptome zu lindern.“</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>a) Patienten ab Therapiestufe II</p> <ul style="list-style-type: none"> - langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) <p>Das Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD, Version 1.9, Januar 2012 ist zu berücksichtigen.</p> <p>b) Patienten ab Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen</p> <ul style="list-style-type: none"> - langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) und zusätzlich inhalative Corticosteroide <p>Das Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD, Version 1.9, Januar 2012 ist zu berücksichtigen.</p>
<p>IQWiG, 2012 [14]</p> <p>Acridiniumbromid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p> <p>Nr. 148</p>	<p>Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt: Das Stufenschema der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie COPD ist zu berücksichtigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ab Stufe II langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und / oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid), • 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</p>

	<p>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 zweckmäßigen Vergleichstherapie ist angemessen.</p>
<p>G-BA, 2014 [10]</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 Indacaterol/ Glycopyrronium</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet: Ultibro® Breezhaler®/Xoterna® Breezhaler® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.</p> <p>a) Patienten mit COPD Stufe II</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksamen Anticholinergika (Tiotropium) oder der Kombination beider Wirkstoffklassen: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</p> <p>b) Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksamen Anticholinergika (Tiotropium) oder der Kombination beider Wirkstoffklassen: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen</p> <p>c) Patienten mit COPD Stufe IV mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen</p>

	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksamen Anticholinergika (Tiotropium) oder der Kombination beider Wirkstoffklassen: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>d) Patienten mit COPD Stufe III und Stufe IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen zusätzlich inhalative Corticosteroide</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksamen Anticholinergika (Tiotropium) oder der Kombination beider Wirkstoffklassen zusätzlich inhalative Corticosteroide: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>IQWiG, 2014 [16]</p> <p>Indacaterol/ Glycopyrronium - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p> <p>Nr. 205</p>	<p>Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Indacaterol/ Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) zur Symptomlinderung in der bronchialerweiternden Erhaltungstherapie.</p> <p>Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:</p> <p><input type="checkbox"/> Die Behandlung der stabilen COPD der Schweregrade mittelgradig (Stufe II), schwer (Stufe III) und sehr schwer (Stufe IV) erfolgt entsprechend den Empfehlungen der letztgültigen Version der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD 2. Für die medikamentöse Dauertherapie ab Stufe II werden langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder Tiotropium empfohlen.</p> <p><input type="checkbox"/> Bei COPD Stufe III/IV mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr sollten zusätzlich inhalative Corticosteroide (ICS) eingesetzt werden.</p> <p>Der pU folgt der Festlegung des G-BA und hat aus den genannten Optionen Formoterol in Kombination mit Tiotropium als zweckmäßige Vergleichstherapie ausgewählt. Er ließ aber beim Einschluss von Studien die oben genannten Bedingungen für den</p>

	<p>ICS-Einsatz unberücksichtigt.</p> <p>Abweichend hiervon wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die vom G-BA festgelegten Kriterien zur ICS-Behandlung herangezogen. Die Bewertung erfolgte für Patienten der COPD-Stufen II bis IV bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. In die Bewertung gingen ausschließlich direkt vergleichende, randomisierte kontrollierte Studien (RCT) einer Mindestdauer von 6 Monaten ein.</p> <p>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</p> <p>Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:</p> <p>Die Datenlage ergab für Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zu Tiotropium plus Formoterol einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Patienten der COPD-Stufe II und einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für Patienten der COPD-Stufe III mit höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr hinsichtlich des Endpunktes TDI. Ausgehend von der Effektgröße ergibt sich folgende Bewertung:</p> <p><input type="checkbox"/> Für Patienten der COPD-Stufe II gibt es einen Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium plus Formoterol.</p> <p><input type="checkbox"/> Für Patienten der COPD-Stufe III mit höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr gibt es einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium plus Formoterol.</p>
--	---

Cochrane Reviews

Kombinationstherapie

<p>Karner, 2011 [20]</p> <p>Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the relative effects of inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist combination therapy in addition to tiotropium compared to tiotropium or combination therapy alone in patients with chronic obstructive pulmonary disease.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit der Diagnose einer COPD (angegebener Schweregrad: moderat bis sehr schwer nach GOLD, baseline lung function with the mean FEV1 predicted averaging 38% to 39%); Subgruppenanalysen nach Schweregrad und Art der Kombinationstherapie geplant, jedoch nicht durchgeführt</p> <p><u>Intervention:</u> ICS + LABAs (Fluticason/Salmeterol, Budesonid/Formoterol, Beclomethason/Formoterol) + Tiotropium (LAMA)</p> <p><u>Komparator:</u> a) Inhalatives Tiotropium allein b) ICS + LABAs</p> <p><u>Endpunkte:</u> Mortalität; Krankenhauseinweisungen (jede Ursache und aufgrund Exazerbationen); Exazerbationen (jede Ursache und Notwendigkeit von oraler Kortikosteroid oder Antibiotikagabe); Pneumonie; gesundheitsbezogene Lebensqualität, Symptomatik; Lungenfunktion (FEV1); (schwere) Nebenwirkungen; Studienabbrüche</p> <p>Suchzeitraum bis Juli 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n=1051)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Tiotropium plus LABA/ICS vs. Tiotropium + Plazebo (3 Studien, n=1021):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität: Es wurden <u>keine signifikanten Unterschiede</u> zwischen den Gruppen hinsichtlich der Mortalität; der Pneumonierate, den Nebenwirkungen oder ein oder mehreren Krankenhauseinweisungen gezeigt. • Krankenhauseinweisungen: Werden die Verhältnisse von individuellen Studien betrachtet, wurde ein stat. signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie aus Tiotropium plus LABA/ICS hinsichtlich sowohl der totalen Krankenhauseinweisungen (RR: 0.67; 95%KI: 0,45-0.99) als auch

	<p>Exazerbationen die zu einer Krankenhauseinweisung führen (RR: 0.53; 95%KI: 0.33-0.86), gezeigt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Lungenfunktion</u>: 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). • <u>Lebensqualität</u> : Es konnte eine signifikante Verbesserung hinsichtlich der Lebensqualität unter der Kombinationstherapie erzielt werden, auch wenn diese unter der klinisch relevanten Grenze lag (<4 Einheiten) (MD: -2.49; 95%KI: -4.04;-0.94). <p>Eine Studie wies eine signifikant klinisch relevante Verbesserung unter der Kombinationstherapie hinsichtlich der Lebensqualität (p=0.016) auf.</p> <p>Tiotropium + LABA/ICS vs LABA/ICS (basierend auf einer Pilot Studie; N=60):</p> <p>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).</p> <p>Alle anderen Endpunkte wurden entweder nicht untersucht, traten nicht auf oder erreichten keine statistische Signifikanz.</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiedliche Dosierungen • Unterschiedliche Kombinationen • Unterschiedliche Studiendauer; meisten Studien hatten eine Dauer von 6 Monaten (Langzeitnutzen?) • Verschiedene primäre Endpunkte • Poolen der Daten nicht immer möglich aufgrund von Heterogenität (Exazerbationen; I²=85%) • Effekt auf Mortalität und Pneumonie ungewiss, aufgrund allgemein seltenem Auftreten und gleichzeitig hoher Abbruchrate • Mehrere Schweregrade der COPD, keine Stratifizierung
<p>Nannini, 2012 [31]</p> <p>Combined corticosteroid</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the efficacy of combined inhaled corticosteroids (ICS) and long-acting beta2-agonist (LABA) preparations with LABAs alone in adults with COPD.</p>

<p>and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> erwachsene Patienten (>40 Jahre) mit stabiler COPD (keine Exazerbationen bis vor einem Monat vor Studienbeginn); Geplante Subgruppenanalysen , jedoch nicht durchgeführt. Es wurden allgemein Patienten mit stufenübergreifenden COPD Schweregraden eingeschlossen</p> <p><u>Intervention/Komparator:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fluticasone and salmeterol (FPS) versus salmeterol 2. Budesonide and formoterol (BDF) versus formoterol <p><u>Endpunkte:</u> Exazerbationen, Krankenhauseinweisungen, Mortalität, Pneumonierate Lungenfunktion (FEV1), 6-Minuten Gehstrecke, Lebensqualität, Symptomatik, Notfallmedikation, Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum bis November 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 14 (n=11.794)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Hinweis: 10 Studien zu Fluticason/Salmeterol und 4 Studien zu Budesonid/Formoterol</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signifikante Reduktion hinsichtlich Exazerbationen unter der Kombinationstherapie, wenn verglichen wird gegen LABA alleine (9 Studien, n= 9921; RR: 0,76; 95%KI: 0,68-0,84). • Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studien zu Fluticason/Salmeterol und Budenosid/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). <p>Unter der Kombinationstherapie wurde eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität (keine gepoolten Ergebnisse) sowie der Lungenfunktion (FEV1) gezeigt (keine gepoolten Ergebnisse).</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Effekt auf Krankenhauseinweisungen war inkonsistent. • Unterschiedliche Dosierungen. • Unterschiedlichen Kombinationen. • Wenig Studien zu Budesonid/Formoterol. • Verschiedene primäre Endpunkte. • Unterschiedliche Schweregrade der COPD, nicht stratifiziert.
<p>Nannini, 2013</p>	<p>1. Fragestellung</p>

<p>[30]</p> <p>Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>To assess the efficacy and safety of combined long-acting beta2-agonist and inhaled corticosteroid (LABA/ICS) preparations, as measured by clinical endpoints and pulmonary function testing, compared with inhaled corticosteroids (ICS) alone, in the treatment of adults with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Adult patients (age >40 years) with known, stable COPD</p> <p><u>Intervention/Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluticasone propionate/salmeterol (FPS) versus fluticasone propionate (FP) • Budesonide/formoterol (BDF) versus budesonide (BD) • Mometasone furoate/formoterol (MF/F) versus mometasone furoate (MF) <p><u>Endpunkte:</u> Exazerbationen, Krankenhauseinweisungen, Mortalität, Pneumonierate Lungenfunktion (FEV1),</p> <p>Suchzeitraum bis Juni 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 15 (n=7814)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisse</p> <p>Exacerbation rates (6 studies: n = 5601) - Pooled results for FPS, BDF and MF/F versus ICS alone</p> <p>A significant reduction was noted in the rate of exacerbations requiring oral corticosteroids with combination therapy when compared with ICS (rate ratio (RR) 0.87; 95% CI 0.80 to 0.94)</p> <p>Hospitalisations due to COPD exacerbations (10 studies:n= 7060) - Pooled results for FPS, BDF and MF/F versus ICS alone</p> <p>No significant difference was described between combined LABA/ICS and ICS-alone treatments in hospitalisations due to COPD exacerbations; OR 0.93 (95% CI 0.80 to 1.07)</p> <p>Mortality(12 studies; n = 7518) - Pooled results for FPS, BDF and MF/F versus ICS alone</p> <p>When data were combined for both treatments and their respective comparators, the odds of death were significantly lower after combination</p>
--	--

