

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

**und**

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

**Vorgang: 2016-02-01-D-210 Umeclidinium**

Stand: August 2015

## Umeclidinium zur Behandlung der COPD

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

#### 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 Abschnitt II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet COPD*

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

Nicht angezeigt

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

- Acclidiniumbromid/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)
- Fluticason furoat/Vilanterol (Beschluss nach § 35a SGB V vom 20.03.2014)
- Acclidiniumbromid (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 (COPD)*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet COPD

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Umeclidinium Incruse®	„Incruse® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt“
<b>SABA: Selektive Beta2-Adrenozeptor-Agonisten, kurzwirksame</b>	
Beispielhaft Salbutamol R03AC02 generisch	Zur Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen mit reversibler Obstruktion, wie z. B. Asthma bronchiale oder chronische Bronchitis. Hinweis: Eine längerfristige Behandlung soll symptomorientiert und nur in Verbindung mit einer entzündungshemmenden Dauertherapie erfolgen. (Salbutamol CT, Januar 2014)
<b>LABA: Selektive Beta2-Adrenozeptor Agonisten, langwirksame</b>	
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®, Februar 2015)
Formoterol R03AC13 generisch	Prophylaxe und Behandlung der Bronchokonstriktion bei Patienten mit reversibler oder irreversibler COPD einschließlich chronischer Bronchitis und Emphysem. (Foradil®P, August 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. Hinweis: Spiropent Tabletten sind nicht zur symptomorientierten Behandlung des akuten Asthmaanfalls geeignet. Eine Behandlung mit Spiropent Tabletten sollte in Ergänzung zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie mit Kortikoiden oder anderen entzündungshemmend wirkenden Substanzen erfolgen. (Spiropent®, März 2014)
Indacaterol R03AC18 Onbrez®	Onbrez® Breezhaler® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie der Atemwegsobstruktion bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. (Onbrez® Breezhaler®, Oktober 2014)

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet COPD

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
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))
Olodaterol R03AC19 Striverdi® Respimat®	Striverdi Respimat ist indiziert als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). (Striverdi® Respimat®, November 2013)
<b>SAMA: Anticholinergika, kurzwirksame</b>	
Ipratropiumbromid R03BB01 generisch	Ipratropiumbromid wird zur Therapie von reversiblen Bronchospasmen in Zusammenhang mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) eingesetzt. (Ipratropium Teva®, September 2014)
<b>LAMA: Anticholinergika, langwirksame</b>	
Tiotropiumbromid R03BB04 Spiriva® Respimat®	Tiotropium ist indiziert als dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator zur Befreiung von Symptomen bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). (Spiriva® Respimat®, November 2014)
Acidiniumbromid R03BB05 Bretaris®/Eklira Genuair®	Bretaris® Genuair® bzw. Eklira® Genuair® werden als bronchodilatatorische Dauertherapie zur Befreiung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet. (Bretaris® Genuair® April 2015 bzw. Eklira® Genuair® April 2015)
Glycopyrroniumbromid R03BB06 Seebri® Breezhaler®	Seebri® Breezhaler® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. (Seebri® Breezhaler®, Mai 2015)
<b>Xanthine</b>	
Beispielhaft Theophyllin R03DA04 generisch	Bronchospasmolytikum/Antiasthmikum 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).

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet COPD

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
	Hinweis: Es wird empfohlen die Dauertherapie dieser Erkrankungen mit Theophyllin in Kombination mit anderen, die Bronchien erweiternden und entzündungshemmenden Arzneimitteln, wie z. B. lang wirksamen $\beta$ -Sympathomimetika und Glukocortikoiden durchzuführen. Arzneimittel mit verzögerter Theophyllin-Freisetzung, wie Theophyllin retard ratiopharm®, sind nicht zur Akutbehandlung des Status asthmaticus oder der akuten Bronchospastik bestimmt. (Theophyllin retard-ratiopharm®, April 2014)
<b>Phosphodiesterase-Inhibitoren</b>	
Roflumilast, oral R03DX07 Daxas®	Daxas® ist indiziert zur Dauertherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerer COPD (chronisch-obstruktive pulmonale Erkrankung, FEV <sub>1</sub> nach Anwendung eines Bronchodilatators weniger als 50% vom Soll) und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie. (Daxas®, April 2015)
<b>Glucokortikosteroide</b>	
Glucokortikosteroide, inhalativ	
Beispielhaft Beclometason R03BA01 generisch	Zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glucokortikoiden erforderlich ist, wie z. B. bei – Asthma bronchiale – chronisch obstruktive Bronchitis Hinweis: Beclometason-CT Dosieraerosol ist nicht zur Behandlung von plötzlich auftretenden Atemnotanfällen (akuter Asthmaanfall oder Status asthmaticus) geeignet. (Beclometason-CT, April 2014)
Glucokortikosteroide, oral	
Beispielhaft Prednisolon H02AB06 generisch	- akute Exacerbation einer COPD (DS: b), empfohlene Therapiedauer bis zu 10 Tagen. (Prednisolon-acis®, Mai 2014)
<b>Kombinationen: Selektiver Beta2-Adrenozeptor-Agonist + Anticholinergikum</b>	
Salbutamol + Ipratropiumbromid	Zur Behandlung von Bronchospasmen bei Patienten, die an chronisch obstruktiver Lungenkrankheit (COPD) leiden und eine regelmäßige Behandlung mit Ipratropiumbromid und Salbutamol benötigen.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet COPD

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
R03AK04	(Ipramol® Teva Steri-Neb, Juli 2014)
Fenoterol + Ipratopiumbromid R03AK03	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®, April 2015)
Indacaterol + Glycopyrroniumbromid R03AL04	Ultibro Breezhaler ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. (Ultibro® Breezhaler®, Januar 2015)
Vilanterol + Umeclidiniumbromid R03AL03	ANORO® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. (Anoro®, März 2015)
Formoterol + Aclidiniumbromid R03AL05	Brimica® Genuar® ist indiziert als bronchodilatatorische Erhaltungstherapie zur Linderung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). (Brimica® Genuar®, Februar 2015)
<b>Kombinationen: Selektiver Beta2-Adrenozeptor-Agonist + Glucokortikosteroid</b>	
Salmeterol + Fluticason R03AK06	Rolenium® wird bei der symptomatischen Behandlung von Patienten mit COPD angewendet, die eine FEV <sub>1</sub> < 60% des vorhergesagten Normwerts (vor Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholt Exazerbationen aufweisen und trotz kontinuierlicher Therapie mit Bronchodilatoren an signifikanten Symptomen leiden. (Rolenium®, Juli 2013)
Formoterol + Budesonid R03AK07	Symptomatische Behandlung von Patienten mit schwerer COPD (FEV <sub>1</sub> < 50% des Normwertes) und wiederholten Exazerbationen in der Vorgeschichte, die trotz einer regelmäßigen Behandlung mit lang wirksamen Bronchodilatoren erhebliche Symptome aufweisen. (Symbicort®, Juni 2014)
Vilanterol + Fluticasonfuroat R03AK10	Relvar® Ellipta® ist angezeigt für die symptomatische Behandlung von Erwachsenen mit COPD mit einem FEV <sub>1</sub> < 70% des Normwerts (nach Anwendung eines Bronchodilatators), die trotz regelmäßiger bronchodilatatorischer Therapie Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen. (Relvar® Ellipta®, Dezember 2014)

Quellen: Fachinformationen, Lauer-Taxe

# Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

---

## Inhalt

Indikation für die Recherche bei Umeclidinium:.....	7
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: .....	7
Systematische Recherche: .....	7
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse .....	10
Cochrane Reviews .....	21
Systematische Reviews.....	51
Leitlinien.....	82
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie: .....	96
Literatur: .....	98
Appendix 1:.....	103

## Indikation für die Recherche bei Umeclidinium:

„Incruse<sup>®</sup> ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt“

## Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

siehe Unterlage zur Beratung in AG: Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „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 „**COPD**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 10.08.2015 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), NVL (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 **962** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden **184** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **65** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

### Abkürzungen

AE	adverse event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BDP/FM	beclomethasone dipropionate/formoterol
BUD/FM	budesonide/formoterol
CAGR	Cochrane Airways Group Specialised Register of trials
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CrI	credible interval
CRQ	Chronic Respiratory Questionnaire
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
FDC	fixed-dose combination
FEF25%-75%	forced expiratory flow between 25% and 75% of the vital capacity
FEV1	forced volume in the first second (Lungenfunktion)
FEV1	forced expiratory volume in 1 second
FEV6	forced expiratory volume in 6 s
FF/VI	fluticasone furoate/vilanterol
FP/SAL	fluticasone propionate/salmeterol
FVC	forced vital capacity
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
ICS	inhaled corticosteroid
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
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OD	once daily
PEF	Peak Flow (engl. peak expiratory flow)



QoL	Quality of Life
QVA149	glycopyrronium
SAAC	short-acting anticholinergic
SABA	short-acting beta2-agonists
SAMA	short-acting muscarinic antagonists
SCVEs	serious cardiovascular events
SGRQ	St. George Respiratory Questionnaire
TDI	Transition Dyspnoea Index
TioH	Tiotropium HandiHaler
TRIP	Turn Research into Practice Database

## IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p><b>IQWiG, 2012 [25].</b> Tiotropiumbromid bei COPD (Abschlussbericht A05-18)</p>	<p><b>Tiotropium vs. Placebo</b></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 gesundheits-bezogenen 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> <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 <b>Langzeitstudien mit einer Dauer von 2 und 4 Jahren.</b></p> <p>- Tiotropium / LABA vs. LABA: Es gibt keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Tiotropium, wenn es zusätzlich zu einer Behandlung mit LABA gegeben wird.</p>
---	---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 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</li>   <li>- 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 Krankenhaus-aufenthalten 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.</li>   <li>- Tiotropium vs. Ipratropium Es gibt einen Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen. Es gibt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium bei COPD-Symptomen. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Tiotropium standen Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten zur Verfügung.</li>   <li>- Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen oder geringeren Schaden von Tiotropium gegenüber der Kombination aus Salmeterol und Fluticason.</li> </ul>
--	---

<p><b>IQWiG, 2013 [26].</b>  Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP chronische obstruktive Lungenerkrankung. (z.B. Nutzenbewertung, Leitliniensynopse)</p>	<p><b>Kurzfassung - Ergebnisse:</b>  <i>Versorgungsaspekt „Medikamentöse Maßnahmen“ (1.5.7 der DMP-Richtlinie)</i>  <u>Allgemeine Aussagen der eingeschlossenen Leitlinien</u>  Mehrere Leitlinien geben mit überwiegend mittlerer / niedriger GoR- / LoE-Kategorie Empfehlungen zu allgemeinen Aspekten der medikamentösen Therapie. Die Empfehlungen stimmen im Wesentlichen mit der DMP-Richtlinie überein. Es ergibt sich kein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.</p> <p><u>Bronchodilatoren</u>  Eine Leitlinie gibt mit hoher LoE-Kategorie die Empfehlung, dass <u>bevorzugt inhalative Zubereitungen</u> in der medikamentösen Therapie eingesetzt werden sollen. Die Leitlinie beinhaltet im Vergleich zur DMP-Richtlinie eine zusätzliche Empfehlung. <u>Ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf kann diskutiert werden.</u>  Eine Leitlinie gibt mit hoher LoE-Kategorie die Empfehlung, dass <u>lang wirksame Anticholinergika und Beta-2-Sympathomimetika kurz wirksamen vorgezogen</u> werden sollen. Die Leitlinie beinhaltet im Vergleich zur DMP-Richtlinie eine zusätzliche Empfehlung. <u>Ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf kann diskutiert werden.</u>  Eine Leitlinie gibt mit mittlerer GoR-Kategorie eine Empfehlung zur <u>Bedarfstherapie mit kurz wirksamen Beta-2-Sympathomimetika oder Anticholinergika</u>. Die Empfehlung stimmt im Wesentlichen mit der DMP-Richtlinie überein. Es ergibt sich kein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.  Eine Leitlinie gibt mit hoher GoR-Kategorie eine Empfehlung zur <u>Dauertherapie mit lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetika oder lang wirksamen Anticholinergika</u>. Die Empfehlung stimmt im Wesentlichen mit der DMP-Richtlinie überein. Es ergibt sich <u>kein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.</u>  Eine Leitlinie gibt ohne Angaben zu GoR und nicht zuordenbarem LoE eine Empfehlung zur <u>Dauertherapie mit lang wirksamen Anticholinergika</u>. Die Empfehlung stimmt im Wesentlichen mit der DMP-Richtlinie überein. Es ergibt sich <u>kein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.</u>  Eine Leitlinie gibt mit hoher LoE-Kategorie eine Empfehlung zur <u>Kombinationstherapie von kurz wirksamen Beta-2-Sympathomimetika mit kurz wirksamen Anticholinergika</u>. Die Empfehlung stimmt im Wesentlichen mit der DMP-Richtlinie überein. Es ergibt sich <u>kein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.</u>  2 Leitlinien geben mit uneinheitlicher GoR- / LoE-Kategorie</p>
---	---

und eine Leitlinie ohne Angaben zu GoR und nicht zuordenbarem LoE Empfehlungen zur Kombinationstherapie von lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetika mit lang wirksamen Anticholinergika. Die Leitlinien beinhalten im Vergleich zur DMP-Richtlinie zusätzliche Empfehlungen. Ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf kann diskutiert werden.