	<p>treatment than after mono-component steroid OR 0.78, (95% CI 0.64 to 0.94)</p> <p>Pneumonia (12 studies; n= 7315) - Pooled results for FPS, BDF and MF/F versus ICS alone</p> <p>When data were combined for both treatments and their respective comparators, the odds of pneumonia were not significantly different after combination treatment than after mono-component steroid OR (1.08, 95% CI 0.91 to 1.28)</p> <hr/> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>In participants with moderate and severe COPD, clinical benefit is evident when LABA and ICS are co-administered rather than ICS alone.</p> <p>What is unclear is whether combination LABA/ICS therapy is better than LABA or ICS administered separately, or 4 times daily use of short-acting beta2-agonists with ICS.</p>
<p>Nannini, 2013 [29]</p> <p>Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To determine the efficacy and safety of combined ICS and LABA for stable COPD in comparison with placebo.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Adult patients with known, stable COPD</p> <p>Intervention: Fluticasone propionate/salmeterol (FPS), Budesonide/formoterol (BDF), Mometasone furoate/formoterol (MF/F)</p> <p>Komparator : Placebo</p> <p>Endpunkt : Exacerbations (measured as rate or number of participants experiencing an exacerbation) , All-cause mortality, · Pneumonia. Hospitalisations due to COPD exacerbation</p> <p>Suchzeitraum bis Juni 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 (n=10.400)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: nach GRADE</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Rate of exacerbations</p>

	#Studies (n=)	Effect	quality of evidence (GRADE)
Pooled results of all combined inhalers versus placebo	7 (n=7495)	Overall reduction in the rate of exacerbations 0.73 (95% CI 0.69 to 0.78)	moderate
FPS versus placebo	3 (n=4255)	rate of exacerbations RR 0.74 (95% CI 0.69 to 0.80) exacerbations requiring oral steroids RR 0.57 (95% CI 0.52 to 0.63) less requirement for antibiotics RR 0.60 (95% CI 0.41 to 0.88) fewer hospitalisations RR 0.83 (95% CI 0.7 to 0.97)	
BDF versus placebo	4 (n=3240)	exacerbation rates favoured BDF (RR 0.71, 95% CI 0.62 to 0.81)	

Number of people experiencing at least one exacerbation

	#Studies (n=)	Effect
FPS versus placebo	7 (n=1817)	No sign. Difference: OR 0.83 (95%CI 0.64 to 1.07)
MF/F versus placebo		
400/10 strength inhaler	(n=882)	OR 0.72 (95% CI 0.54 to 0.95)
200/10 strength inhaler	(n=886)	OR 0.76 (95% CI 0.58 to 1.01)

Mortality

	#Studies (n=)	Effect	quality of evidence (GRADE)
Pooled results of all combined inhalers versus placebo	16 (n=10,129)	overall reduction 0.82 (95%CI 0.68 to 0.99)	moderate
FPS versus placebo	10 (n= 5543)	significant reduction in the odds of death favoured FPS OR0.79, (95%CI 0.65 to 0.97)	
BDF versus placebo	4 (n=325)	no significant difference OR 1.05 (95% CI 0.57 to1.93)	
MF/F versus placebo	2 (n=1336)	significant difference OR 1.35 (95% CI 0.36 to1.13)	

	<p>Hospitalisations due to COPD Pooled results of combined inhalers vs placebo (n=9492) No significant difference was observed between active treatment and placebo for hospitalisation (OR 0.93, 95% CI 0.81 to 1.06). (The quality of this evidence was rated as low.)</p> <hr/> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Despite the addition of eight new studies for this update, most of the weight is still coming from the TORCH study, which is the largest trial of combined therapy (FPS) in COPD. • For people with moderate or severe COPD, clinical benefit is derived when a long-acting beta2-agonist and an inhaled corticosteroid are coadministered, compared with treatment with placebo, in terms of fewer exacerbations and possibly reduced risk of death. • Despite positive effects on exacerbations and mortality, no effect on hospitalization was reported. • Whether a combination is better than the two components taken separately was not addressed in this review.
<p>Welsh, 2013 [48]</p> <p>Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare the relative effects of inhaled combination therapy and tiotropium on markers of exacerbations, symptoms, quality of life, lung function, pneumonia and serious adverse events in patients with chronic obstructive pulmonary disease.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten</p> <p><u>Intervention:</u> ICS + LABAs (Fluticason/Salmeterol, Budenosid/Formoterol, Beclomethason/Formoterol)</p> <p><u>Komparator:</u> Inhalatives Tiotropium</p> <p><u>Endpunkte:</u> Mortalität, Krankenhauseinweisungen, Exazerbationen, Pneumonierate, Lebensqualität, Symptomatik, Lungenfunktion (FEV1), nicht tödliche/schwere Nebenwirkungen, Nebenwirkungen, Studienabbrüche</p> <p>Suchzeitraum bis November 2012 (Update zur Version aus 2010)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n=1528)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>INSPIRE Studie (n=1323):</p> <p>Patienten mit schwerer oder sehr schwerer COPD (GOLD III & IV)</p>

erhielten Fluticason/Salmeterol als Kombinationstherapie.

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

	<ul style="list-style-type: none"> • 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). <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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>Hinweise durch FB Med:</p> <p>Es wurden nur die Ergebnisse der INSPIRE Studie dargestellt, da die beiden anderen eingeschlossenen Studien mit erheblichen methodischen Limitationen verbunden waren.</p> <p>Alle drei Studien gesponsort durch GlaxoSmithKline.</p>
<p>Karner, 2012 [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>1. 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>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> COPD</p> <p><u>Intervention:</u> LABA + Tiotropiumbromid</p> <p><u>Komparator:</u> inhalatives Tiotropiumbromid alleine oder inhalative LABA alleine</p> <p>Begleitmedikation (ICS oder andere) war erlaubt.</p> <p><u>Endpunkte:</u> Lebensqualität, Krankenhauseinweisungen, Mortalität,</p>

	<p>Exazerbationen, FEV1</p> <p>Studiendauer > 12 Wochen</p> <p>Suchzeitraum bis 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 (n=3473)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 5 Studien)</p> <ul style="list-style-type: none"> • health-related quality of life: Compared to tiotropium alone (3263 patients), treatment with tiotropium plus LABA resulted in a slightly larger improvement in the mean health-related quality of life (St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) MD -1.61; 95% CI -2.93 to -0.29). • 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). • FEV1: The secondary outcome of pre-bronchodilator FEV1 showed a small mean increase with the addition of long-acting beta2-agonist (MD 0.07 L; 95% CI 0.05 to 0.09) over the control arm, which showed a change from baseline ranging from 0.03 L to 0.13 L on tiotropium alone. • None of the other secondary outcomes (exacerbations, symptom scores, serious adverse events, and withdrawals) showed any statistically significant differences between the groups. <hr/> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</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. • 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]</p> <p>The effect of adding inhaled corticosteroids</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare the relative effects on measures of quality of life, exacerbations, lung function and serious adverse events in patients with chronic obstructive pulmonary disease randomised to the following therapies: inhaled tiotropium, long-acting beta2-agonist and corticosteroid</p>

to tiotropium and long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease	versus inhaled tiotropium and long-acting beta2-agonist.
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit COPD</p> <p><u>Intervention:</u> ICS + LABA + inhalatives Tiotropium vs.</p> <p><u>Komparator:</u> Tiotropium + LABA</p> <p><u>Endpunkte:</u> Quality of life, Exacerbations, requiring short burst oral corticosteroids or antibiotic, or both, Pneumonia, Mortality</p> <p>Suchzeitraum bis Feb 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 1 (n=293)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>One trial (293 patients) was identified comparing tiotropium in addition to inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist combination therapy to tiotropium plus long-acting beta2-agonist. The study was of good methodological quality, however it suffered from high and uneven withdrawal rates between the treatment arms. There is currently insufficient evidence to know how much difference the addition of inhaled corticosteroids makes to people who are taking tiotropium and a long-acting beta2-agonist for COPD</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The relative efficacy and safety of adding inhaled corticosteroid to tiotropium and a long-acting beta2-agonist for chronic obstructive pulmonary disease patients remains uncertain and additional trials are required to answer this question.</p>
Kew, 2014 [25] Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the risk of pneumonia associated with the use of fluticasone and budesonide for COPD.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten mit COPD</p> <p>Intervention/ Komparator: We included studies that performed any of the following comparisons.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fluticasone versus placebo. 2. Budesonide versus placebo. 3. Fluticasone/salmeterol versus salmeterol. 4. Fluticasone/vilanterol versus vilanterol. 5. Budesonide/formoterol versus formoterol. 6. Fluticasone versus budesonide.

7. Fluticasone/salmeterol versus budesonide/formoterol.
 8. Fluticasone/vilanterol versus budesonide/formoterol.

We allowed ICS/LABA combination treatment in a single inhaler and in separate inhalers. Participants were allowed to take other concomitant COPD medications as prescribed by their healthcare practitioner provided they were not part of the trial treatment under study. For example, we excluded studies that compared triple therapy of budesonide/formoterol combination inhaler plus tiotropium versus formoterol plus tiotropium.