Eine Leitlinie gibt mit mittlerer / niedriger GoR-Kategorie und eine weitere Leitlinie ohne Angaben zu GoR und nicht zuordenbarem LoE Empfehlungen zur Kombinationstherapie von lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetika (mit oder ohne lang wirksame Anticholinergika) mit inhalativen Kortikosteroiden. Die Leitlinien beinhalten im Vergleich zur DMP-Richtlinie zusätzliche Empfehlungen. Aufgrund der mittleren / niedrigen GoR-Kategorie ergibt sich kein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.

2 Leitlinien geben mit überwiegend niedriger GoR-Kategorie Empfehlungen zur Monotherapie mit Theophyllin. Die Empfehlungen stimmen im Wesentlichen mit der DMP-Richtlinie überein, sind aber differenzierter bezüglich der Indikationsstellung. Es ergibt sich kein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.

Eine Leitlinie gibt mit hoher GoR-Kategorie Empfehlungen zum Einsatz von Theophyllin in Kombination mit Beta-2-Sympathomimetika oder Anticholinergika, wenn die Monotherapie mit Bronchodilatoren nicht zur Verbesserung der Symptomatik führt. Die Leitlinie beinhaltet im Vergleich zur DMP-Richtlinie zusätzliche Empfehlungen. Ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf kann diskutiert werden.

#### Kortikosteroide

Eine Leitlinie gibt mit hoher LoE-Kategorie Empfehlungen zum Einsatz von inhalativen Kortikosteroiden bei Patienten mit (sehr) schwerer COPD und häufigen Exazerbationen zur Langzeittherapie. Die Empfehlungen stimmen mit der DMP-Richtlinie im Wesentlichen überein. Es ergibt sich kein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.

Eine Leitlinie gibt mit hoher LoE-Kategorie eine negative Empfehlung für die alleinige Monotherapie mit inhalativen Kortikosteroiden. Die Leitlinie enthält im Vergleich zur DMP-Richtlinie eine zusätzliche Empfehlung. Ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf kann diskutiert werden.

Eine Leitlinie gibt mit hoher LoE-Kategorie eine negative Empfehlung zum Einsatz von oralen Kortikosteroiden zur

	<p><u>Langzeittherapie.</u> Die Leitlinie beinhaltet im Vergleich zur DMP-Richtlinie eine zusätzliche Empfehlung. Ein <u>potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf kann diskutiert werden.</u></p> <p>Eine Leitlinie gibt mit hoher GoR-Kategorie eine <u>negative Empfehlung zum Einsatz von Kortikosteroiden im Reversibilitätstest zur Voraussage des wahrscheinlichen Therapie-ansprechens.</u> Es handelt sich hierbei um eine im Vergleich zur DMP-Richtlinie zusätzliche Empfehlung. Ein <u>potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf kann diskutiert werden.</u></p> <p><i>Weitere medikamentöse Maßnahmen</i></p> <p><u>Phosphodiesterasehemmer</u></p> <p>Eine Leitlinie gibt mit hoher LoE-Kategorie eine Empfehlung zur <u>Verwendung von Roflumilast.</u> Hierbei handelt es sich im Vergleich zur DMP-Richtlinie um eine zusätzliche Empfehlung. Ein <u>potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf kann diskutiert werden.</u></p> <p><u>Mukopharmaka</u></p> <p>Eine Leitlinie gibt mit überwiegend mittlerer / niedriger GoR-Kategorie <u>Empfehlungen zu schleimlösenden Medikamenten.</u> Die Empfehlungen stimmen im Wesentlichen mit der DMP-Richtlinie überein. Es ergibt sich <u>kein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.</u></p> <p><u>Versorgung von Patienten mit Cor pulmonale</u></p> <p>Eine Leitlinie gibt mit überwiegend mittlerer GoR-Kategorie <u>negative Empfehlungen zu verschiedenen Medikamenten in der Versorgung von Patienten mit Cor pulmonale.</u> Die Leitlinie enthält im Vergleich zur DMP-Richtlinie zusätzliche Empfehlungen. Es ergibt sich aufgrund der überwiegend mittleren GoR-Kategorie <u>kein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.</u></p> <p><u>Antitussiva</u></p> <p>Eine Leitlinie gibt mit niedriger GoR-Kategorie eine <u>negative Empfehlung zum Antitussiva-Einsatz.</u> Hierbei handelt es sich im Vergleich zur DMP-Richtlinie um eine zusätzliche Empfehlung. Es ergibt sich aufgrund der niedrigen GoR-Kategorie <u>kein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.</u></p>
<p><b>G-BA, 2014 [20].</b> Beschluss des Gemeinsamen</p>	<p><b>I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff „Olodaterol“ wie folgt ergänzt:</b> „Olodaterol</p>

<p>Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V und Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V</p> <p>Vom 17. Juli 2014</p>	<p>Ein medizinischer Zusatznutzen als therapeutische Verbesserung entsprechend § 35 Absatz 1b Satz 1 bis 5 SGB V von Olodaterol gegenüber den anderen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe „Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1“ in Stufe 2 gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 4 und 5 SGB V als nicht belegt.“</p> <p><b>II. In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1“ in Stufe 2 wie folgt gefasst:</b></p> <p>„Stufe: 2 Wirkstoffgruppe: Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral Festbetragsgruppe Nr.: 1 Status: verschreibungspflichtig Wirkstoffe und Vergleichsgrößen: Formoterol (Formoterol hemifumarat-(x)-Wasser): 19 Indacaterol (Indacaterol maleat): 197,5 Olodaterol (Olodaterol hydrochlorid): 2,5 Salmeterol (Salmeterol xinofoat): 75,8 Gruppenbeschreibung: inhalative Darreichungsformen Darreichungsformen: Druckgasinhalation Lösung/Suspension, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation, Lösung zur Inhalation, Pulver zur Inhalation“</p>				
<p><b>G-BA, 2014[16].</b> 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 und Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V</p> <p>Vom 20. März 2014</p>	<p><b>I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination „Fluticason furoat / Vilanterol“ wie folgt ergänzt:</b></p> <p>„Fluticason furoat / Vilanterol</p> <p>Ein medizinischer Zusatznutzen als therapeutische Verbesserung entsprechend § 35 Absatz 1b Satz 1 bis 5 SGB V der Kombination von Fluticason furoat und Vilanterol gegenüber den anderen Wirkstoffkombinationen der Festbetragsgruppe „Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1“ in Stufe 3 gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 4 und 5 SGB V als nicht belegt.“</p> <p><b>II. In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1“ in Stufe 3 wie folgt gefasst:</b></p> <table border="1" data-bbox="587 1809 1401 2013"> <tr> <td>„Stufe:</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Wirkstoffgruppe:</td> <td>Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika</td> </tr> </table>	„Stufe:	3	Wirkstoffgruppe:	Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika
„Stufe:	3				
Wirkstoffgruppe:	Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika				

	Festbetragsgruppe Nr.:		1	
	Status:		verschreibungspflichtig	
	Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoffe	Vergleichsgrößen	
	Beclometasondipropionat + Formoterol Beclometasondipropionat, wasserfreies Formoterol hemifumarat-(x)-Wasser	200	9,82	
	Budesonid + Formoterol Formoterol hemifumarat-(x)-Wasser	501	12,64	
	Fluticason furoat + Vilanterol Vilanterol trifenatat	150	25	
	Fluticason propionat + Formoterol Fluticason 17-propionat Formoterol hemifumarat-(x)-Wasser	283,34	10,92	
	Fluticason propionat + Salmeterol Fluticason 17-propionat Salmeterol xinafoat	523,78	92,24	
	Gruppenbeschreibung:		inhalative Darreichungsformen	
	Darreichungsformen:		Druckgasinhalation Lösung / Suspension, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation, Pulver zur Inhalation“	
<b>G-BA, 2014 [19].</b> 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	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</b> Ultibro® Breezhaler®/Xoterna® Breezhaler® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.  <b>a) Patienten mit COPD Stufe II</b> 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: <u>Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</u>			



<p>Vom 8. Mai 2014</p>	<p><b>b) Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr</b></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:  <u>Hinweis für einen geringen Zusatznutzen</u></p> <p><b>c) Patienten mit COPD Stufe IV mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr</b></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:  <u>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</u></p> <p><b>d) Patienten mit COPD Stufe III und Stufe IV mit <math>\geq 2</math> Exazerbationen pro Jahr</b></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:  <u>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</u></p>
<p><b>G-BA, 2013 [18].</b>          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>Vom 21. März 2013</p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet (Stand: 20.Juli 2012)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bretaris Genuair / Eklira Genuair wird als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet, um deren Symptome zu lindern.“</li> <li>•</li> <li>• <b>a) Patienten ab Therapiestufe II</b></li> <li>• zVT: langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid)</li> </ul> <p>Das Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD, Version 1.9, Januar 2012 ist zu berücksichtigen.          Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:  <u>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</u></p> <p><b>b) Patienten ab Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen</b></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zVT: langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) und zusätzlich inhalative Corticosteroide</li> <li>• Das Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD, Version 1.9, Januar 2012 ist zu berücksichtigen.</li> </ul> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:  <u>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</u></p>
<p><b>G-BA, 2004 [17].</b>  Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme (DMP) für Patientinnen und Patienten mit chronischen obstruktiven Atemwegserkrankungen  Teil II: COPD  Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Aktualisierung von Anlage 11 der Elften Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (11. RSA-ÄndV)  vom 22. Dezember 2004</p>	<p><b>Medikamentöse Maßnahmen</b>  Bedarfstherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kurz wirksame Beta-2-Sympathomimetika (Fenoterol, Salbutamol, Terbutalin),</li> <li>• kurz wirksame Anticholinergika (Ipratropiumbromid),</li> <li>• Kombination von kurz wirksamen Beta-2-Sympathomimetika und Anticholinergika.</li> </ul> <p>In begründeten Fällen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Theophyllin (Darreichungsform mit rascher Wirkstofffreisetzung),</li> <li>• bei Schleimretention können erwogen werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inhalation von Salzlösungen,</li> <li>▪ mukoaktive Substanzen.</li> </ul> </li> </ul> <p>Dauertherapie (Falls erforderlich):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lang wirksames Anticholinergikum (Tiotropiumbromid),</li> <li>• lang wirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol).</li> </ul> <p>In begründeten Einzelfällen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Theophyllin (Darreichungsform mit verzögerter Wirkstofffreisetzung),</li> <li>• Inhalative Glukokortikosteroide (bei mittelschwerer und schwerer COPD, insbesondere wenn außerdem Zeichen eines Asthma bronchiale bestehen),</li> <li>• systemische Glukokortikosteroide.</li> </ul> <p>Bei gehäuft auftretenden Exazerbationen können mukoaktive Substanzen (Acetylcystein, Ambroxol, Carbocistein) erwogen werden.</p>
<p><b>G-BA, 2015 [21].</b>  Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von</p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</b>  Acclidiniumbromid/Formoterol (Duaklir® Genuair® / Brimica® Genuair®) ist angezeigt zur bronchodilatatorischen Erhaltungstherapie zur Linderung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).</p> <p><b>Teilpopulation a)</b>  <b>Patienten mit COPD mit einem mittleren Schweregrad 50 % ≤ FEV1 &lt; 80 % Soll (entspricht Stufe II)</b></p>

<p>Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Aclidiniumbromid/Formoterol</p> <p>Vom 16. Juli 2015</p>	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: – langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit dem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika Formoterol: <u>Hinweis für einen geringen Zusatznutzen</u></p> <p><b>Teilpopulation b)</b> <b>Patienten mit COPD mit &lt; 2 Exazerbationen pro Jahr, 30 % ≤ FEV1 &lt; 50 % Soll (entspricht Stufe III)</b> Zweckmäßige Vergleichstherapie: – langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit dem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika Formoterol: <u>Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen</u></p> <p><b>Teilpopulation c)</b> <b>Patienten mit COPD mit &lt; 2 Exazerbationen pro Jahr, ≤ FEV1 &lt; 30 % Soll oder respiratorische Insuffizienz (entspricht Stufe IV)</b> Zweckmäßige Vergleichstherapie: – langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit dem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika Formoterol: <u>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</u></p> <p><b>Teilpopulation d)</b> <b>Patienten mit einer über einen mittleren Schweregrad hinausgehenden COPD 30 % ≤ FEV1 &lt; 50 % Soll bzw. FEV1 &lt; 30 % oder respiratorische Insuffizienz (entspricht Stufe III und IV) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr</b> Zweckmäßige Vergleichstherapie: – langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen, zusätzlich inhalative Corticosteroide (ICS) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit dem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika Formoterol und zusätzlich ICS: <u>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</u></p>
--	---

**G-BA, 2015 [22].**

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 –  
Umeclidinium/Vilanterol

Vom 8. Januar 2015

**Zugelassenes Anwendungsgebiet:**

ANORO® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.

**a) Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ab einem mittleren Schweregrad ( $50 \% \leq FEV1 < 80 \%$  Soll)**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Wirkstoffkombination Umeclidinium/Vilanterol als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ab einem mittleren Schweregrad ( $50 \% \leq FEV1 < 80 \%$  Soll), ist:

- langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol)

oder

- langwirksame Anticholinergika (Tiotropium)

oder

- die Kombination beider Wirkstoffklassen

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Umeclidinium/Vilanterol gegenüber Tiotropium:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**b) Patienten mit COPD mit darüberhinausgehenden (siehe a)) Schweregraden ( $30 \% \leq FEV1 < 50 \%$  Soll bzw.  $FEV1 < 30 \%$  oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$**

**Exazerbationen pro Jahr**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Wirkstoffkombination Umeclidinium/Vilanterol als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) mit darüberhinausgehenden (Siehe a)) Schweregraden ( $30 \% \leq FEV1 < 50 \%$  Soll bzw.  $FEV1 < 30 \%$  oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr, ist:

- zusätzlich inhalative Corticosteroide (zu langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika [Formoterol oder Salmeterol] oder langwirksamen Anticholinergika [Tiotropium] oder der Kombination beider Wirkstoffklassen)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Umeclidinium/Vilanterol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt als nicht belegt.

**Cochrane Reviews**  
**Kombinationstherapie**

<p><b>Karner C et al., 2011 [31].</b>          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> <b>ICS + LABAs</b> (Fluticason/Salmeterol, Budesonid/Formoterol, Beclomethason/Formoterol) + <b>Tiotropium</b> (LAMA)</p> <p><u>Komparator:</u> a) Inhalatives Tiotropium allein b) ICS + LABAs</p> <p><u>Endpunkte:</u> Mortalität; Krankenhauseinweisungen (jede Ursache und aufgrund Exazerbationen); Exazerbationen (jede Ursache und Notwendigkeit von oraler Kortikosteroid oder Antibiotikagabe); Pneumonie; gesundheitsbezogene Lebensqualität, Symptomatik; Lungenfunktion (FEV1); (schwere) Nebenwirkungen; Studienabbrüche</p> <p>Suchzeitraum bis Juli 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n=1051)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>Tiotropium plus LABA/ICS vs. Tiotropium + Plazebo (3 Studien, n=1021):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität: Es wurden <u>keine signifikanten Unterschiede</u> zwischen den Gruppen hinsichtlich der Mortalität; der Pneumonierate, den Nebenwirkungen oder ein oder mehreren Krankenhauseinweisungen gezeigt.</li> <li>• Krankenhauseinweisungen: Werden die Verhältnisse von individuellen Studien betrachtet, wurde ein stat. signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie aus Tiotropium plus LABA/ICS hinsichtlich sowohl der totalen Krankenhauseinweisungen (RR: 0.67; 95%KI: 0,45-0.99) als auch Exazerbationen die zu einer Krankenhauseinweisung führen (RR: 0.53;</li> </ul>

	<p>95%KI: 0.33-0.86), gezeigt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <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"> <li>○ Der durchschnittliche Unterschied lag unter der klinisch relevanten Grenze (100 -140 mL).</li> </ul> </li> <li>• <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 (&lt;4 Einheiten) (MD: -2.49; 95%KI: -4.04;-0.94). Eine Studie wies eine signifikant klinisch relevante Verbesserung unter der Kombinationstherapie hinsichtlich der Lebensqualität (p=0.016) auf.</li> </ul> <p><b>Tiotropium + LABA/ICS vs LABA/ICS (basierend auf einer Pilot Studie; N=60):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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).</li> <li>• Alle anderen Endpunkte wurden entweder nicht untersucht, traten nicht auf oder erreichten keine statistische Signifikanz.</li> </ul>
	<p>4. Anmerkungen der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschiedliche Dosierungen</li> <li>• Unterschiedliche Kombinationen</li> <li>• Unterschiedliche Studiendauer; meisten Studien hatten eine Dauer von 6 Monaten (Langzeitnutzen?)</li> <li>• Verschiedene primäre Endpunkte</li> <li>• Poolen der Daten nicht immer möglich aufgrund von Heterogenität (Exazerbationen; I<sup>2</sup>=85%)</li> <li>• Effekt auf Mortalität und Pneumonie ungewiss, aufgrund allgemein seltenem Auftreten und gleichzeitig hoher Abbruchrate</li> <li>• Mehrere Schweregrade der COPD, keine Stratifizierung</li> </ul>
<p><b>Nannini LJ et al., 2012 [42].</b> Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary</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> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u>: erwachsene Patienten (&gt;40 Jahre) mit stabiler</p>

disease.	<p>COPD (keine Exazerbationen bis vor einem Monat vor Studienbeginn); Geplante Subgruppenanalysen , jedoch nicht durchgeführt. Es wurden allgemein Patienten mit stufenübergreifenden COPD Schweregraden eingeschlossen</p> <p><u>Intervention/Komparator:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fluticasone and salmeterol (FPS) versus salmeterol</li> <li>2. Budesonide and formoterol (BDF) versus formoterol</li> </ol> <p><u>Endpunkte:</u> Exazerbationen, Krankenhauseinweisungen, Mortalität, Pneumonierate Lungenfunktion (FEV1), 6-Minuten Gehstrecke, Lebensqualität, Symptomatik, Notfallmedikation, Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum bis November 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 14 (n=11.794)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Hinweis: 10 Studien zu Fluticason/Salmeterol und 4 Studien zu Budesonid/Formoterol</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Signifikante Reduktion hinsichtlich Exazerbationen unter der Kombinationstherapie, wenn verglichen wird gegen LABA alleine (9 Studien, n= 9921; RR: 0,76; 95%KI: 0,68-0,84).</li> <li>• Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studien zu Fluticason/Salmeterol und Budesonid/Formoterol gefunden.</li> <li>• Es wurde kein Unterschied hinsichtlich der Mortalität und Krankenhauseinweisungen gezeigt.</li> <li>• Pneumonien traten signifikant häufiger unter der Kombinationstherapie auf (12 Studien, N=11.076 Pat; OR: 1.55; 95%KI: 1.20-2.01).</li> </ul> <p>Unter der Kombinationstherapie wurde eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität (keine gepoolten Ergebnisse) sowie der Lungenfunktion (FEV1) gezeigt (keine gepoolten Ergebnisse).</p>
	<p>4. Anmerkungen der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Effekt auf Krankenhauseinweisungen war inkonsistent.</li> <li>• Unterschiedliche Dosierungen.</li> <li>• Unterschiedlichen Kombinationen.</li> <li>• Wenig Studien zu Budesonid/Formoterol.</li> <li>• Verschiedene primäre Endpunkte.</li> <li>• Unterschiedliche Schweregrade der COPD, nicht stratifiziert.</li> </ul>
<b>Nannini LJ et al., 2013</b>	1. Fragestellung

<p><b>[44].</b> 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>
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Adult patients (age &gt;40 years) with known, stable COPD</p> <p><u>Intervention/Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluticasone propionate/salmeterol (FPS) versus fluticasone propionate (FP)</li> <li>• Budesonide/formoterol (BDF) versus budesonide (BD)</li> <li>• Mometasone furoate/formoterol (MF/F) versus mometasone furoate (MF)</li> </ul> <p><u>Endpunkte:</u> Exazerbationen, Krankenhauseinweisungen, Mortalität, Pneumonierate Lungenfunktion (FEV1), Suchzeitraum bis Juni 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 15 (n=7814)</p>
	<p>3. Ergebnisse</p> <p><b>Exacerbation rates</b> (6 studies: n = 5601) - Pooled results for FPS, BDF and MF/F versus ICS alone A significant reduction was noted in the rate of exacerbations requiring oral corticosteroids with combination therapy when compared with ICS (rate ratio (RR) 0.87; 95% CI 0.80 to 0.94)</p> <p><b>Hospitalisations due to COPD exacerbations</b> (10 studies:n= 7060) - Pooled results for FPS, BDF and MF/F versus ICS alone No significant difference was described between combined LABA/ICS and ICS-alone treatments in hospitalisations due to COPD exacerbations; OR 0.93 (95% CI 0.80 to 1.07)</p> <p><b>Mortality</b>(12 studies; n = 7518) - Pooled results for FPS, BDF and MF/F versus ICS alone When data were combined for both treatments and their respective comparators, the odds of death were significantly lower after combination treatment than after mono-component steroid OR 0.78, (95% CI 0.64 to 0.94)</p> <p><b>Pneumonia</b> (12 studies; n= 7315) - Pooled results for FPS, BDF and MF/F versus ICS alone</p>



	<p>When data were combined for both treatments and their respective comparators, the odds of pneumonia were not significantly different after combination treatment than after mono-component steroid OR (1.08, 95% CI 0.91 to 1.28)</p>								
	<p>4. Anmerkungen der Autoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In participants with moderate and severe COPD, clinical benefit is evident when LABA and ICS are co-administered rather than ICS alone.</li> <li>• 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.</li> </ul>								
<p><b>Nannini LJ et al., 2013 [43].</b> Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung To determine the efficacy and safety of combined ICS and LABA for stable COPD in comparison with placebo.</p> <p>2. Methodik Population: Adult patients with known, stable COPD Intervention: Fluticasone propionate/salmeterol (FPS), Budesonide/ formoterol (BDF), Mometasone furoate/formoterol (MF/F) Komparator : Placebo Endpunkte: Exacerbations (measured as rate or number of participants experiencing an exacerbation), all-cause mortality, Pneumonia. Hospitalisations due to COPD exacerbation Suchzeitraum: bis Juni 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 (n=10.400) Qualitätsbewertung der Studien: nach GRADE</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>Rate of exacerbations</b></p> <table border="1" data-bbox="603 1585 1417 1872"> <thead> <tr> <th></th> <th>#Studies (n=)</th> <th>Effect</th> <th>quality of evidence (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pooled results of all combined inhalers versus placebo</td> <td>7 (n=7495)</td> <td>Overall reduction in the rate of exacerbations 0.73 (95% CI 0.69 to 0.78)</td> <td>moderate</td> </tr> </tbody> </table>		#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
	#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	(n=882)	OR 0.72 (95% CI 0.54 to 0.95)
400/10 strength inhaler	(n=886)	OR 0.76 (95% CI 0.58 to 1.01)
200/10 strength inhaler		