Endpunkt: Non-fatal, serious adverse pneumonia events (requiring hospital admission), Mortality, Non-fatal, serious adverse: all-cause

Suchzeitraum bis: Sept 2013

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 43; davon 26 Studien (n=21.247)zu Fluticason sowie 17 Studien (n=10.150) zu Budesonid

Qualitätsbewertung der Studien: nach Cochrane Handbuch

3. Ergebnisdarstellung

fluticasone versus controls (all outcomes subgrouped to compare ICS vs placebo with ICS/LABA vs LABA), 18 to 22 months

Outcome	# Studies, n=	Effect	Quality of evidence
non-fatal, serious adverse pneumonia events (requiring hospital admission)	24, n=19.504	OR 1.78 (95% CI 1.50 to 2.12) P= 0.65)	high
Mortality, all-cause	22, n=20.891	OR 0.99 (95% CI 0.87 to 1.13) P=0.73 No difference	high
Mortality, due to pneumonia	18, n=19.532	Peto OR 1.23 (95% CI 0.70 to 2.15) No difference	moderate
Non-fatal serious adverse events, all-cause	19, n=20.381	OR 1.06 (95% CI 0.99 to 1.16) P=0.66 No difference	high
Withdrawals	26, n=21.243	OR 0.81 (95% CI 0.77 to 0.86) P= 0.43).	high

budesonide versus controls (all outcomes subgrouped to compare ICS vs placebo with ICS/LABA vs LABA), follow-up 9 to 12 months			
Outcome	# Studies, n=	Effect	Quality of evidence
non-fatal, serious adverse pneumonia events (requiring hospital admission)	7, n=6.472	OR 1.62 (95% CI 1.00 to 2.62) Budesonide increased non-fatal serious adverse pneumonia events	moderate
Mortality, all-cause	12, n=10.009	OR 0.90 (95% CI 0.65 to 1.24)	moderate
Mortality, due to pneumonia	3, n=1511	No deaths	
Non-fatal serious adverse events, all-cause	12, n=10.009	OR 1.01 (95% CI 0.83 to 1.22)	
Withdrawals	15, n=10.150	OR 0.78 (95% CI 0.71 to 0.85).	high
4. Fazit/ Anmerkung der Autoren			
<ul style="list-style-type: none"> • Budesonide and fluticasone, delivered alone or in combination with a LABA, are associated with increased risk of serious adverse pneumonia events, but neither significantly affected mortality compared with controls. • Comparison of the two drugs showed no statistical difference in serious pneumonias, mortality or serious adverse events, but the risk of any pneumonia (i.e. less serious cases dealt with in the community) was higher with fluticasone than with budesonide. 			

Monotherapie

Yang, 2012 [49]	1. Fragestellung
Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease	To determine the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in stable patients with COPD, in terms of objective and subjective outcomes.
	2. Methodik

	<p><u>Population:</u> Patienten mit klinisch stabiler COPD (stufenübergreifendem Schweregrad)</p> <p><u>Intervention:</u> ICS (Studien zu ICS via Zerstäuber wurden ausgeschlossen)</p> <p><u>Komparator:</u> Plazebo</p> <p><u>Endpunkte:</u> Lungenfunktion Mortalität; Exazerbationen; Lebensqualität; Notfallmedikation; Belastungsfähigkeit; Biomarker; Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum bis Juli 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 55 (n=16.154)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>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 <p>Die Rate an Lungenentzündungen war erhöht bei ICS in den Studien, die Lungenentzündungen als Nebenwirkungen erfasst haben (OR 1.56, 95% KI 1.30 to 1.86, N=6235).</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</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, 2012 [34]</p> <p>Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Primary objective: To determine whether or not treatment with mucolytics reduces the frequency of exacerbations or days of disability (or both) in participants with chronic bronchitis or COPD.</p> <p>Secondary objectives: To determine whether or not mucolytic treatment leads to an improvement in lung function or quality of life; further to determine the frequency of adverse effects associated with mucolytic treatment.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Erwachsene Patienten mit chronischer Bronchitis und COPD (Schweregrad stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention:</u> Mukolytische Therapie (N-Acteylcystein, S-carboxymethylcystein, Bromhexin, Ambroxol, Erdosteon, Sobrerol, Cithiolon, Letostein, iodiertes Glycerin, N-isobutyrylcystein, Myrtol)</p> <p><u>Komparator:</u> Plazebo</p> <p><u>Endpunkte:</u> Anzahl akuter Exazerbationen, Anzahl der Krankheitstage; Lungenfunktion, Nebenwirkungen der Therapie, Krankenhauseinweisungen, Lebensqualität</p> <p>Suchzeitraum bis Juli 2012 (update einer älteren Version)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 30 (n=7436)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>mucolytic versus placebo (follow-up: 2 to 36 months)</p> <table border="1" data-bbox="592 1615 1482 2020"> <thead> <tr> <th>outcome</th> <th>#studies; n=</th> <th>Relative effect (95% CI)</th> <th>Quality of evidence (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patients with no exacerbations in study period</td> <td>24; n=5149</td> <td>OR 1.88 (1.68 to 2.11)</td> <td>low</td> </tr> <tr> <td>Adverse effects</td> <td>18: n=5176</td> <td>OR 0.83 (0.69 to 1.01)</td> <td>moderate</td> </tr> <tr> <td>Death during study period</td> <td>6; n= 1821</td> <td>OR 0.75 (0.35 to 1.64)</td> <td>Very low</td> </tr> </tbody> </table>	outcome	#studies; n=	Relative effect (95% CI)	Quality of evidence (GRADE)	Patients with no exacerbations in study period	24; n=5149	OR 1.88 (1.68 to 2.11)	low	Adverse effects	18: n=5176	OR 0.83 (0.69 to 1.01)	moderate	Death during study period	6; n= 1821	OR 0.75 (0.35 to 1.64)	Very low
outcome	#studies; n=	Relative effect (95% CI)	Quality of evidence (GRADE)														
Patients with no exacerbations in study period	24; n=5149	OR 1.88 (1.68 to 2.11)	low														
Adverse effects	18: n=5176	OR 0.83 (0.69 to 1.01)	moderate														
Death during study period	6; n= 1821	OR 0.75 (0.35 to 1.64)	Very low														

	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mucolytics may reduce the number of exacerbations in people with chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease (COPD) by a small amount, but do not appear to cause any harm. • This latest update includes two new studies which did not markedly change the previous findings relation to exacerbations. <hr/> <p>Anmerkung FBMed</p> <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, 2013 [4]</p> <p>Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the efficacy and safety of oral PDE4 inhibitors in the management of stable COPD.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>(Update zu Version aus 2010)</p> <p><u>Population:</u> Erwachsene (>18J) COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention:</u> orale PDE4-Inhibitoren (Hinweis: Begleitmedikation war erlaubt.)</p> <p><u>Komparator:</u> Plazebo</p> <p><u>Endpunkte:</u> Lungenfunktion (FEV1), Lebensqualität (SGRQ); Inzidenz der COPD Exazerbationen, Symptomatik, Belastungstoleranz, (schwere) Nebenwirkungen und Mortalität</p> <p>Suchzeitraum bis Juni 2013 (assessed as up-to-date: 6 June 2013)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 29 (n=19.111); davon 15 Studien (n=12654) zu Roflumilast und 14 Studien (n=6457) zu Cilomilast</p> <p>Studiendauer: Keine der Studien >1 Jahr.</p>

	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Lungenfunktion (22 trials n=1560)</p> <p>Stat. signifikante Verbesserung der Lungenfunktion bei moderater Heterogenität (MD 45.60mL; 95%CI 39.45 to 51.75) unter der PDE4-Inhibitor Therapie im Vergleich zu Plazebo, unabhängig von dem COPD Schweregrad oder einer begleitenden COPD Therapie mit anderen AM.</p> <p>Lebensqualität (10 trials n=7618) erfasst mit SGRQ</p> <p>Es zeigten sich kleine aber stat. signifikante Vorteile unter der PDE4-Inhibitor Therapie hinsichtlich der allgemeinen Lebensqualität bei moderater Heterogenität (MD -1.04; 95% CI -1.66 to - 0.41, P = 0.001; I²= 50%).</p> <p>Risiko der COPD Exazerbationen (20 trials n=15035)</p> <p>Die Behandlung mit PDE4-Inhibitoren ist stat. signifikant assoziiert mit einem reduziertem Risiko der COPD Exazerbationen (OR 0.77; 95% CI 0.71 to 0.83).</p> <p>Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigten sich stat. signifikant mehr nicht ernsthafte Nebenwirkungen wie u.a. gastrointestinale Nebenwirkungen und Kopfschmerzen (OR1.27; 95% CI 1.19 to 1.36; p < 0.007). • Es zeigte sich eine stat. signifikante Steigerung der Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen unter sowohl Roflumilast und Cilomilast (OR 1.84; 95% KI 1.66 - 2.03).
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teils signifikante Heterogenität zwischen den Studien. • Kurze Dauer der Studien (< 1 Jahr). • In contrast to long-acting bronchodilators, PDE4 inhibitors have minimal benefits on symptoms on a day-to-day basis, or quality of life, and are often associated with adverse effects.

<p>Chong, 2012 [3]</p> <p>Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare the relative clinical effects of tiotropium bromide alone versus LABA alone, upon measures of quality of life, exacerbations, lung function and serious adverse events, in people with stable COPD.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Patienten mit COPD</p> <p><u>Intervention</u> (inhalatives) Tiotropium vs.</p> <p><u>Komparator</u>: LABAs (Begleithherapie war erlaubt.)</p> <p><u>Endpunkte</u>: Lebensqualität (gemessen mit validierten Messinstrumenten z.B. SGRQ), Exacerbations, Mortality (all-cause) Hospital admissions; all-cause and due to exacerbations, Disease-specific mortality, if independently adjudicated, FEV1, All-cause, non-fatal serious adverse events Withdrawals, Cost and cost-effectiveness</p> <p>Suchzeitraum bis Feb. 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7(n=12.223)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 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.

	<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 [44]</p> <p>Inhaled corticosteroids versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To determine the relative effects of inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists on clinical endpoints in patients with stable COPD.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Erwachsene COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention/Komparator</u>: ICS vs inhalative LABA (Formoterol vs. Beclomethason; Formoterol vs. Budesonid; Formoterol vs. Ciclesonid; Formoterol vs. Fluticason; Formoterol vs. Mometason; Formoterol vs. Triamcinolon; Salmeterol vs. Beclomethason; Salmeterol vs. Budesonid; Salmeterol vs. Ciclesonid; Salmeterol vs. Fluticason; Salmeterol vs. Mometason; Salmeterol vs. Triamcinolon)</p> <p>Hinweis: langwirksame Anticholinerika wie Tiotropium, waren als Begleitmedikation erlaubt.</p> <p><u>Endpunkte</u>: Exazerbationen, Hospitalisierungen aufgrund von Exazerbationen, Pneumonien, Gesamtmortalität, Lungenfunktion (FEV1), Lebensqualitätsparameter, Symptomatik, Notwendigkeit einer Notfallmedikation, Nebenwirkungen, Hospitalisierungen (jede Ursache), Studienabbrüche</p> <p>Suchzeitraum bis Aug. 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n=5997)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</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 ICS, wenn verglichen wird mit LABA. • FEV1 (Pre-Bronchodilatator): Stat. signifikante Vorteile unter

	<p>einer Therapie mit Beta2-Agonisten (MD: -18.99 mL; 95% KI: -37.46; -0.52).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lebensqualität: Stat. signifikant größere Verbesserung unter einer Kortikosteroidtherapie (MD -0.74; 95% CI -1.42 to -0.06). • Andere Endpunkte: Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen, hinsichtlich der anderen Endpunkte.
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>This review supports current guidelines advocating long-acting beta-agonists as frontline therapy for COPD, with regular inhaled corticosteroid therapy as an adjunct in patients experiencing frequent exacerbations.</p>
<p>Karner, 2014 [23]</p> <p>Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate data from randomised controlled trials (RCTs) comparing the efficacy of tiotropium and placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), upon clinically important endpoints.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit COPD</p> <p><u>Intervention:</u> inhalatives Tiotropium (Begleitmedikation war erlaubt; ICS oder andere)</p> <p>Komparator: Placebo</p> <p><u>Endpunkte:</u> Lebensqualität gemessen mit St George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ) oder Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ), Exacerbations, Mortality (all-cause), Hospital admissions; all-cause and due to exacerbations; FEV1, Non-fatal serious adverse events; all-cause and Cardiovascular, Withdrawals from study treatment.</p> <p>Studiendauer: > 3 Monate</p> <p>Suchzeitraum bis Feb 2012 (als Update zu Karner, 2011)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 22 (n=23.309)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>quality of life (9 trials, n=13034)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tiotropium treatment led to a statistically significant improvement in health-related quality of life compared to

placebo (MD -2.89; 95% CI -3.35 to -2.44

- More participants with a clinically significant improvement in quality of life (OR 1.52; 95% CI 1.38 to 1.68,
- significantly fewer participants with a clinically significant deterioration (OR 0.65; 95% CI 0.59 to 0.72
- Quality of evidence (GRADE): high

exacerbations (22 trials, n=23,309)

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

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).

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).

subgroup analysis: 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

	<p>improved lung function at the end of the study compared with those on placebo (trough forced expiratory volume in one second (FEV1) MD 118.92 mL; 95% CI 113.07 to 124.77).</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Compared with placebo, tiotropium treatment was associated with an improvement in COPD patients' quality of life and a reduction in the risk of exacerbations, including exacerbations leading to hospitalisation. Furthermore, tiotropium did not appear to significantly reduce serious adverse events or mortality, but it did lead to an improvement in lung function.</p>
	<p>Anmerkung FB Med</p> <p>Keine Veränderung/ weitere Studien im Vgl. zu älterer Version zu Karner, 2011</p>
<p>De Coster, 2013 [6]</p> <p>Beclometasone for chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To determine the effectiveness and safety in COPD of inhaled beclometasone alone compared with placebo, and of inhaled beclometasone in combination with LABAs compared with LABAs alone.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Adult patients (> 35 years old) with an established diagnosis of stable COPD</p> <p><u>Intervention/Komparator:</u> inhaled beclometasone vs. placebo oder inhaled beclometasone + LABA vs placebo + LABA</p> <p><u>Endpunkte:</u> Lungenfunktion (FEV1, FEV1/FVC), Mortalität, Pneumonien, Change in quality of life (SGRQ)</p> <p>Studiendauer: > 12 Wochen</p> <p>Suchzeitraum bis Februar 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 2 (n=668)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>BDP vs placebo (1 trial, n = 194)</p> <p><u>Lungenfunktion</u></p> <p>2 years: statistically non-significant change in (postbronchodilator) FEV1 of 0.03 litres (95%CI -0.25 to 0.31, P = 0.83] for BDP compared with placebo.</p> <p>1 year: statistically non-significant change of -0.07 (95% CI -0.35 to</p>

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

	<p><u>Komparator</u>: ipratropium bromide; Participants were allowed inhaled steroids and other co-medications provided they were not part of the randomized treatment.</p> <p><u>Endpunkte</u>: Lungenfunktion (FEV1), All-cause non-fatal serious adverse events (SAEs) , Hospital admissions (all-cause and due to exacerbations), Mortality (all-cause) Lebensqualität (SGRQ oder CRQ)</p> <p>Suchzeitraum bis November 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 2 (n=1073)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Lungenfunktion (FEV1) nach 3 Monaten (2 trials, n=1073)</p> <p>FEV1 significantly increased with tiotropium compared to ipratropium bromide (mean difference (MD) 109 mL; 95% CI 81 to 137). Howigh level of heterogeneity ($I^2 = 62\%$).</p> <p>all-cause non-fatal serious adverse events (2 trials, n=1073)</p> <p>There were fewer people experiencing one or more non-fatal serious adverse events on tiotropium compared to ipratropium (odds ratio (OR) 0.50; 95% CI 0.34 to 0.73)</p> <p>mortality, all-cause (2 trials, n=1073)</p> <p>There was no statistically significant difference in the number of deaths between tiotropium and ipratropium (OR 1.39; 95% CI 0.44 to 4.39, moderate quality evidence)</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>This review confirms the recommendations for the use of tiotropium in place of ipratropium bromide in the management of patients with stable COPD, but acknowledges that evidence is scare and further research is advised. The studies included in this review were of high methodological quality. Both were sponsored by Boehringer Ingelheim and were conducted with similar protocols and definitions.</p>
<p>Kew, 2013 [24]</p> <p>Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the effects of twice-daily long-acting beta2-agonists compared with placebo for patients with COPD on the basis of clinically important endpoints, primarily quality of life and COPD exacerbations.</p> <p>2. Methodik</p>

	<p>Population: patients with COPD</p> <p>Intervention: Salmeterol 50 µg, Formoterol 12 µg, Formoterol 24 µg; twice daily.</p> <p>Komparator: Placebo</p> <p>Endpunkte: Quality of life; mean difference and responders analysis (number of participants with clinically significant improvement or worsening); measured with a scale validated for COPD, such as St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) or the Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ), Severe COPD exacerbations (COPD exacerbations leading to hospitalisation).</p> <p>Studiendauer: mind. 12 Wochen</p> <p>Suchzeitraum : bis Juni 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 26(n=14,939)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: nach Cochrane Handbuch</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Health-related quality of life</p> <p>17 studies (n=11,397): improvement on the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) was greater with LABA therapy than with placebo (MD -2.32, 95% CI -3.09 to -1.54; I2 = 50%, p = 0.007)</p> <p>3 studies (n=1871): More people taking a LABA showed clinically important improvement of at least four points on the SGRQ (OR 1.58, 95% CI 1.32 to 1.90; I2 = 86%, P = 0.0007)</p> <p>Severe COPD exacerbations (requiring hospitalisation), 7 studies</p> <p>the number of people hospitalised for COPD exacerbations was lower among LABA-treated participants than in those receiving placebo (OR 0.73, 95% CI 0.56 to 0.95)</p> <p>Non-fatal serious adverse events; all-cause</p> <p>All studies included in the analysis reported this outcome with participants as the level of analysis (i.e. number of people who had serious adverse events as opposed to the number of adverse events in total). When findings of all studies were pooled, no difference was observed between LABA and placebo (OR 0.97, 95%CI 0.83 to 1.14; I2 = 34%, P = 0.06). Heterogeneity was</p>

	significant at $P = 0.1$, and unexplained differences between the two formoterol doses showed opposite directions of effect.
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none">• Exacerbations were not consistently defined in trials, but across three definitions (those leading to hospitalisation, requiring a course of antibiotics or steroids or either), good evidence suggested that LABA therapy was effective.• In terms of adverse events, no significant difference was observed in rates of mortality or serious adverse events between LABA and placebo.

Systematische Reviews

Kombinationstherapie

<p>Gaebel, 2010 [7] (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)</p> <p>Triple Therapy for Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of this HTA was to evaluate the comparative clinical effectiveness, cost-effectiveness, and health services impact (impact on the number of patients using triple therapy and the associated budget impact of triple therapy: LAAC plus LABA plus ICS) in the treatment of moderate-to-severe COPD with dual bronchodilator therapy (LAAC plus LABA, SAAC [regular use] plus LABA), combination therapy (LABA plus ICS), or monotherapy (LAAC).</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Patienten mit moderater bis schwerer COPD</p> <p><u>Intervention</u> LAMA+ LABAs + ICS</p> <p><u>Komparator</u></p> <ul style="list-style-type: none"> a) Kombinationstherapie: SAMA/LAMA + LABA b) Kombinationstherapie: LABA + IC c) Monotherapie: LAMA <p>Hinweis: Alle Vergleiche mit Triple-Therapie und 1 Vergleich Kombinationstherapie (Bronchodilatoren) vs. Monotherapie</p> <p>Suchzeitraum bis 2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=k.A.)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Triple-Therapie (zwei Arten der Dreierkombination: Tiotropium + Fluticason + Salmeterol / Tiotropium + Budenosid + Formoterol) vs. Tiotropium allein:</p> <ul style="list-style-type: none"> o 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) o Lungenfunktion: Alle vier Studien berichteten von einem stat. signifikanten Unterschied zugunsten der Triple-Therapie hinsichtlich der Lungenfunktion (FEV1), wenn

	<p>verglichen wird gegen die Tiotropium Monotherapie (keine gepoolten Ergebnisse)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 der Triple-Therapie. (Keine gepoolten Ergebnisse). ○ Nebenwirkungen: Keine stat. Analyse. ○ Notfallmedikation: Inkonsistente Ergebnisse. ○ Dyspnoe: Inkonsistente Ergebnisse. <p>Triple- Therapie vs. Anticholinergika + LABA oder LABA + ICS Kombinationstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Es wurden keine statistischen Vergleiche hinsichtlich einer Triple-Therapie gegenüber einer Zweikombinationstherapie mit Bronchodilatoren in den Studien durchgeführt. <p>Dual- Bronchodilatorentherapie vs. Monotherapie (basierend auf einem Review; Vergleich: Ipratropium plus Salmeterol vs. Salmeterol allein):</p> <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>4. Kommentare der Autoren und FBMed:</p> <p>Die Studien wiesen ein heterogenes Patientenkollektiv auf und zudem Unterschiede in der Methodik (z.B Messverfahren)</p>
<p>Kilber, 2010 [26]</p> <p>The effects of long-acting bronchodilators on total mortality in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We performed a comprehensive systematic review and meta-analysis to evaluate the effects of longacting bronchodilators on total mortality in stable COPD.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> COPD (mit stufenübergreifenden Schweregraden)</p> <p><u>Intervention/ Komparator:</u> ICS + LABA (Formoterol/Budesonid, Salmeterol/Fluticason) oder der Monotherapien: Tiotropium,</p>