### 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 to 1.93)	

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="590 188 790 293">MF/F versus placebo</td> <td data-bbox="790 188 917 293">2 (n=1336 )</td> <td data-bbox="917 188 1252 293">significant difference OR 1.35 (95% CI 0.36 to 1.13)</td> <td data-bbox="1252 188 1423 293"></td> </tr> </table>	MF/F versus placebo	2 (n=1336 )	significant difference OR 1.35 (95% CI 0.36 to 1.13)	
MF/F versus placebo	2 (n=1336 )	significant difference OR 1.35 (95% CI 0.36 to 1.13)			
	<p><b>Hospitalisations due to COPD</b>  <b>Pooled results of combined inhalers vs placebo (n=9492)</b>  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> <p>4. Anmerkungen der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> <li>• Despite positive effects on exacerbations and mortality, no effect on hospitalization was reported.</li> <li>• Whether a combination is better than the two components taken separately was not addressed in this review.</li> </ul>				
<p><b>Welsh EJ et al., 2013 [62].</b>  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> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten  <u>Intervention:</u> ICS + LABAs (Fluticason/Salmeterol, Budenosid/Formoterol, Beclomethason/Formoterol)  <u>Komparator:</u> Inhalatives Tiotropium  <u>Endpunkte:</u> Mortalität, Krankenhauseinweisungen, Exazerbationen, Pneumonierate, Lebensqualität, Symptomatik, Lungenfunktion (FEV1), nicht tödliche/schwere Nebenwirkungen, Nebenwirkungen, Studienabbrüche  Suchzeitraum bis November 2012 (Update zur Version aus 2010)  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n=1528)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>INSPIRE Studie (n=1323):</b>  Patienten mit schwerer oder sehr schwerer COPD (GOLD III)</p>				

& IV) erhielten Fluticason/Salmeterol als Kombinationstherapie.

- Mortalität: Signifikant erhöhte Mortalität unter Tiotropium (38/665) im Vergleich zu Fluticason/Salmeterol (21/658) (OR: 0.55; 95%KI: 0.33-0.93).

Hinweis: Jedoch war die Anzahl der Studienabbrüche in jedem Arm 11-Mal höher als die Anzahl der Todesfälle bei Patienten die Fluticason/Salmeterol bekamen und 7-Mal höher bei Patienten unter Tiotropium.

- Krankenhauseinweisungen: Signifikant mehr Krankenhauseinweisungen unter der Kombinationstherapie (215/658) im Vergleich zu Tiotropium (179/665) (OR: 1.32; 95%KI: 1.04-1.67). Der primäre Endpunkt der INSPIRE Studie war Krankenhauseinweisungen aufgrund Exazerbationen. Es zeigte sich hinsichtlich des primären Endpunktes der INSPIRE Studie ein numerisch häufigeres Auftreten von Krankenhauseinweisungen unter der Kombinationstherapie (105/658) im Vergleich zu Tiotropium (86/665), es wurde jedoch keine stat. Signifikanz erreicht.
- Exazerbationen: Keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Interventionen hinsichtlich Exazerbationen (jede Form). Exazerbation die zur Notwendigkeit von oraler Kortikosteroidgabe führten, waren signifikant häufiger unter der Tiotropiumtherapie (RR: 0.81; 95%KI: 0.67-0.99), während Exazerbationen die zu einer Notwendigkeit einer Antibiotikagabe führten signifikant häufiger unter der Kombinationstherapie vorkamen (RR: 1.19; 95%KI: 1.02-1.38).
- Pneumonie: Es traten signifikant mehr Pneumonien unter der Kombinationstherapie (50/658) auf im Vergleich zu Tiotropium alleine (24/665) (OR: 2.13; 95%KI: 1.33-3.40).  
Hinweis: Hohe Abbruchrate.
- Lebensqualität: Lebensqualität wurde signifikant mehr verbessert unter der Kombinationstherapie im Vergleich zu Tiotropium (nach 2 Jahren vom Ausgangswert) (MD: -2.07; 95%KI: -4.02;-0.12).  
Hinweis: Unter Tiotropium verschlechterte sich die Lebensqualität um durchschnittlich 0.4 Units, während sich die Lebensqualität unter der Kombinationstherapie im Durchschnitt um 1.7 Units verbesserte. 35% in der Kombinationstherapie Gruppe und 27% unter Tiotropium erfuhren eine Verbesserung der Lebensqualität von  $\geq 4$  Units (klinisch relevant) (OR: 1.29; 95%KI: 1.04-1.60).
- FEV1: Keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden

	<p>Interventionen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere (nicht tödliche) Nebenwirkungen: Signifikant mehr schwere Nebenwirkungen unter der Kombinationstherapie (194/658) im Vergleich zu Tiotropium (141/665) (OR: 1.55; 95%KI: 1.21-1.98).</li> <li>• Nebenwirkungen: Numerisch mehr Nebenwirkungen unter der Kombinationstherapie im Vergleich zu Tiotropium alleine (Hinweis: Fehler im Cochrane Review).</li> <li>• Studienabbrüche: Allgemein hohe Abbruchrate. Es traten weniger Studienabbrüche (jede Ursache) unter der Kombinationstherapie (jede Ursache) auf im Vergleich zu Tiotropium (OR: 0.75; 95%KI: 0.60-0.94).</li> </ul> <p>4. Anmerkungen der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hohe Abbruchraten in den Studien, besonders in der INSPIRE Studie</li> <li>• Patienten in der INSPIRE Studie durften SABAs oder orale Kortikosteroide begleitend neben der Studienmedikation einnehmen.</li> <li>• Verschiedene primäre Endpunkte.</li> <li>• Es wurde nur die Kombination Fluticason/Salmeterol in den Studien untersucht.</li> <li>• Kein poolen der Daten möglich.</li> <li>• Unterschiedliche Schweregrade der COPD, keine Stratifizierung.</li> </ul> <p>5. Hinweise durch FB Med: Es wurden nur die Ergebnisse der INSPIRE Studie dargestellt, da die beiden anderen eingeschlossenen Studien mit erheblichen methodischen Limitationen verbunden waren. Alle drei Studien gesponsort durch GlaxoSmithKline.</p>
<p><b>Karner C et al., 2012 [33].</b> 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 <u>Intervention:</u> LABA + Tiotropiumbromid <u>Komparator:</u> inhalatives Tiotropiumbromid alleine oder inhalative LABA alleine</p>

	<p>Begleitmedikation (ICS oder andere) war erlaubt.  <u>Endpunkte:</u> Lebensqualität, Krankenhauseinweisungen, Mortalität, Exazerbationen, FEV1          Studiendauer &gt; 12 Wochen          Suchzeitraum bis 2011          Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 (n=3473)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 5 Studien)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Health-related quality of life: Compared to tiotropium alone (3263 patients), treatment with tiotropium plus LABA resulted in a slightly larger improvement in the mean health-related quality of life (St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) MD -1.61; 95% CI -2.93 to -0.29).</li> <li>• In the control arm, tiotropium alone, the SGRQ improved by falling 4.5 units from baseline and with both treatments the improvement was a fall of 6.1 units from baseline (on average).</li> <li>• There were no significant differences in the other primary outcomes (hospital admission or mortality).</li> <li>• FEV1: The secondary outcome of pre-bronchodilator FEV1 showed a small mean increase with the addition of long-acting beta2-agonist (MD 0.07 L; 95% CI 0.05 to 0.09) over the control arm, which showed a change from baseline ranging from 0.03 L to 0.13 L on tiotropium alone.</li> <li>• None of the other secondary outcomes (exacerbations, symptom scores, serious adverse events, and withdrawals) showed any statistically significant differences between the groups.</li> </ul>
	<p>4. Anmerkungen der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• It is not clear how clinically important this mean difference may be.</li> <li>• Hospital admission and mortality have not been shown to be altered by adding long-acting beta2-agonists to tiotropium.</li> <li>• There were not enough data to determine the relative efficacy and safety of tiotropium plus long-acting beta2-agonist compared to long-acting beta2-agonist alone.</li> <li>• There were insufficient data to make comparisons between the different long-acting beta2-agonists when used in addition to tiotropium</li> </ul>

<p><b>Karner C et al., 2011 [32].</b> The effect of adding inhaled corticosteroids to tiotropium and long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare the relative effects on measures of quality of life, exacerbations, lung function and serious adverse events in patients with chronic obstructive pulmonary disease randomised to the following therapies: inhaled tiotropium, long-acting beta2-agonist and corticosteroid versus inhaled tiotropium and long-acting beta2-agonist.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit COPD  <u>Intervention:</u> ICS + LABA + inhalatives Tiotropium vs.  <u>Komparator:</u> Tiotropium + LABA  <u>Endpunkte:</u> Quality of life, Exacerbations, requiring short burst oral corticosteroids or antibiotic, or both, Pneumonia, Mortality  Suchzeitraum bis Feb 2011  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. Fazit der Autoren: <i>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.</i></p>
<p><b>Kew KM et al., 2014 [37].</b> Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease</p>	<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  Intervention/ Komparator: We included studies that performed any of the following comparisons.  1. Fluticasone versus placebo.</p>

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

<b>Outcome</b>	<b># Studies , n=</b>	<b>Effect</b>	<b>Quality of evidence</b>
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	high



		No difference	
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			
<b>Outcome</b>	<b># Studies, n=</b>	<b>Effect</b>	<b>Quality of evidence</b>
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
<p>4. Fazit der Autoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> </ul>			
<p><b>Kew KM et al., 2014 [35].</b> Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the efficacy of treatment options for patients whose chronic obstructive pulmonary disease cannot be controlled by short-acting therapies alone. The review will not look at combination therapies usually considered later in the course of the disease.</p>		
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Participants with a clinical diagnosis of COPD,</p>		

	<p>such as ATS/ERS 2004.</p> <p>Intervention/Komparator: We included studies that compared any of the following therapies versus any other.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. LABA (formoterol, salmeterol, indacaterol).</li> <li>2. LAMA (tiotropium, aclidinium bromide, glycopyrronium bromide).</li> <li>3. ICS (budesonide, fluticasone, mometasone).</li> <li>4. LABA/ICS combination (formoterol/budesonide, formoterol/mometasone, salmeterol/fluticasone).</li> <li>5. Placebo.</li> </ol> <p>Endpunkte: QoL (St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)); FEV1</p> <p>Suchzeitraum: We identified randomised controlled trials (RCTs) in existing Cochrane reviews by searching the Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR). In addition, we ran a comprehensive citation search on the Cochrane Airways Group Register of trials (CAGR) and checked manufacturer websites and reference lists of other reviews. The most recent searches were conducted in September 2013.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): We identified 71 RCTs randomly assigning 73,062 people with COPD to 184 treatment arms of interest</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: The risk of bias was generally low, although missing information made it hard to judge risk of selection bias and selective outcome reporting.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Hinweis</u>: We conducted a network meta-analysis using Markov chain Monte Carlo methods</p> <p><b>SGRQ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SGRQ data were available in 42 studies (n = 54,613). At six months, 39 pairwise comparisons were made between 18 treatments in 25 studies (n = 27,024).</li> <li>• Combination LABA/ICS was the highest ranked intervention, with a mean improvement over placebo of -3.89 units at six months (95% CrI -4.70 to -2.97) and -3.60 at 12 months (95% CrI -4.63 to -2.34).</li> <li>• LAMAs and LABAs were ranked second and third at six months, with mean differences of -2.63 (95% CrI -3.53 to -1.97) and -2.29 (95% CrI -3.18 to -1.53), respectively. Inhaled corticosteroids were ranked fourth (MD -2.00, 95% CrI -3.06 to -0.87).</li> <li>• Class differences between LABA, LAMA and ICS were less prominent at 12 months. Indacaterol and aclidinium were ranked somewhat higher than other members of their classes, and formoterol 12 mcg, budesonide 400</li> </ul>

	<p>mcg and formoterol/mometasone combination were ranked lower within their classes. There was considerable overlap in credible intervals and rankings for both classes and individual treatments.</p> <p><b>Trough FEV1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trough FEV1 data were available in 46 studies (n = 47,409). At six months, 41 pairwise comparisons were made between 20 treatments in 31 studies (n = 29,271).</li> <li>• As for SGRQ, combination LABA/ICS was the highest ranked class, with a mean improvement over placebo of 133.3 mL at six months (95% CrI 100.6 to 164.0) and slightly less at 12 months (mean difference (MD) 100, 95% CrI 55.5 to 140.1).</li> <li>• LAMAs (MD 103.5, 95% CrI 81.8 to 124.9) and LABAs (MD 99.4, 95% CrI 72.0 to 127.8) showed roughly equivalent results at six months, and ICSs were the fourth ranked class (MD 65.4, 95% CrI 33.1 to 96.9).</li> <li>• As with SGRQ, initial differences between classes were not so prominent at 12 months. Indacaterol and salmeterol/fluticasone were ranked slightly better than others in their class, and formoterol 12, aclidinium, budesonide and formoterol/budesonide combination were ranked lower within their classes. All credible intervals for individual rankings were wide.</li> </ul> <p>4. Fazit der Autoren: <i>This network meta-analysis compares four different classes of long-acting inhalers for people with COPD who need more than shortacting bronchodilators. Quality of life and lung function were improved most on combination inhalers (LABA and ICS) and least on ICS alone at 6 and at 12 months. Overall LAMA and LABA inhalers had similar effects, particularly at 12 months. The network has demonstrated the benefit of ICS when added to LABA for these outcomes in participants who largely had an FEV1 that was less than 50% predicted, but the additional expense of combination inhalers and any potential for increased adverse events (which has been established by other reviews) require consideration. Our findings are in keeping with current National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines.</i></p>
--	--

**Monotherapie**

<p>Yang IA et al., 2012 [64]. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To determine the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in stable patients with COPD, in terms of</p>
--	--

pulmonary disease	objective and subjective outcomes.
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u>: Patienten mit klinisch stabiler COPD (stufenübergreifendem Schweregrad)  <u>Intervention</u>: ICS (Studien zu ICS via Zerstäuber wurden ausgeschlossen)  <u>Komparator</u>: Plazebo  <u>Endpunkte</u>: Lungenfunktion Mortalität; Exazerbationen; Lebensqualität; Notfallmedikation; Belastungsfähigkeit; Biomarker; Nebenwirkungen  Suchzeitraum bis Juli 2011  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 55 (n=16.154)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Langzeitstudien (&gt;6 Monate):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lungenfunktion: Keine signifikanten Unterschiede zwischen ICS und Plazebo.</li> <li>• Mortalität: Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen ICS und Plazebo.</li> <li>• Exazerbationen: Unter der ICS Therapie konnte eine stat. signifikante Reduktion der durchschnittlichen Exazerbationsrate gezeigt werden (gepooltes Ergebnis: WMD -0.26 (Patient/Jahr); 95% KI -0.37; -0.14, N= 2586).</li> <li>• Lebensqualität: Unter der ICS Therapie konnte eine stat. signifikant langsamere Abnahme der Lebensqualität gezeigt werden im Vergleich zu Plazebo (WMD -1.22 (Einheiten/Jahr); 95% KI -1.83; -0.60, basierend auf 5 Studien; N= 2507).</li> <li>• Notfallmedikation (basierend auf einer Studie): Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.</li> <li>• Belastungsfähigkeit: Unzureichende Daten für eine Analyse.</li> <li>• Nebenwirkungen: Es zeigte sich ein stat. signifikant erhöhtes Risiko hinsichtlich der Nebenwirkungen wie: oropharyngeal Candidiasis (OR: 2.65, 95% KI 2.03 – 3,46, N= 5586) und Heiserkeit oder Dysphonie</li> <li>• 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).</li> </ul>
	<p>4. Anmerkungen der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschiede in den Endpunkten.</li> <li>• Unterschiedliche Kortikosteroide.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studien mit bronchialer Hyperreaktionsfähigkeit wurden separat betrachtet (nicht Gegenstand dieser Ergebniswiedergabe).</li> <li>• Poolen nicht immer möglich.</li> <li>• Unterschiedliche Schweregrade der COPD, nicht stratifiziert</li> </ul>												
<p><b>Poole P et al., 2015 [50].</b> Mucolytic agents versus placebo 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="603 1615 1393 2022"> <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> </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
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
---------------------------	------------	---------------------------	----------

**Neue Ergebnisse aus dem Update 2015:**

- We added four studies for the 2014 update. The review now includes 34 trials, recruiting a total of 9367 participants.
- Many studies did not clearly describe allocation concealment; hence selection bias may have inflated the results, which reduces our confidence in the findings.
- Results of 26 studies with 6233 participants show that the likelihood that a patient could be exacerbation-free during the study period was greater among mucolytic groups (Peto odds ratio (OR) 1.75, 95% confidence interval (CI) 1.57 to 1.94).
- However, more recent studies show less benefit of treatment than was reported in earlier studies in this review. The overall number needed to treat with mucolytics for an additional beneficial outcome for an average of 10 months - to keep an additional participant free from exacerbations - was eight (NNTB 8, 95% CI 7 to 10).
- Use of mucolytics was associated with a reduction of 0.03 exacerbations per participant per month (mean difference (MD) -0.03, 95% CI -0.04 to -0.03; participants = 7164; studies = 28; I2 = 85%) compared with placebo, that is, about 0.36 per year, or one exacerbation every three years.
- Longer studies showed smaller effects of mucolytics than were reported in shorter studies.
- Mucolytic use was associated with a reduction of 0.43 days of disability per participant per month compared with placebo (95% CI -0.56 to -0.30; studies = 13; I2 = 61%).
- With mucolytics, the number of people with one or more hospitalisations was reduced, but study results were not consistent (Peto OR 0.68, 95% CI 0.52 to 0.89; participants = 1788; studies = 4; I2 = 58%).
- Investigators reported improved quality of life with mucolytics (MD -2.64, 95% CI -5.21 to -0.08; participants = 2231; studies = 5; I2 = 51%).
- Although this mean difference did not reach the minimal clinically important difference of -4 units, we cannot assess the population impact, as we do not have the data needed to carry out a responder analysis.
- Mucolytic treatment was not associated with any significant increase in the total number of adverse effects, including mortality (Peto OR 1.03, 95% CI 0.52 to 2.03; participants = 2931; studies = 8; I2 = 0%), but the confidence interval is too wide to confirm that the treatment has no effect on mortality.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Authors' conclusions:</u> <i>In participants with chronic bronchitis or COPD, we are moderately confident that treatment with mucolytics may produce a small reduction in acute exacerbations and a small effect on overall quality of life. Our confidence in the results is reduced by the fact that effects on exacerbations shown in early trials were larger than those reported by more recent studies, possibly because the earlier smaller trials were at greater risk of selection or publication bias, thus benefits of treatment may not be as great as was suggested by previous evidence</i></li> </ul>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• This latest update includes two new studies which did not markedly change the previous findings relation to exacerbations.</li> </ul> <p>5. Hinweise FBMed:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studien mit sowohl chronischer Bronchitis Patienten als auch Patienten mit COPD (keine Stratifizierung).</li> <li>• Teilweise stat. signifikante Heterogenität zwischen den Studien.</li> </ul>
<p><b>Chong J et al., 2013 [7].</b> 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 (&gt;18J) COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention:</u> orale PDE4-Inhibitoren (Hinweis: Begleitmedikation war erlaubt.)</p> <p><u>Komparator:</u> Plazebo</p> <p><u>Endpunkte:</u> Lungenfunktion (FEV1), Lebensqualität (SGRQ); Inzidenz der COPD Exazerbationen, Symptomatik, Belastungstoleranz, (schwere) Nebenwirkungen und Mortalität</p> <p>Suchzeitraum bis Juni 2013 (assessed as up-to-date: 6 June 2013)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 29 (n=19.111); davon 15 Studien (n=12654) zu Roflumilast und 14 Studien (n=6457) zu Cilomilast</p>

	<p>Studiendauer: Keine der Studien &gt;1 Jahr.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Lungenfunktion (22 trials n=1560)  Stat. signifikante Verbesserung der Lungenfunktion bei moderater Heterogenität (MD 45.60mL; 95%CI 39.45 to 51.75) unter der PDE4-Inhibitor Therapie im Vergleich zu Plazebo, unabhängig von dem COPD Schweregrad oder einer begleitenden COPD Therapie mit anderen AM.  Lebensqualität (10 trials n=7618) erfasst mit SGRQ  Es zeigten sich kleine aber stat. signifikante Vorteile unter der PDE4-Inhibitor Therapie hinsichtlich der allgemeinen Lebensqualität bei moderater Heterogenität (MD -1.04; 95% CI -1.66 to - 0.41, P = 0.001; I<sup>2</sup>= 50%).  Risiko der COPD Exazerbationen (20 trials n=15035)  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).  Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es zeigten sich stat. signifikant mehr nicht ernsthafte Nebenwirkungen wie u.a. gastrointestinale Nebenwirkungen und Kopfschmerzen (OR1.27; 95% CI 1.19 to 1.36; p &lt; 0.007).</li> <li>• Es zeigte sich eine stat. signifikante Steigerung der Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen unter sowohl Roflumilast und Cilomilast (OR 1.84; 95% KI 1.66 - 2.03).</li> </ul> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teils signifikante Heterogenität zwischen den Studien.</li> <li>• Kurze Dauer der Studien (&lt; 1 Jahr).</li> <li>• In contrast to long-acting bronchodilators, PDE4 inhibitors have minimal benefits on symptoms on a day-to-day basis, or quality of life, and are often associated with adverse effects.</li> </ul>
<p><b>Chong J et al., 2012 [6].</b>  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  <u>Intervention</u> (inhalatives) Tiotropium vs.  <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 Suchzeitraum bis Feb. 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7(n=12.223)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In the analysis of the primary outcomes in this review, a high level of heterogeneity amongst studies meant that we did not pool data for St George's Respiratory Questionnaire quality of life score. Subgroup analyses based on the type of LABA found statistically significant differences among effects on quality of life depending on whether tiotropium was compared with salmeterol, formoterol or indacaterol.</li> <li>• Tiotropium reduced the number of participants experiencing one or more exacerbations compared with LABA (odds ratio (OR) 0.86; 95% confidence interval (CI) 0.79 to 0.93). For this outcome, there was no difference seen among the different types of LABA.</li> <li>• There was no statistical difference in mortality observed between the treatment groups.</li> <li>• For secondary outcomes, tiotropium was associated with a reduction in the number of COPD exacerbations leading to hospitalization compared with LABA treatment (OR 0.87; 95% 0.77 to 0.99), but not in the overall rate of all-cause hospitalisations. There was no statistically significant difference in forced expiratory volume in one second (FEV1) or symptom score between tiotropium and LABA treated participants.</li> <li>• 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).</li> </ul>
<p><b>Spencer S et al., 2011 [58].</b> 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>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumonien: Stat. signifikant mehr Pneumonien als Nebenwirkung (OR: 1.38; 95% KI: 1.10-1.73) und als schwere Nebenwirkungen (OR: 1.48; 95%KI: 1.13 - 1.93) unter der ICS, wenn verglichen wird mit LABA.</li> <li>• FEV1 (Pre-Bronchodilatator): Stat. signifikante Vorteile unter einer Therapie mit Beta2-Agonisten (MD: -18.99 mL; 95% KI: -37.46; -0.52).</li> <li>• Lebensqualität: Stat. signifikant größere Verbesserung unter einer Kortikosteroidtherapie (MD -0.74; 95% CI - 1.42 to -0.06).</li> <li>• Andere Endpunkte: Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen, hinsichtlich der anderen Endpunkte.</li> </ul>
	<p>4. Fazit der Autoren: <i>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.</i></p>