	<p>Formoterol, Salmeterol alleine</p> <p>Endpunkt: Mortalität (jede Ursache)</p> <p>Suchzeitraum: keine Angabe; eingeschlossene Studien von 2002 bis 2008</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 27 (n=30.495)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Kombinationstherapie ICS/LABA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 durch die große Studie von Calvery et al (74%). Die Richtung des Ergebnisses veränderte sich jedoch nicht, wenn diese Studie ausgeschlossen wurde (RR: 0.73; 95%KI: 0.54-0.99; p=0.04). ○ 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). <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

	<p>Gruppen hinsichtlich der Mortalität.</p> <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> <hr/> <p>4. Kommentare der Autoren</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 AM während Studieneinschluss. • Unterschiede in den Drop-out Raten
<p>Singh, 2009 [42]</p> <p>Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Our primary objectives were to systematically review the current evidence of the risks of pneumonia with long-term use of inhaled corticosteroids in patients with COPD. We also aimed to ascertain the risk of pneumonia-related mortality and overall mortality in these trials as a secondary objective.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (stufenübergreifende Schweregrade)</p> <p>Intervention/ Komparator: a.) ICS vs. Plazebo</p> <p>b.) ICS + LABA vs. LABA</p> <p><u>Endpunkte:</u> Jede Pneumonie (als Nebenwirkung) und schwere Pneumonien, Pneumonie bedingte Mortalität, Gesamtmortalität</p> <p>Hinweis: Der primäre Endpunkt „jede Pneumonie“ beinhaltete auch Pneumonien die als schwere unerwünschte Ereignisse berichtet wurden. Und der primäre Endpunkt „schwere Pneumonien“ umfasst auch Pneumonie assoziierte Mortalität.</p> <p>Studiendauer: 24-56 Wochen</p> <p>Suchzeitraum bis 2008</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 18 (n=6.996)</p>

	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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>4. Kommentare der Autoren</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. • Möglichkeit der Verzerrung, aufgrund fehlender individueller Daten.
<p>Singh, 2010 [43]</p> <p>Risk of pneumonia associated with long-term use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a critical review and update</p>	<p>Update der o.g. (Singh, 2009) Metaanalyse mit einer Literaturrecherche in Okt. 2009.</p> <p>(Primärer) Endpunkt: Pneumonie</p> <p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 24 Langzeitstudien mit N=23,096)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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>Kommentare der Autoren und FBMed:</p> <p>Die Studien schlossen Patienten ein mit unterschiedlicher ICS Einnahme (Dauer) und Schweregrad der COPD.</p>
<p>Rodrigo, 2009 [38]</p> <p>Safety and efficacy of combined long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting beta-</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The following two specific questions were identified: (1) what are the risks of adding an ICS to a LABA compared with LABAs monotherapy? and (2) does therapy with LABAs/ICSs provide significant clinical benefits compared with LABA monotherapy?</p> <p>2. Methodik</p>

<p>agonists monotherapy for stable COPD: a systematic review</p>	<p><u>Population</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention</u> LABA+ICS</p> <p><u>Komparator</u> LABA allein</p> <p><u>Endpunkte</u>: COPD Exazerbationen und Mortalität, Lungenfunktion, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum bis 2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 18 (n=12.446)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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>4. Einschränkungen der Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiedliche Definitionen von COPD Exazerbationen und Pneumonien in den Studien • 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>Puhan, 2009 [35]</p> <p>Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Therefore, our aim was to assess the relative effectiveness of competing inhaled drug regimens for the prevention of exacerbations in patients with stable COPD in a pooled analysis of randomized comparisons. In addition, we assessed whether the effectiveness depend on the severity of COPD, treatment duration, or the definition of an exacerbation (event based or</p>

<p>meta-analysis</p>	<p>symptom based).</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Patienten mit moderater oder schwerer COPD</p> <p><u>Intervention</u> Inhalative Arzneimittel</p> <p><u>Komparator</u>: Plazebo oder Kombinationstherapien (Untersuchte Wirkstoffe: Salmeterol, Fluticason, Tiotropium, Formoterol, Budesonid, Beclomethason)</p> <p><u>Endpunkte</u>: Exazerbationen</p> <p>Studiendauer: ≥ 4 Wochen</p> <p>Suchzeitraum bis 2007</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 35 (n=26.786)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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>4. Kommentare der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endpunkt war nur auf Exazerbationen ausgerichtet, andere Endpunkte wie Lebensqualität und Mortalität wurden nicht untersucht. • Fehlen von Patientenindividueller Daten (FEV1).
<p>Wang, 2011 [46]</p> <p>Comparison of tiotropium plus formoterol to tiotropium alone in</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This meta-analysis was performed to evaluate the differences in efficacy and adverse events associated with combination therapy compared with tiotropium alone, in patients with stable COPD.</p> <p>2. Methodik</p>

<p>stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis</p>	<p><u>Population</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention</u> Tiotropium plus Formoterol oder Arformeterol</p> <p><u>Komparator</u> Tiotropium alleine</p> <p><u>Endpunkte</u>: Lungenfunktion, Dyspnoe, Nebenwirkungen, COPD Exazerbationen</p> <p>Suchzeitraum bis Juli 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):8 (n=1868)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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>4. Kommentare der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden nur zwei relevante Studien in die Metaanalyse eingeschlossen. • Studiendesign und Arzneiregime der Kombinationstherapien waren unterschiedlich. • Daten zu geeigneten Endpunkten waren teilweise nur eingeschränkt vorhanden. • Studiendauer teilweise zu kurz um Exazerbationen adäquat evaluieren zu können.
<p>Loke, 2010 [28]</p> <p>Risk of myocardial infarction and cardiovascular death associated with inhaled corticosteroids in COPD</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Our primary objective was to systematically ascertain the risk of myocardial infarction (MI) or CV death associated with long-term use of ICS compared with control therapies in COPD. As a secondary objective, we aimed to ascertain the effects of ICS on overall mortality.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> COPD Patienten mit jeglichem Schweregrad wurden</p>

	<p>eingeschlossen</p> <p><u>Intervention/Komparator:</u> ICS vs. Plazebo oder ICS + LABA vs. LABA alleine</p> <p><u>Endpunkte:</u> Inzidenz tödlicher und nicht tödlicher Myokardinfarkte und kardiovaskulärer Todesfälle; Kombinationsendpunkt kardiovaskuläre Mortalität (tödliche Myokardinfarkte, tödliche Schlaganfälle, plötzlicher Tod, Herzstillstand, tödliche Herzrhythmusstörungen), Gesamtmortalität (da keine der RCTs Mortalität als primären Endpunkt untersucht haben).</p> <p>Suchzeitraum bis Mai 2008</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 23 (n=23396)</p> <p>(Zusätzlich werden 12 Beobachtungsstudien beschrieben; es erfolgt keine Darstellung der Ergebnisse)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>RCTs: Eine ICS Gabe war nicht mit einer stat. signifikanten Risikoreduktion von Myokardinfarkten, kardiovaskulärer Todesfälle oder Mortalität assoziiert:</p> <p><u>Myokardinfarkte:</u> ICS use was not associated with a significant effect on the risk of MI; 105 (1.0%) out of 10,222 versus 107 (1.2%) out of 8,951 for control; RR 0.95 (95% CI 0.73–1.23); p=0.68</p> <p><u>kardiovaskulärer Todesfälle:</u> ICS use was not associated with a significant effect on the risk of CV death; 149 (1.8%) out of 8,274 versus 145 (1.9%) out of 7,705 for control; RR 1.02 (95% CI 0.81–1.27) p=0,89</p> <p><u>Mortalität:</u> ICS use was not associated with a significant effect on the risk of mortality; 580 (5.2%) out of 11,241 versus 596 (5.8%) out of 10,211 for control; RR 0.96 (95% CI 0.86–1.07); p=0.43</p> <p>4. Kommentare der Autoren</p> <p>Bei den Beobachtungsstudien war die Studienanzahl beschränkt auf publizierte Studien, während bei den RCTs auch unpublizierte Daten zugezogen wurden.</p>
<p>Rodrigo, 2012 [40]</p> <p>Comparison of three combined pharmacological</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The objective of this systematic review is to assess the efficacy of these therapeutic combinations compared with tiotropium monotherapy in COPD patients.</p>

<p>approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: A systematic review</p>	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Patienten mit einer moderaten bis schweren COPD</p> <p><u>Intervention/Komparator:</u> Tiotropium+LABA („Dualtherapie“) oder LABA+ICS („Kombinationstherapie“) oder Triotropium+LABA+ICS („Dreifachkombinationsherapie“) vs. Tiotropium Monotherapie</p> <p><u>Endpunkte:</u> Lungenfunktion (FEV1), Notwendigkeit einer Notfallmedikation, Lebensqualität, Dyspnoe, COPD Exazerbationen, Gesamtmortalität, Studienabbrüche, schwere Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum bis 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 20 (n=6803)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</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>4. Kommentare der Autoren</p> <p>Unterschiede zwischen den Studien in: Studiendauer, Stichprobenumfang, Endpunkte (primär/sekundär).</p>