<p><b>Karner C et al., 2014 [34].</b> 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>
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit COPD  <u>Intervention:</u> inhalatives Tiotropium (Begleitmedikation war erlaubt; ICS oder andere)  Komparator: Placebo  <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.  Studiendauer: &gt; 3 Monate  Suchzeitraum bis Feb 2012 (als Update zu Karner, 2011)  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 22 (n=23.309)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>quality of life (9 trials, n=13034)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• More participants with a clinically significant improvement in quality of life (OR 1.52; 95% CI 1.38 to 1.68,</li> <li>• significantly fewer participants with a clinically significant deterioration (OR 0.65; 95% CI 0.59 to 0.72</li> <li>• Quality of evidence (GRADE): high</li> </ul> <p>exacerbations (22 trials, n=23,309)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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)</li> <li>• 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).</li> <li>• Additionally, there was no statistically significant difference in all-cause mortality between the tiotropium</li> </ul>

	<p>and placebo groups (PetoOR 0.98; 95%CI 0.86 to 1.11).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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).</li> <li>• 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).</li> </ul> <p><u>subgroup analysis:</u> However, subgroup analysis found a significant difference between the studies using a dry powder inhaler and those with a soft mist inhaler (test for subgroup differences: P = 0.01). With the dry powder inhaler there were fewer deaths in the tiotropium group (Peto OR 0.92; 95% CI 0.80 to 1.05) than in the placebo group (yearly rate 2.8%), but with the soft mist inhaler there were significantly more deaths in the tiotropium group (Peto OR 1.47; 95% CI 1.04 to 2.08) than in the placebo group (yearly rate 1.8%). It is noted that the rates of patients discontinuing study treatment were uneven, with significantly fewer participants withdrawing from tiotropium treatment than from placebo treatment (OR 0.66; 95% CI 0.59 to 0.73). Participants on tiotropium had improved lung function at the end of the study compared with those on placebo (trough forced expiratory volume in one second (FEV1) MD 118.92 mL; 95% CI 113.07 to 124.77).</p> <p>4. Fazit der Autoren: <i>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.</i></p> <p>5. Hinweise FB Med Keine Veränderung/ weitere Studien im Vgl. zu älterer Version zu Karner, 2011</p>
<p><b>De Coster DA et al., 2013 [11].</b> 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> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Adult patients (&gt; 35 years old) with an</p>

	<p>established diagnosis of stable COPD  <u>Intervention/Komparator:</u> inhaled beclometasone vs. placebo  oder inhaled beclometasone + LABA vs placebo + LABA  <u>Endpunkte:</u> Lungenfunktion (FEV1, FEV1/FVC), Mortalität,  Pneumonien, Change in quality of life (SGRQ)  Studiendauer: &gt; 12 Wochen  Suchzeitraum bis Februar 2013  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 2  (n=668)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>BDP vs placebo (1 trial, n = 194)</b>  <u>Lungenfunktion</u>  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.  1 year: statistically non-significant change of -0.07 (95% CI -  0.35 to 0.21, P = 0.63] for BDP compared with placebo.  <u>Mortality</u>  No evidence suggests that all-cause mortality is altered  further by BDP compared with placebo</p> <p><b>BDP/LABA versus LABA (1 trial n = 474, patients with  stable stage 3 COPD)</b>  <u>Lungenfunktion</u> nach 48 Wochen  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  <u>Mortality (all-cause)</u>  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).  <u>Pneumonia:</u>  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>4. Fazit der Autoren: <i>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</i></p>

<p><b>Cheyne L et al., 2013 [5].</b> Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare the relative effects of tiotropium to ipratropium bromide on markers of quality of life, exacerbations, symptoms, lung function and serious adverse events in patients with COPD using available randomised controlled trial data.</p>
	<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) Suchzeitraum bis November 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 2 (n=1073)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>Lungenfunktion (FEV1) nach 3 Monaten</b> (2 trials, n=1073) FEV1 significantly increased with tiotropium compared to ipratropium bromide (mean difference (MD) 109 mL; 95% CI 81 to 137). Howigh level of heterogeneity (<math>I^2 = 62\%</math>).</p> <p><b>all-cause non-fatal serious adverse events</b> (2 trials, n=1073) There were fewer people experiencing one or more non-fatal serious adverse events on tiotropium compared to ipratropium (odds ratio (OR) 0.50; 95% CI 0.34 to 0.73)</p> <p><b>mortality, all-cause</b> (2 trials, n=1073) 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. Fazit der Autoren: <i>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.</i></p>

<p><b>Kew KM et al., 2013 [36].</b> 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 Intervention: Salmeterol 50 µg, Formoterol 12 µg, Formoterol 24 µg; twice daily. Komparator: Placebo 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). Studiendauer: mind. 12 Wochen Suchzeitraum : bis Juni 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 26(n=14,939) Qualitätsbewertung der Studien: nach Cochrane Handbuch</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>Health-related quality of life</b> 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) 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) <b>Severe COPD exacerbations</b> (requiring hospitalisation), 7 studies 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) <b>Non-fatal serious adverse events; all-cause</b> 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 significant at P = 0.1, and unexplained differences between the two formoterol doses showed</p>

	<p>opposite directions of effect.</p> <p>4. Anmerkungen der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>In terms of adverse events, no significant difference was observed in rates of mortality or serious adverse events between LABA and placebo.</li> </ul>
<p><b>Geake JB et al., 2015 [15].</b> Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta2-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare the efficacy and safety of indacaterol versus placebo and alternative twice-daily long-acting beta2-agonists for the treatment of patients with stable COPD.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Adults older than 18 years with a confirmed spirometric diagnosis of COPD. Intervention: once-daily indacaterol at any dose Komparator: Placebo or twice-daily long-acting beta2-agonists Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Primary endpoints: FEV1, QoL, number of participants with a clinically significant improvement in quality of life</li> <li>Secondary endpoints: 1. Peak FEV1, mean difference in dyspnea, number of participants experiencing a clinically significant improvement in dyspnea, serious adverse events, mortality, number of participants experiencing at least one protocol defined exacerbation.</li> </ul> <p>Suchzeitraum: We identified trials from the Cochrane Airways Group Specialised Register of trials (CAGR), handsearched respiratory journals and meeting abstracts and searched the Novartis trials registry and ClinicalTrials.gov. The date of the most recent search was 8 November 2014. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): A total of 13 trials with 9961 participants were included in the review. Ten trials with a total of 8562 participants involved an indacaterol versus placebo comparison. Five trials with a total of 4133 participants involved an indacaterol versus twice-daily beta2-agonist comparison. The comparator beta2-agonists were salmeterol, formoterol and eformoterol. One of these trials, with a total of 90 participants, provided no data that could be used in this review. Two trials included both indacaterol versus placebo and indacaterol versus twice-daily beta2-agonist comparisons.</p>



	<p>Qualitätsbewertung der Studien: Trials were between 12 weeks and 52 weeks in duration. Overall the quality of the evidence was strong, and risk of significant bias was minimal in most of the included studies. Enrolled participants had stable COPD across a range of spirometric severities. Forced expiratory volume in 1 second (FEV1) was generally between 30% and 80% predicted, and a mean FEV1 of approximately 50% was predicted in most studies. Patients with concurrent respiratory disease, including asthma, were excluded. Concomitant use of inhaled corticosteroids was permitted.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung (<i>Hinweis: fokussierte Darstellung auf direkte Vergleiche!</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Compared with twice-daily beta2-agonists, a small but statistically significant increase in trough FEV1 was seen with indacaterol (MD 61.71 mL, 95% CI 41.24 to 82.17).</li> <li>• Differences between indacaterol and twice-daily beta2-agonists in mean SGRQ scores (MD -0.81, 95% CI -2.28 to 0.66) and in the proportions of participants achieving clinically relevant improvements in SGRQ scores (OR 1.07, 95% CI 0.87 to 1.32) were not statistically significant, but the confidence intervals are too wide to permit the conclusion that the treatments were equivalent.</li> <li>• Data were insufficient for analysis of differences in exacerbation rates for both placebo and twice-daily beta2-agonist comparisons.</li> </ul> <p>4. Fazit der Autoren: <i>For patients with stable COPD, use of indacaterol versus placebo results in statistically significant and clinically meaningful improvements in lung function and quality of life. The clinical benefit for lung function is at least as good as that seen with twice-daily longacting beta2-agonists. The comparative effect on quality of life remains uncertain, as important differences cannot be excluded.</i></p>
<p><b>Ni H et al., 2014 [46].</b> Aclidinium bromide for stable chronic obstructive pulmonary disease.</p>	<p>1. Fragestellung To assess the efficacy and safety of acclidinium bromide in stable COPD.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: We included studies involving adults (over 18 years of age) diagnosed with moderate to severe COPD Intervention/Komparator:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aclidinium bromide versus placebo</li> <li>2. Aclidinium bromide versus long-acting beta2-agonist (LABA)</li> <li>3. Aclidinium bromide versus long-acting muscarinic</li> </ol>

	<p>antagonist (LAMA)</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primary outcomes:</u> Mortality (all-cause and respiratory); exacerbations requiring a short course of an oral steroid or antibiotic, or both; QoL (St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) or Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ))</li> <li>• <u>Secondary outcomes:</u> Change in lung function (FEV1, FEV1/FVC); functional capacity by six-minute walking distance; hospital admissions due to exacerbations or from all causes; improvement in symptoms measured by the Transitional Dyspnoea Index (TDI); adverse events; non-fatal serious adverse events; withdrawals due to lack of efficacy or adverse events</li> </ul> <p>Suchzeitraum: Systematic search to 7 April 2014.  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): We included 12 studies involving 9547 COPD patients over a period of four to 52 weeks.  Qualitätsbewertung der Studien: <i>For the comparison of acclidinium inhalers and dummy inhalers, we are confident that there are benefits in terms of the number of hospitalisations and patients' quality of life; we are less certain about the numbers of flare-ups needing additional drugs and serious side effects. We do not have enough information to assess any effect on the number of deaths. We did not have enough information to reliably compare acclidinium with tiotropium or formoterol.</i></p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• There was no difference between acclidinium and placebo in all-cause mortality (low quality) and number of patients with exacerbations requiring a short course of oral steroids or antibiotics, or both (moderate quality).</li> <li>• Acclidinium improved quality of life by lowering the SGRQ total score with a mean difference of -2.34 (95% CI -3.18 to -1.51; I2 = 48%, 7 trials, 4442 participants) when compared to placebo.</li> <li>• More patients on acclidinium achieved a clinically meaningful improvement of at least four units decrease in SGRQ total score (OR 1.49; 95% CI 1.31 to 1.70; I2 = 34%; number needed to treat (NNT) = 10, 95% CI 8 to 15, high quality evidence) over 12 to 52 weeks than on placebo.</li> <li>• Acclidinium also resulted in a significantly greater improvement in pre-dose FEV1 than placebo with a mean difference of 0.09 L (95% CI 0.08 to 0.10; I2 = 39%, 9 trials, 4963 participants).</li> <li>• No trials assessed functional capacity. Acclidinium reduced the number of patients with exacerbations requiring</li> </ul>

	<p>hospitalisation by 4 to 20 fewer per 1000 over 4 to 52 weeks (OR 0.64; 95% CI 0.46 to 0.88; I<sup>2</sup> = 0%, 10 trials, 5624 people; NNT = 77, 95% CI 51 to 233, high quality evidence) compared to placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• There was no difference in non-fatal serious adverse events (moderate quality evidence) between acclidinium and placebo.</li> <li>• Compared to tiotropium, acclidinium did not demonstrate significant differences for exacerbations requiring oral steroids or antibiotics, or both, exacerbation-related hospitalisations and non-fatal serious adverse events (very low quality evidence). Inadequate data prevented the comparison of acclidinium to formoterol or other LABAs.</li> </ul>
	<p>4. Fazit der Autoren: <i>Acclidinium is associated with improved quality of life and reduced hospitalisations due to severe exacerbations in patients with moderate to severe stable COPD compared to placebo. Overall, acclidinium did not significantly reduce mortality, serious adverse events or exacerbations requiring oral steroids or antibiotics, or both. Currently, the available data are insufficient and of very low quality in comparisons of the efficacy of acclidinium versus tiotropium. The efficacy of acclidinium versus LABAs cannot be assessed due to inaccurate data. Thus additional trials are recommended to assess the efficacy and safety of acclidinium compared to other LAMAs or LABAs.</i></p>

## Systematische Reviews Kombinationstherapie

<p><b>Gaebel K et al., 2010 [14].</b> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: Triple Therapy for Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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).</li> </ul>
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Patienten mit moderater bis schwerer COPD  <u>Intervention</u> LAMA+ LABAs + ICS  <u>Komparator</u></p>

- a) Kombinationstherapie: SAMA/LAMA + LABA
- b) Kombinationstherapie: LABA + IC
- c) Monotherapie: LAMA

Hinweis: Alle Vergleiche mit Triple-Therapie und 1 Vergleich Kombinationstherapie (Bronchodilatoren) vs. Monotherapie Suchzeitraum bis 2009

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=k.A.)

### 3. Ergebnisdarstellung

Triple-Therapie (zwei Arten der Dreierkombination: Tiotropium + Fluticason + Salmeterol / Tiotropium + Budesonid + Formoterol) vs. Tiotropium allein:

- Exazerbationen (Keine gepoolten Ergebnisse): Inkonsistente Ergebnisse hinsichtlich Exazerbationen jeder Art unter der 3er Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie. Eine Triple-Therapie reduziert jedoch stat. signifikant die Anzahl an schweren COPD Exazerbationen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen (0.38; 95%KI: 0.25 - 0.57)
- Lungenfunktion: Alle vier Studien berichteten von einem stat. signifikanten Unterschied zugunsten der Triple-Therapie hinsichtlich der Lungenfunktion (FEV1), wenn verglichen wird gegen die Tiotropium Monotherapie (keine gepoolten Ergebnisse)
- Lebensqualität (basierend auf drei Studien): Alle Studien berichteten von einer stat. signifikanten Verbesserung unter der Triple-Therapie. Zwei der drei Studien berichteten von einer klinisch relevanten Verbesserung (> 4 Einheiten) unter der Triple-Therapie. (Keine gepoolten Ergebnisse).
- Nebenwirkungen: Keine stat. Analyse.
- Notfallmedikation: Inkonsistente Ergebnisse.
- Dyspnoe: Inkonsistente Ergebnisse.

Triple- Therapie vs. Anticholinergika + LABA oder LABA + ICS Kombinationstherapie:

- Es wurden keine statistischen Vergleiche hinsichtlich einer Triple-Therapie gegenüber einer Zweikombinationstherapie mit Bronchodilatoren in den Studien durchgeführt.

Dual- Bronchodilatorenthherapie vs. Monotherapie (basierend auf einem Review; Vergleich: Ipratropium plus Salmeterol vs. Salmeterol allein):

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Exazerbationsrate und Nebenwirkungen.</li> <li>○ Hinsichtlich der Lebensqualität wurde ein stat. signifikanter Vorteil unter der Kombinationstherapie gezeigt (MD: -2.00; 95% KI -3.49; -0.51), auch wenn dieser Unterschied nicht klinisch relevant war (&gt;4 Einheiten).</li> <li>○ Keine Angaben zu anderen Endpunkten.</li> </ul>
	<p>4. Kommentare der Autoren und FBMEd:</p> <p>Die Studien wiesen ein heterogenes Patientenkollektiv auf und zudem Unterschiede in der Methodik (z.B Messverfahren)</p>
<p><b>Kliber A et al., 2010 [38].</b> 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)  <u>Intervention/</u> Komparator: ICS + LABA (Formoterol/Budenosid, Salmeterol/Fluticason) oder der Monotherapien: Tiotropium, Formoterol, Salmeterol alleine  <u>Endpunkt:</u> Mortalität (jede Ursache)  <u>Suchzeitraum:</u> keine Angabe; eingeschlossene Studien von 2002 bis 2008  <u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> 27 (n=30.495)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Kombinationstherapie ICS/LABA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es traten signifikant weniger Todesfälle (269) unter der Kombinationstherapie auf im Vergleich zu der Referenzgruppe (333) (gepooltes Ergebnis: RR: 0.80; 95%KI: 0.69-0.94; p=0.005) → ca. 20% Reduktion mit Kombinationstherapie hinsichtlich der Gesamtmortalität  <u>Hinweis:</u> Diese Ergebnisse waren vor allem beeinflusst du die große Studie von Calvery et al (74%). Die Richtung des Ergebnisses veränderte sich jedoch nicht, wenn diese Studie ausgeschlossen wurde (RR: 0.73; 95%KI: 0.54-0.99; p=0.04).</li> <li>• Die Ergebnisse blieben weiterhin signifikant, wenn nur verglichen wurde gegenüber Plazebo (RR: 0.83; 95%KI:</li> </ul>

	<p>0.70-0.98; p=0.03).</p> <p>Salmeterol vs. Plazebo (basierend auf 5 Studien)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Mortalität (222 vs. 254 Todesfälle).</li> </ul> <p>Formoterol vs. Plazebo (basierend auf 4 Studien)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Mortalität (19 vs. 24). Hinweis: LABAs allgemein zeigten keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gesamtmortalität bei COPD Patienten (p=0.21)</li> </ul> <p>Tiotropium vs. Plazebo (basierend auf 7 Studien)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Mortalität (431 vs. 453).</li> </ul> <p>Tiotropium vs. Ipratropium (basierend auf einer Studie)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Mortalität.</li> </ul> <p>Tiotropium vs. Salmeterol/Fluticason (basierend auf einer Studie)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stat. signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie im Vergleich zu Tiotropium (RR: 1.79; 95%KI: 1.06-3.02; p=0.03)</li> </ul> <p>Allgemein: Keine stat. signifikante Assoziation von Tiotropium und Gesamtmortalität (p= 0.61).</p>
<p><b>Singh S et al., 2010 [56]</b> Risk of pneumonia associated with long-term use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a critical review</p>	<p>4. Kommentare der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fehlen von individuellen Daten.</li> <li>Heterogenität hinsichtlich Dosierung und Arzneimitteln in den Studien.</li> <li>Keine Evaluation hinsichtlich der krankheitsspezifischen Mortalität.</li> <li>Unterschiede in der Gabe von anderen AM während Studieneinschluss.</li> <li>Unterschiede in den Drop-out Raten</li> </ul> <p>Update der o.g. (Singh, 2009) Metaanalyse mit einer Literaturrecherche in Okt. 2009. (Primärer) Endpunkt: Pneumonie</p> <p>Ergebnisdarstellung ( basierend auf 24 Langzeitstudien mit N=23,096)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Es zeigte sich ein stat. signifikantes Pneumonie-Risiko unter ICS Therapie (RR: 1.57; 95% KI 1.41–1.75,</li> </ul>

<p>and update.</p>	<p>P&lt;0.0001).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das erhöhte Risiko ging jedoch nicht mit einer erhöhten Mortalität einher.</li> </ul>
<p><b>Wang J et al., 2011 [60].</b> Comparison of tiotropium plus formoterol to tiotropium alone in stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis.</p>	<p>Kommentare der Autoren und FBMed: Die Studien schlossen Patienten ein mit unterschiedlicher ICS Einnahme (Dauer) und Schweregrad der COPD.</p> <p>1. Fragestellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend) <u>Intervention</u> Tiotropium plus Formoterol oder Arformeterol <u>Komparator</u> Tiotropium alleine <u>Endpunkte</u>: Lungenfunktion, Dyspnoe, Nebenwirkungen, COPD Exazerbationen Suchzeitraum bis Juli 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):8 (n=1868)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lungenfunktion: Stat. signifikante Verbesserung der durchschnittlichen Lungenfunktion (FEV1 und FVC) unter der Kombinationstherapie, wenn verglichen wird gegen Tiotropium alleine (FEV1: WMD: 105 mL; 95%KI: 69-142 / FVC: WMD: 135 mL; 95%KI: 96-174).</li> <li>• Dyspnoe: Stat. signifikanter Vorteil unter der Kombinationstherapie, wenn verglichen wird gegen Tiotropium alleine (WMD: 1.50; 95%KI: 1.01-1.00). Zusätzlich zeigten sich ähnliche Unterschiede zwischen beiden Gruppen zum Vorteil der Kombinationstherapie hinsichtlich einer klinisch relevanten Verbesserung (OR: 2.34; 95%KI: 1.58-3.46).</li> <li>• Nebenwirkungen und COPD Exazerbationen: Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.</li> </ul> <p>4. Kommentare der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurden nur zwei relevante Studien in die Metaanalyse eingeschlossen.</li> <li>• Studiendesign und Arzneiregime der Kombinationstherapien waren unterschiedlich.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daten zu geeigneten Endpunkten waren teilweise nur eingeschränkt vorhanden.</li> <li>• Studiendauer teilweise zu kurz um Exazerbationen adäquat evaluieren zu können.</li> </ul>
<p><b>Loke YK et al., 2010 [40].</b> Risk of myocardial infarction and cardiovascular death associated with inhaled corticosteroids in COPD</p>	<p>1. Fragestellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> COPD Patienten mit jeglichem Schweregrad wurden eingeschlossen  <u>Intervention/Komparator:</u> ICS vs. Plazebo oder ICS + LABA vs. LABA alleine  <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).  Suchzeitraum bis Mai 2008  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 23 (n=23396)  (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:  <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  <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  <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>



	<p>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><b>Rodrigo GJ et al., 2012 [54].</b> Comparison of three combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: A systematic review</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> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Patienten mit einer moderaten bis schweren COPD</p> <p><u>Intervention/Komparator:</u> Tiotropium+LABA („Dualtherapie“) oder LABA+ICS („Kombinationstherapie“) oder Tiotropium+LABA+ICS („Dreifachkombinationsherapie“) vs. Tiotropium Monotherapie</p> <p><u>Endpunkte:</u> Lungenfunktion (FEV1), Notwendigkeit einer Notfallmedikation, Lebensqualität, Dyspnoe, COPD Exazerbationen, Gesamtmortalität, Studienabbrüche, schwere Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum bis 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 20 (n=6803)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil sowohl unter einer Dualtherapie als auch unter einer Kombinationstherapie, hinsichtlich der Lungenfunktion (FEV1) (Dualtherapie: p=0.0003 /Kombinationstherapie: p=0.01) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Dualtherapie: p=0.006 /Kombinationstherapie: p=0.0001), nicht aber hinsichtlich des Risiko an COPD Exazerbationen.</li> <li>• Stat. signifikante Vorteile hinsichtlich Dyspnoe zeigte sich unter einer Dualtherapie (Dualtherapie: p=0.0007).</li> <li>• Unter einer Kombinationstherapie wurde ein stat. signifikant erhöhtes Risiko an schweren Nebenwirkungen identifiziert (p=0.02).</li> <li>• Die Dreifachkombinationstherapie war einer Monotherapie stat. signifikant hinsichtlich der Lungenfunktion (p=0.0001) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (p=0.0005) überlegen.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusätzlich zeigte sich ein nicht stat. signifikanter Trend hinsichtlich einer Reduktion der COPD Exazerbationen.</li> </ul>
	<p>4. Kommentare der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> <li>• Unterschiede zwischen den Studien in: Studiendauer, Stichproben-umfang, Endpunkte (primär/sekundär).</li> </ul>