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

<p>Liu, 2014 [27]</p> <p>Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in COPD: a meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This meta-analysis was conducted to verify whether the efficacy of tiotropium plus FSC is superior to tiotropium alone in COPD patients.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with COPD</p> <p>Intervention: tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol</p> <p>Komparator: tiotropium alone</p> <p>Endpunkt: Lung function, exacerbations of COPD, HRQoL, Safety</p> <p>Suchzeitraum : bis Dez 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 (n=1.268)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: k.A.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Lung function</u> (6 trials)</p> <p>“triple therapy” (tiotropium plus FSC) was associated with significant increases in mean change in trough FEV1 from baseline to the end of follow-up (WMD 54.64 mL; 95% CI 51.76 to 57.52 mL; P < 0.001)</p> <p><u>Exacerbations</u> of COPD (proportion of patients who experienced at least 1) (4 trials)</p> <p>The proportion was lower in the Tio + FSC group (OR 0.73; 95% CI 0.55 to 0.96; p= 0.03)</p> <p><u>Health-related quality of life</u> (with SGRQ) (4 trials)</p> <p>Combination therapy with tiotropium plus FSC improved SGRQ total score significantly more than did therapy with tiotropium alone (WMD 4.63; 95% CI 4.26 to 5.01; P < 0.001)</p> <p><u>Safety</u> (5 trials)</p> <p>Overall cumulative incidence of adverse events was 39.4% in the Tio + FSC group and 34.3% in the Tio group. The overall analysis showed no statistically significant increase in total adverse events in the Tio+FSC group (OR 1.24; 95% CI 0.98 to 1.57; p = 0.07)</p> <p>No statistically significant difference in serious adverse events between the two groups (OR 0.95; 95% CI 0.59 to 1.52; p = 0.83)</p>

	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • FSC added to tiotropium provided greater improvement in lung function, quality of life and COPD exacerbations in patients with stable COPD. And the use of “triple therapy” did not increase the risk of adverse events. • Long-term randomized controlled trials comparing this combined pharmacological approach with tiotropium are required to confirm the extent of these benefits and to assess the new and emerging pharmacological options for maintenance treatment.
--	--

Monotherapie

<p>Cope, 2011 [5]</p> <p>Comparative efficacy of indacaterol 150 µg and 300 µg versus fixed-dose combinations of formoterol + budesonide or salmeterol + fluticasone for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease - a network meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare efficacy of indacaterol to that of fixed-dose combination (FDC) Formoterol and budesonide (FOR/BUD) and FDC salmeterol and fluticasone (SAL/FP) for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) based on the available randomized clinical trials (RCTs).</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Erwachsene mit COPD (Schweregrad: schwere oder sehr schwere COPD)</p> <p><u>Intervention</u> Indacaterol (150 µg & 300 µg)</p> <p><u>Komparator</u>: Formoterol + Budesonide oder Salmeterol + Fluticasone oder Plazebo</p> <p><u>Endpunkte</u>: Lungenfunktion (FEV1); Lebensqualität; TDI Score</p> <p>Suchzeitraum bis 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 15 (n=10211)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung :</p> <p>Indacaterol Dosierung 150 µg:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Stat. signifikant größere Veränderung vom Ausgangswert in FEV1 nach 12 Wochen im Vergleich zu Formoterol/Budenosid (9/160 µg: 0.13 / 9/320 µg: (0.09 L; 95%KI: 0.06, 0.11) und war vergleichbar mit Salmeterol/Fluticason. □0.

	<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 einen vorteilhaften Effekt hinsichtlich des FEV1 im Vergleich zu beiden Formoterol/Budesonid Dosierungen zeigt und vergleichbar ist gegenüber der Kombination Salmeterol/Fluticason (beide Dosierungen). ○ Indacaterol 150 µg und 300 µg zeigten eine Vergleichbarkeit im TDI Score gegenüber Salmeterol/Fluticason (beide Dosierungen). <p>4. Kommentare der Autoren</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>Halpin, 2009 [12]</p> <p>Patient-level pooled analysis of the effect of tiotropium on COPD exacerbations and related hospitalisations</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>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>2. Methodik: Pooled Patient-level Analysis</p> <p><u>Population</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention</u> Tiotropium</p> <p><u>Komparator</u> Plazebo</p> <p><u>Endpunkte</u>: Exazerbationen; Krankenhauseinweisungen aufgrund Exazerbationen</p> <p>Studiendauer: > 24 Wochen</p> <p>Suchzeitraum: es wurden RCT eingeschlossen, die bis Feb 2006 abgeschlossen waren</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 (n=6171, 2.862 in Plazebogruppe; 3.309 in Tiotropiumgruppe)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn verglichen wird mit Plazebo reduziert Tiotropium signifikant (21%) sowohl das Risiko auf COPD Exazerbationen

	<p>(HR: 0.793; 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>4. Kommentare der Autoren</p> <p>Unterschiede u.a.in: Zeit zwischen den Visiten, Studiendauer, Definition von Exazerbationen und der Population.</p>
<p>Wang, 2012 [47] Effect of long-acting beta-agonists on the frequency of COPD exacerbations: a meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung This meta-analysis was performed to evaluate the effect of long-acting beta-agonists on the frequency of exacerbations.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention:</u> LABAs: Salmeterol, Formoterol, Indacaterol</p> <p><u>Komparator:</u> Plazebo</p> <p><u>Endpunkte:</u> Exazerbationen („moderate“=(Einsatz von Antibiotika oder systemische Steroide) –,„schwere“= Krankenhauseinweisung); Therapieabbruch aufgrund Exazerbation)</p> <p>Suchzeitraum bis Dez. 2010</p> <p>Studiendauer: mind. 24 Wochen</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17 (n=11871)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: nach Cochrane Handbook</p> <p>3. Ergebnisse</p> <p><u>COPD exacerbations (16 studies) LABA vs placebo</u></p> <p>salmeterol vs placebo (8 trials): OR 0.79 (95% CI 0.7 to 0.9)</p> <p>formoterol vs placebo (7 trials): OR 0.83 (95% CI 0.73 to 0.96)</p> <p>indacaterol vs placebo (3 trials): OR 0.82 (95% CI 0.69 to 0.97)</p>

	<p><u>LABA vs placebo (total):</u> OR 0.81 (95% CI 0.75 to 0.88)</p> <p>4. Kommentare der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • In den meisten Studien waren Exazerbationen nicht der primäre Endpunkt. • Begleitmedikation in Indacaterol Studien erlaubt (wahrer Effekt der Monotherapie?). • When both arms were not exposed to ICS, there was no significant reduction in exacerbations for formoterol compared with placebo. • Salmeterol, but not formoterol, decreased exacerbations significantly in the absence of ICS.
<p>Kaplan, 2010 [19]</p> <p>Effect of tiotropium on quality of life in COPD: a systematic review</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of this study was to review systematically the literature on the effect of the LAAC tiotropium on disease specific health-related QoL (HRQoL).</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Patienten mit COPD (Schweregrad unklar)</p> <p><u>Intervention:</u> Tiotropium</p> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> a) Plazebo b) Ipratropium c) Salmeterol d) Salmeterol/Fluticason e) Tiotropium plus einem anderen AM f) Tiotropium plus zwei andere AM <p><u>Endpunkte:</u> Lebensqualität (SGRQ und TDI Score)</p> <p>Suchzeitraum bis 2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 24 (n=dddd)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung :</p> <p>Tiotropium vs. Plazebo (16 trials)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

	<p>Verbesserung von 4 Einheiten erreicht.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Verbesserung unter Tiotropium hinsichtlich des TDI- Index. <p>Tiotropium vs. andere aktive Therapien (Mono- oder Kombinationstherapien) (7 trials)</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 keine stat. Vergleiche). 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>4. Kommentare der Autoren</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 [45]</p> <p>Does tiotropium lower exacerbation and hospitalization frequency in COPD patients: results of a meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The purpose of this study is to estimate the effect of tiotropium, a long-acting anticholinergic inhalant, on exacerbation and hospitalisation frequency.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention:</u> Tiotropium</p> <p><u>Komparator:</u> Plazebo, Salmeterol, Ipratropium</p> <p><u>Endpunkte:</u> Anzahl der Exazerbationen und Anzahl der Krankenhauseinweisungen</p>

	<p>Suchzeitraum bis Nov 2008</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 (n=13.103)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiotropium vs. Plazebo (8 trials): Tiotropium reduziert stat. signifikant die Anzahl an Exazerbationen (0,31; 95% KI: 0,46-0,17) und Krankenhauseinweisungen (0,04; 95% KI 0,08- 0,01), wenn verglichen wird mit Plazebo. • Tiotropium vs. Ipratropium (1 trial): Tiotropium reduziert stat. signifikant die Anzahl an Exazerbationen (0,23; 95% KI 0,31-0,15) und Krankenhauseinweisungen (0,06; 95% KI -0,09; -0,03), wenn verglichen wird mit Ipratropium. • Tiotropium vs. Salmeterol (1 trials): Es wurde ein stat. signifikanter Unterschied zugunsten der Tiotropiumtherapie hinsichtlich der Anzahl Exazerbation gezeigt, wenn verglichen wird mit Salmeterol (-0,16; 95% KI: -0,29;-0,03); jedoch kein stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich Krankenhauseinweisungen. <p>4. Kommentare der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Möglichkeit auf Publikationsbias (Studien mit weniger vorteilhaften Ergebnissen nicht publiziert). • Unvollständige Daten (Salmeterol Studien) • Keine stratifizierten Ergebnisse hinsichtlich der unterschiedlichen Schweregrade.
<p>Rodrigo, 2009 [37]</p> <p>Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the safety of regular use of inhaled tiotropium bromide in patients with any severity of COPD.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Patienten mit stabiler COPD</p> <p><u>Intervention</u> Tiotropium</p> <p><u>Komparator</u> Plazebo oder einer anderen aktiven Therapie</p> <p><u>Endpunkte</u>: Kombinationsendpunkt aus: bedeutsamen/unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen, kardiovaskulärer Mortalität, und nicht tödlichem Myokardinfarkt oder Schlaganfall während der Behandlungsperiode, Gesamtmortalität</p> <p>Suchzeitraum bis 2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 (n=18.111)</p>

	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 15 trials (n=15,695) (davon 13 trials gegen Plazebo) zeigten kein stat. signifikant erhöhtes Risiko unter Tiotropium im Vergleich zur Kontrolle hinsichtlich des primären Endpunktes (3.6% vs. 4.0%). • 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>4. Kommentare der Autoren</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 [41] Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data</p>	<p>1. Fragestellung We aimed to establish the effects of inhaled budesonide on the risk of pneumonia in such patients.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention</u> Inhalatives Budesonid</p> <p><u>Komparator</u> Kontrolle (Plazebo oder Formoterol)</p> <p><u>Endpunkt</u> Pneumonie als Nebenwirkung oder schwere Nebenwirkung</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): k.A.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n=7042)</p>

	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen hinsichtlich der Inzidenz von Pneumonien</p> <p>Hinweis: Zunehmendes Alter und abnehmende % des FEV1 waren nur zwei Variablen die signifikant mit einem Auftreten von Pneumonien assoziiert waren.</p>
<p>Yohannes, 2011 [50]</p> <p>Tiotropium for treatment of stable COPD: a meta-analysis of clinically relevant outcomes</p>	<p>4. Kommentare der Autoren</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. <p>1. Fragestellung</p> <p>To systematically review recent evidence on the effectiveness of tiotropium versus placebo, ipratropium, and long-acting-β2-agonists on outcomes relevant to patients with stable COPD, including health-related quality of life, dyspnea, exacerbations and hospitalizations.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention:</u> Tiotropium</p> <p><u>Komparator:</u> Plazebo, Ipratropium, und LABAs</p> <p><u>Endpunkte:</u> Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Dyspnoe, Exazerbationen und Krankenhauseinweisungen</p> <p>Suchzeitraum bis Januar 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 16 (n=16301)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> 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, $p < 0.001$) und Ipratropium (OR: 2.10, 95% KI 1.28–3.44, $p=0 .003$). 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%

	<p>KI 0.80–0.98, $p=0.02$), jedoch nicht schwere unerwünschte Ereignisse ($p=0.19$) wenn verglichen wird gegen Plazebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vermehrtes Auftreten der Nebenwirkung „trockener Mund“ unter Tiotropium (7.4%) verglichen mit Ipratropium (3.9%), Salmeterol (1.6%) und Plazebo (2.0%).
	<p>4. Kommentare der Autoren:</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. • Möglichkeit des Publikations-Bias.
<p>Rodrigo, 2012 [39]</p> <p>Comparison of Indacaterol with Tiotropium or twice-daily long-acting beta-agonists for stable COPD: A systematic review</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The objective of this systematic review was to explore the efficacy and safety of inhaled indacaterol in comparison with tiotropium or TD-LABA in moderate-severe COPD.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Patienten mit moderater bis schwerer COPD</p> <p><u>Intervention</u> Indacaterol</p> <p><u>Komparator</u> Tiotropium oder LABA (2x täglich)</p> <p><u>Endpunkte</u>: FEV1, Notwendigkeit einer Notfallmedikation, Dyspnoe (TDI Index), Gesundheitszustand (SGRQ), Exazerbationen, Nebenwirkungen (schwere), Studienabbrüche, Mortalität (jede Ursache), andere Vitalparameter</p> <p>Suchzeitraum bis Dez. 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 (n=5920)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</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,

	<p>1.68; p= 0.00001).</p> <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 Wahrscheinlich den minimal klinisch relevanten Unterschied zu erreichen; p = 0.008), und dem Gesundheitszustand (21% höhere Wahrscheinlich den minimal klinisch relevanten Unterschied zu erreichen; p=0.04). <p>Allgemein: Vergleichbares Sicherheitsprofil und Verträglichkeit zwischen den Interventionen.</p>
	<p>4. Kommentare der Autoren</p> <p>Kleine Anzahl an Studien.</p>
<p>CADTH, 2012 [1]</p> <p>Tiotropium Compared with Ipratropium for Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review of the Clinical Effectiveness (Rapid Response Report)</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>What is the clinical effectiveness of tiotropium compared with ipratropium for the treatment of patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease?</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Adults with moderate to severe COPD</p> <p><u>Intervention</u> Tiotropiumbromid</p> <p><u>Komparator</u> Ipratropiumbromid</p> <p>Endpunkte: Clinical effectiveness: pulmonary function, chronic activity related dyspnea, health status</p> <p>Suchzeitraum : 2009-2012, Update zu einem Report aus 2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien: 1 HTA-Bericht, 1 Syt. Review</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Tiotropium appears to help improve objective lung function test measures, reduce the proportion of patients with ≥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]</p> <p>Safety and Efficacy of 12-Week or Longer Indacaterol Treatment in Moderate-to-Severe COPD Patients: A Systematic Review</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This is a meta-analysis of the safety and efficacy of indacaterol in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with treatment duration of C12 weeks.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Patienten mit COPD</p> <p><u>Intervention</u> Indacaterol</p> <p><u>Komparator</u> Placebo oder andere Bronchodilatoren</p> <p><u>Endpunkt</u>: Bronchodilator Effect FEV1, Breathlessness</p> <p>Studiendauer: ≥ 12 Wochen</p> <p>Suchzeitraum bis Sept. 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 (n=5952)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung:</p> <p>Bronchodilator Effect (Post-Dose Trough FEV1) (2 trials n=1569)</p> <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. <p>Breathlessness</p> <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. <p>As-needed use of salbutamol</p> <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). <p>Health status (SGRQ)</p> <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.

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Indacaterol improved St George's Respiratory Questionnaire scores more than placebo and open-label tiotropium, but not formoterol. <p>Safety</p> <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 [33]</p> <p>Efficacy and safety of roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The purpose of this study was to systematically review the clinical effectiveness and safety of roflumilast.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Patienten mit COPD</p> <p><u>Intervention</u> Roflumilast</p> <p><u>Komparator</u> placebo</p> <p><u>Endpunkte:</u> FEV1, Exacerbation, Lebensqualität, Mortalität</p> <p>Studiendauer: ≥ 12 Wochen</p> <p>Suchzeitraum bis März 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n=8698)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</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.

Leitlinien

<p>GOLD, 2014 [11] Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Update 2014)</p>	<p>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (=GOLD)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Systematische Literaturrecherche (Suchzeitraum bis Dez. 2013, 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> <p>Beta2-agonists</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Regular and as needed use of SABA 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 bronchodilation 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). <p>Anticholinergics</p> <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). <p>Methylxanthines</p> <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). <p>Combination Bronchodilator Therapy</p> <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).

Classification of Severity of Airflow Limitation in COPD (based on Post-Bronchodilator FEV1) In patients with FEV1/FVC < 0.70:

GOLD 1: Mild	FEV1 ≥ 80% predicted
GOLD 2: Moderate	50% ≤ FEV1 < 80% predicted
GOLD 3: Severe	30% ≤ FEV1 < 50% predicted
GOLD 4:Very Severe	FEV1 < 30% predicted

There is only a weak correlation between FEV1, symptoms and impairment of a patient's HRQL within any given category, patients may have anything between relatively well preserved to very poor health status. For this reason, formal symptomatic assessment is also required.

Assessment of Exacerbation Risk

The rate at which exacerbations occur varies greatly between patients. The best predictor of having frequent exacerbations (2 or

more exacerbations per year) is a history of previous treated events. In addition, worsening airflow limitation is associated with an increasing prevalence of exacerbations and risk of death. Hospitalization for a COPD exacerbation is associated with a poor prognosis with increased risk of death.

There are three methods of assessing exacerbation risk. One is a population-based method using the GOLD Spirometric classification, with GOLD 3 or GOLD 4 categories indicating high risk. The second based on the individual patient's history of exacerbations with two or more exacerbations in the preceding year indicating high risk. The third is a history of hospitalization due to an exacerbation in the preceding year. (If there is a discrepancy between these criteria, the assessment pointing to the highest risk should be used.)

Assessment of Symptoms

A simple measure of breathlessness such as the Modified British Medical Research Council (mMRC) Questionnaire was considered adequate for assessment of symptoms, as the mMRC relates well to other measures of health status and predicts future mortality risk. However, it is now recognized that COPD has multiple symptomatic effects.

COPD Assessment Test (CAT). The COPD Assessment

Test is an 8-item unidimensional measure of health status impairment in COPD¹²⁴. It was developed to be applicable worldwide and validated translations are available in a wide range of languages. The score ranges from 0-40, correlates very closely with the SGRQ, and has been extensively documented in numerous publications

Model of Symptom/Risk of Evaluation of COPD

When assessing risk, choose highest risk according to GOLD or exacerbation history. One or more hospitalizations for COPD exacerbations should be considered high risk.

Patient category	Characteristics	Spirometric classification	Exacerbations per year	CAT	mMRC
A	Low Risk Less Symptoms	GOLD 1-2	≤1	<10	0-1
B	Low Risk. More Symptoms	GOLD 1-2	≤1	≥10	≥2

C	High Risk. Less Symptoms	GOLD 3-4	≥2	<10	0-1
D	High Risk. More Symptoms	GOLD 3-4	≥2	≥10	≥2

The groups can be summarized as follows:

- Patient Group A- Low Risk, Less Symptoms

Typically GOLD 1 or GOLD 2 (Mild or Moderate airflow limitation); and/or 0-1 exacerbation per year and no hospitalization for exacerbation; and CAT score < 10 or mMRC grade 0-1

- Patient Group B - Low Risk, More Symptoms

Typically GOLD 1 or GOLD 2 (Mild or Moderate airflow limitation); and/or 0-1 exacerbation per year and no hospitalization for exacerbation; and CAT score ≥ 10 or mMRC grade ≥ 2

- Patient Group C -High Risk, Less Symptoms

Typically GOLD 3 or GOLD 4 (Severe or Very Severe airflow limitation); and/or ≥ 2 exacerbations per year or ≥ 1 with hospitalization for exacerbation; and CAT score < 10 or mMRC grade 0-1

- Patient Group D- High Risk, More Symptoms

Typically GOLD 3 or GOLD 4 (Severe or Very Severe airflow limitation); and/or ≥ 2 exacerbations per year or ≥ 1 with hospitalization for exacerbation; and CAT score ≥ 10 or mMRC grade ≥ 2

Evidence to support this classification system includes:

- Patients with a high risk of exacerbations tend to be in GOLD categories 3 and 4 (Severe or Very Severe airflow limitation, and can be identified quite reliably from their own past history
- Higher exacerbation rates are associated with faster loss of FEV1 and greater worsening of health status
- Hospitalization for a COPD exacerbation is associated with a poor prognosis.
- CAT scores ≥ 10 are associated with significantly impaired health status

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="566 179 726 705">Group A</td> <td data-bbox="726 179 1495 705"> <p>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.</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="566 705 726 1355">Group B</td> <td data-bbox="726 705 1495 1355"> <p>Patients have more significant symptoms but still a low risk of exacerbations. Long-acting bronchodilators 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.</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="566 1355 726 2027">Group C</td> <td data-bbox="726 1355 1495 2027"> <p>Patients have few symptoms but a high risk of 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.</p> <p>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</p> </td> </tr> </table>	Group A	<p>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.</p>	Group B	<p>Patients have more significant symptoms but still a low risk of exacerbations. Long-acting bronchodilators 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.</p>	Group C	<p>Patients have few symptoms but a high risk of 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.</p> <p>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</p>
Group A	<p>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.</p>						
Group B	<p>Patients have more significant symptoms but still a low risk of exacerbations. Long-acting bronchodilators 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.</p>						
Group C	<p>Patients have few symptoms but a high risk of 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.</p> <p>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</p>						

		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.
	Group D	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. 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.

Initial Pharmacologic Management of COPD*			
Patient Group	Recommended First Choice	Alternative Choice	Other Possible Treatments**
A	Short-acting anticholinergic prn or Short-acting beta2-agonist prn	Long-acting anticholinergic or Long-acting beta2-agonist or Short-acting beta2-agonist and short-acting anticholinergic	Theophylline
B	Long-acting anticholinergic or Long-acting beta2-agonist	Long-acting anticholinergic and long-acting beta2-agonist	Short-acting beta2-agonist and/or Short-acting anticholinergic Theophylline
C	Inhaled corticosteroid + long-acting beta2-	Long-acting anticholinergic and long-acting beta2-	Short-acting beta2-agonist and/or

	agonist or Long-acting anticholinergic	agonist or Long-acting anticholinergic and phosphodiesterase-4 Inhibitor Or Long-acting beta2- agonist and phosphodiesterase-4 Inhibitor	Short-acting anticholinergic Theophylline
D	Inhaled corticosteroid + long-acting beta2- agonist and/ or Long-acting anticholinergic	Inhaled corticosteroid + long-acting beta2- agonist and long-acting anticholinergic or Inhaled corticosteroid + long-acting beta2- agonist and phosphodiesterase-4 inhibitor or Long-acting anticholinergic and long-acting beta2- agonist or long-acting anticholinergic and phosphodiesterase-4 inhibitor	Carbocysteine Short-acting beta2- agonist And/or Short-acting anticholinergic 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>			
Qaseem, 2011 [36] Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from the	<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> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>The ACP' Guideline Grading System (Adopted from the classification developed by GRADE</p> </div>		

American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society	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			
<p><u>Recommendations:</u></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). • 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). <p>ACP, ACCP, ATS, and ERS recommend that clinicians should</p>			

	<p>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).</p>
	<p>Anmerkung FBMed: Kein Hinweis zu eosinophiler COPD</p>
<p>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2010 [32] 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>	<p>Systematische Literaturrecherche; Suchzeitraum bis Aug. 2009 (Update zu der Version aus 2004) Level of Evidence nach der GRADE Systematik.</p> <p>Recommendations</p> <p><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: <ul style="list-style-type: none"> ○ if FEV₁ ≥ 50% predicted: either long-acting beta₂ agonist LABA or LAMA ○ if FEV₁ < 50% predicted: either LABA with ICS in a combination inhaler, or LAMA. • In people with stable COPD and an FEV₁ ≥ 50% who remain breathless or have exacerbations despite maintenance therapy with a LABA:

	<ul style="list-style-type: none"> ○ 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. <p><u>Oral Therapy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Oral corticosteroids: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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
--	---

	<p>(GRADE A).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-tussive therapy: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anti-tussive therapy should not be used in the management of stable COPD (GRADE D). <p>Combined oral and inhaled therapy:</p> <p>If patients remain symptomatic on monotherapy, their treatment should be intensified by combining therapies from different drug classes. Effective combinations include: beta2 agonist and theophylline; anticholinergic and theophylline (GRADE A)</p>								
	<p>Anmerkung FBMed:</p> <p>Kein Hinweis zu eosinophiler COPD</p>								
<p>ICSI, 2013 [17] Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (Updated March 2013)</p>	<p>ICSI =Institute for Clinical Systems improvement</p> <p>ICSI GRADE System: High, if no limitation Moderate, if some limitations Low, if serious limitations</p> <p>Evidence Definitions: High Quality Evidence = Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate Quality Evidence = Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low Quality Evidence = Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate or any estimate of effect is very uncertain.</p> <p>Systematische Literaturrecherche (bis September 2012)</p> <p>Weitere Informationen zu dem methodischen Vorgehen finden sich auf den Internetseiten der ICSI.</p> <p>Pharmacologic Management</p> <table border="1" data-bbox="579 1765 1461 1993"> <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> <ul style="list-style-type: none"> • Short-acting bronchodilators as needed for symptoms </td> </tr> </tbody> </table>	COPD Severity	FEV1% Predicted	FEV1/FVC	Therapy	Mild	≥ 80%	< 0.7	<ul style="list-style-type: none"> • Short-acting bronchodilators as needed for symptoms
COPD Severity	FEV1% Predicted	FEV1/FVC	Therapy						
Mild	≥ 80%	< 0.7	<ul style="list-style-type: none"> • Short-acting bronchodilators as needed for symptoms 						

	Moderate	50-79%	< 0.7	<ul style="list-style-type: none"> • Daily long-acting bronchodilators • Pulmonary rehabilitation • ICS are indicated if hospitalized for frequent COPD exacerbations • Consider adding a PDE4 inhibitor
	Severe	30-49%	< 0.7	<ul style="list-style-type: none"> • Daily long-acting bronchodilators as above plus inhaled corticosteroids to reduce exacerbations • Oral steroid bursts for exacerbations
	Very severe	<30% or <50% plus chronic respiratory failure	< 0.7	<ul style="list-style-type: none"> • Combination therapy as above • Oral steroids as needed
<p>Anmerkung FBMed: Kein Hinweis zu eosinophiler COPD</p>				

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 24.07.2014**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees
2	(chronic NEXT obstructive NEXT pulmonary NEXT disease):ti,ab,kw or (COPD):ti,ab,kw
3	(#1 or #2)
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
5	(#3 or #4)
6	#5 from 2009 to 2014

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 24.07.2014

#	Suchfrage
1	"Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/drug therapy"[Majr]
2	("chronic obstructive pulmonary disease"[Title/Abstract] OR copd[Title/Abstract] OR (chronic[Title/Abstract] AND obstructive[Title/Abstract] AND (pulmonary[Title/Abstract] OR lung[Title/Abstract] AND disease[Title/Abstract]))
3	(((((drug[Title/Abstract] OR (drug therap*[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract] OR therapies[Title/Abstract] OR treat[Title/Abstract] OR treatment*[Title/Abstract]
4	(#2) AND #3
5	(#1) OR #4
6	(#5) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
7	(#5) AND (((((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 analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))
8	(#6) OR #7
9	(#8) AND ("2009/07/01"[PDAT] : "2014/07/24"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 24.07.2014

#	Suchfrage
15	"Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Majr]
16	("chronic obstructive pulmonary disease"[Title/Abstract] OR copd[Title/Abstract] OR (chronic[Title/Abstract] AND obstructive[Title/Abstract] AND (pulmonary[Title/Abstract] OR lung[Title/Abstract] AND disease[Title/Abstract]))
17	(#15) OR #16
18	(#17) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR recommendation*[Title])
19	(#18) AND ("2009/07/01"[PDAT] : "2014/07/24"[PDAT])

Literatur:

1. 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.):
2. Cheyne L, Irvin Sellers MJ, White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; (9):
3. Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2012; (9): CD009157.
4. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; (11):
5. 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.
6. De Coster DA, Jones M, Thakrar N. Beclometasone for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; (10.):
7. 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. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2010; [Technology report no 127].
8. 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): G-BA 2004; <https://www.g-ba.de/downloads/62-492-21/2004-12-22-RSAV11.pdf>, Zugriff am 24.07.2014.

9. 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 - Acridiniumbromid vom 21.03.2013. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013; http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1674/2013-03-21_AM-RL-XII_Aclidiniumbromid_BAnz.pdf, Zugriff am 06.05.2013.
10. 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 - Indacaterol/Glycopyrronium vom 08. Mai 2014. Berlin (Ger): G-BA 2014; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1982/2014-05-08_AM-RL-XII_Indacaterol-Glycopyrronium_2013-11-15-D-081_BAnz.pdf, Zugriff am 24.07.2014.
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Update 02/2014). Vancouver, WA (USA): Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2014; http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report2014_Feb07.pdf, Zugriff am 25.07.2014.
12. 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.
13. 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.
14. 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 28.07.2014.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP chronisch obstruktive Lungenerkrankung. Abschlussbericht, Vers.1.0, Stand: 05.11.2013. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; IQWiG-Berichte - Nr. 194 https://www.iqwig.de/download/V12-01_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-das-DMP-COPD.pdf, Zugriff am 07.01.2014.

16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Indacaterol/Glycopyrronium - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung [A13-40]). Köln (Ger): IQWiG 2014; IQWiG-Berichte - Nr. 205.https://www.iqwig.de/download/A13-40_Indacaterol-Glycopyrronium_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, Zugriff am 24.07.2014.

17. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Ninth edition: March 2013. Bloomington, MN (USA): ICSI 2013; <https://www.icsi.org/asset/yw83qh/COPD.pdf>, Zugriff am 28.07.2014.

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 Syst Rev* 2011; (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 Syst Rev* 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 Syst Rev* 2012; (4): CD008989.

23. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; (7): CD009285.

24. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10 CD010177.

25. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; (3): CD010115.

26. 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.

27. Liu Y, Shi H, Sun X, Zhang D, Zhang Y, Yang K, Mi L, Li M. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in COPD: a meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2014; 25 (5): 491-5.
28. 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.
29. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Holmes R, Normansell R. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11 CD003794.
30. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8 CD006826.
31. 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 Syst Rev* 2012; (9): CD006829.
32. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update). Review decision date: June 2013. London (UK): NICE 2010; -NICE clinical guideline 101. <https://www.nice.org.uk/Guidance/CG101#>, Zugriff am 24.07.2014.
33. 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.
34. Poole P, Black PN, Cates CJ. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (8): CD001287.
35. 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.
36. 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.

37. 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.
38. 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.
39. Rodrigo GJ, Neffen H. Comparison of indacaterol with tiotropium or TWICE-DAILY LONG-ACTING BETA-AGONISTS FOR STABLE COPD: A SYSTEMATIC REVIEW. *Chest* 2012;
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Spencer S, Karner C, Cates CJ, Evans DJ. Inhaled corticosteroids versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Stand*: 2011. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (12): CD007033.
45. 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.
46. 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.
47. 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* 2012; 37 (2): 204-11.

48. **Welsh EJ, Cates CJ, Poole P. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2013; 5 CD007891.**

49. **Yang IA, Clarke MS, Sim Esther HA, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2012; (7): CD002991.**

50. **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.**