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

<p><b>Liu Y et al., 2014 [39].</b> 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 Intervention: tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol Komparator: tiotropium alone Endpunkt: Lung function, exacerbations of COPD, HRQoL, Safety Suchzeitraum : bis Dez 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 (n=1.268) Qualitätsbewertung der Studien: k.A.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b><u>Lung function</u></b> (6 trials) “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 &lt; 0.001) <b><u>Exacerbations</u></b> of COPD (proportion of patients who experienced at least 1) (4 trials) The proportion was lower in the Tio + FSC group (OR 0.73; 95% CI 0.55 to 0.96; p= 0.03) <b><u>Health-related quality of life</u></b> (with SGRQ) (4 trials) 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 &lt; 0.001) <b><u>Safety</u></b> (5 trials) 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) No statistically significant difference in serious adverse</p>

	<p>events between the two groups (OR 0.95; 95% CI 0.59 to 1.52; p = 0.83)</p>
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> </ul>
<p><b>Cope S et al., 2013 [10].</b> Comparative efficacy of long-acting bronchodilators for COPD - a network meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The objective of this study is to evaluate the comparative efficacy of indacaterol 75/150/300 µg once daily (OD), glycopyrronium bromide 50 µg OD, tiotropium bromide 18 µg/5 µg OD, salmeterol 50 µg twice daily (BID), formoterol 12 µg BID, and placebo for moderate to severe COPD.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Adults with COPD  Intervention: Indacaterol, tiotropium, salmeterol, formoterol, aclidinium, and glycopyrronium  Komparator: Any of the interventions evaluated as monotherapy or placebo;  Endpunkte: Trough forced expiratory volume in 1 second (FEV1), post-dose FEV1 (2 hours after dosing), St. George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score and proportion of patients with an improvement of at least 4 units in SGRQ total score (“SGRQ Responders”), Transition Dyspnoea Index (TDI) total score and proportion of patients with an improvement of at least 1 unit in TDI score (“TDI Responders”), proportion of patients with an exacerbation and exacerbation rate  Suchzeitraum: A systematic literature search was performed to identify RCTs evaluating the efficacy of the long-acting monotherapies for COPD. MEDLINE® and EMBASE® databases were searched simultaneously for the period of 1989 to July 2011 and the Cochrane Library was also searched.  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Forty randomized controlled trials were combined in a Bayesian network meta-analysis</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p>

	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indacaterol was associated with a higher trough FEV1 than other active treatments (difference for indacaterol 150 µg and 300 µg versus placebo: 152 mL (95% credible interval (CrI): 126, 179); 160 mL (95% CrI: 133, 187)) and the greatest improvement in SGRQ score (difference for indacaterol 150 µg and 300 µg versus placebo: -3.9 (95% CrI -5.2, -2.6); -3.6 (95% CrI -4.8, -2.3)).</li> <li>• Glycopyrronium and tiotropium 18 µg resulted in the next best estimates for both outcomes with minor differences (difference for glycopyrronium versus tiotropium for trough FEV1 and SGRQ: 18 mL (95% CrI: -16, 51); -0.55 (95% CrI: -2.04, 0.92)).</li> </ul> <p>4. Fazit der Autoren: <i>In terms of trough FEV1 and SGRQ score indacaterol, glycopyrronium, and tiotropium are expected to be the most effective bronchodilators.</i></p>
<p><b>Dong YH et al., 2013 [13].</b> Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials.</p>	<p>1. Fragestellung We aimed to compare the risk of overall and cardiovascular death for inhaled medications in patients with COPD.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with COPD of any severity Intervention/Komparator: tiotropium Soft Mist Inhaler, tiotropium HandiHaler, LABA, LABA-ICS and ICS Endpunkte: Overall death (primary endpoint), cardiovascular death Suchzeitraum: We searched MEDLINE, CINAHL, Cochrane Library and ClinicalTrials.gov from inception to July 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): A total of 42 eligible trials reporting on overall death and 31 trials reporting on cardiovascular death were included in the meta-analysis. These 42 trials enrolled 52 516 subjects, with similar characteristics across trials with different treatments (64 years of age, 73% men, 37% current smokers, 1 year study duration, and 44% of predicted value in FEV1). However, more subjects combined LABA or ICS use at baseline in tiotropium Soft Mist Inhaler and HandiHaler trials.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Based on Cochrane tool: All 42 trials were randomised, double-blind, with 24 trials addressing adequate randomisation procedures. Forty-one trials stated the withdrawal rate, which varied across trials and treatment groups (with the lowest value of 17% in the tiotropium Soft Mist Inhaler group and the highest values of 33% in the ICS and placebo groups). Twenty-eight trials</p>

	<p>described the fraction of lost to follow-up, which was relatively low and less variant across different treatment groups. Practice of adverse event monitoring was heterogeneous across trials, with six trials (25 533 subjects) describing objective adjudication of cause of death.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Direct comparison meta-analysis:</u></p> <p>For overall death and in comparison with placebo, tiotropium Soft Mist Inhaler was associated with a significantly increased risk (OR 1.49; 95% CI 1.05 to 2.11) whereas LABA-ICS showed a survival benefit (OR 0.81; 95% CI 0.67 to 0.98). Tiotropium HandiHaler, LABA and ICS had no excess risks. Among the active treatment comparisons, tiotropium HandiHaler posed a significantly higher risk than LABA-ICS (OR 1.81; 95% CI 1.07 to 3.05) based on one trial result while LABA-ICS showed a significantly decreased risk over ICS (OR 0.78; 95% CI 0.64 to 0.94).</p> <p>For cardiovascular death and in comparison with placebo, tiotropium Soft Mist Inhaler displayed a more pronounced risk (OR 1.96; 95% CI 1.07 to 3.60) while LABA was associated with a significantly decreased risk (OR 0.67; 95% CI 0.48 to 0.95).</p> <p>No significant difference was observed among other comparisons.</p> <p><u>MTC meta-analysis (focus on direct comparison to active treatments!)</u></p> <p>For overall death and in the fixed effect model, patients using tiotropium Soft Mist Inhaler had universally increased risks compared with tiotropium HandiHaler (OR 1.65; 95% CrI 1.13 to 2.43), LABA (OR 1.63; 95% CrI 1.10 to 2.44) and LABA-ICS (OR 1.90; 95% CrI 1.28 to 2.86).</p> <p>In contrast, LABA-ICS demonstrated a beneficial profile versus ICS (OR 0.77; 95% CrI 0.64 to 0.93).</p> <p>For cardiovascular death, tiotropium Soft Mist Inhaler had a more apparent risk compared with tiotropium HandiHaler (OR 2.38; 95% CrI 1.20 to 4.99), LABA (OR 3.04; 95% CrI 1.48 to 6.55), LABA-ICS (OR 2.79; 95% CrI 1.37 to 6.02) and ICS (OR 2.39; 95% CrI 1.18 to 5.12).</p> <p>In the random effects model, tiotropium Soft Mist Inhaler consistently demonstrated an increased risk of overall death versus any comparators, and showed an increased risk of cardiovascular death versus LABA-ICS.</p> <p>Among all the treatments, tiotropium Soft Mist Inhaler had the highest probability of overall and cardiovascular death (8% and 3.5%, respectively), with an approximate probability of 95% of being ranked as the riskiest treatment. In contrast, LABA-ICS had the lowest probability of overall death (4.5%), with a probability of 0% of being ranked as the riskiest treatment.</p>

	<p>4. Fazit der Autoren: <i>Our study provided a comparative safety spectrum for each category of inhaled medications. Tiotropium Soft Mist Inhaler had a higher risk of mortality and should be used with caution.</i></p>
<p><b>Karabis A et al., 2013 [30].</b> Comparative efficacy of acclidinium versus glycopyrronium and tiotropium, as maintenance treatment of moderate to severe COPD patients: a systematic review and network meta-analysis.</p>	<p>1. Fragestellung The efficacy of acclidinium was compared with tiotropium and glycopyrronium, using a network meta-analysis (NMA) of randomized controlled trials (RCTs) in moderate-to-severe COPD patients.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Adults with COPD, as defined by GOLD guidelines. Studies with high proportions (30%) of mild and/or very severe patients were excluded. Intervention: acclidinium 400 µg BID, glycopyrronium 50 µg OD, tiotropium 18 µg OD, or tiotropium 5 µg OD, administered using any inhalation device Komparator: Studies that compare any of the interventions against each other or placebo Endpunkte: FEV1 at 12 weeks and 24 weeks; St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score at 12 weeks and 24 weeks; the proportion of patients within each group achieving a clinically meaningful change (at least four units) in SGRQ total score at 12 weeks and 24 weeks; Transition Dyspnea Index (TDI) total score at 12 weeks and 24 weeks; the proportion of patients within each group achieving a clinically meaningful change (at least one unit) in TDI focal score at 12 weeks and 24 weeks Suchzeitraum: Systematic literature search from July 1989 to October 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Overall, the 21 studies included had randomized 22,542 patients to either one of the interventions or placebo.  Qualitätsbewertung der Studien: All studies scored at least 3 out of 5, indicating good-quality RCTs.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung Twenty-one studies (22,542 patients) were included: acclidinium 400 µg BID (three studies); tiotropium 5 µg OD (three studies); tiotropium 18 µg OD (13 studies); and glycopyrronium 50 µg OD (two studies).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Regarding trough FEV1 at 24 weeks, acclidinium demonstrated comparable efficacy to tiotropium 5 µg (difference in change from baseline [CFB]), (0.02 L [95% credible interval CrI -0.05, 0.09]); tiotropium 18 µg (0.02 L [95% CrI -0.05, 0.08]); and glycopyrronium (0.00 L [95% CrI -0.07, 0.07]).</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acclidinium resulted in higher improvement in SGRQ score at 24 weeks, compared to tiotropium 5 µg (difference in CFB, -2.44 [95% CrI -4.82, -0.05]); and comparable results to tiotropium 18 µg (-1.80 [95% CrI -4.52, 0.14]) and glycopyrronium (-1.52 [95% CrI -4.08, 1.03]).</li> <li>• Improvements in TDI score were comparable for all treatments.</li> </ul> <p>4. Fazit der Autoren: <i>Maintenance treatment with aclidinium 400 µg BID is expected to produce similar improvements in lung function, health-related quality of life, and dyspnea compared to tiotropium 5 µg OD; tiotropium 18 µg OD; and glycopyrronium 50 µg OD.</i></p>
<p><b>Halpin DM et al., 2011 [24].</b> Budesonide/formoterol vs. salmeterol/fluticasone in COPD: a systematic review and adjusted indirect comparison of pneumonia in randomised controlled trials.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This analysis was designed to provide a comparison between budesonide/formoterol and salmeterol/fluticasone for the relative incidence of pneumonia adverse events, pneumonia serious adverse events and pneumonia-related mortality in patients being treated for chronic obstructive pulmonary disease.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with COPD  Intervention/Komparator: comparison of budesonide/formoterol with placebo or salmeterol/fluticasone with placebo  Adjusted indirect comparisons were performed to yield estimates of the relative differences, using placebo as a data bridge.  Endpunkte: pneumonia (as an AE; as a non-fatal SAE; pneumonia-related mortality)  Suchzeitraum: Systematic literature search in 2009  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Data from the 12 trials.  Eight with a comparison of salmeterol/fluticasone vs. placebo and four with a comparison of budesonide/formoterol vs. placebo.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: The I<sup>2</sup> statistic was used to assess heterogeneity within each pair-wise comparison, following the guidance of Higgins et al.  All trials were double-blind, and none were excluded based on the assessment of risk of bias.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b><u>Adjusted indirect comparison:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The proportion of patients experiencing a pneumonia AE</li> </ul>

	<p>was significantly lower with budesonide/formoterol than with salmeterol/fluticasone (OR, 0.47; 95% CI, 0.28–0.80).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The proportion of patients experiencing a pneumonia SAE was also significantly lower with budesonide/formoterol than with salmeterol/fluticasone (OR, 0.41; 95% CI, 0.19–0.86).</li> <li>• However, there were too few events to draw any firm conclusions on pneumonia-related mortality.</li> </ul> <p>4. Fazit der Autoren: <i>The results of the indirect comparison support the hypothesis that budesonide/formoterol is associated with fewer pneumonia events than salmeterol/fluticasone in chronic obstructive pulmonary disease. The limitations of the analysis are that the results from a single study, TORCH, have a large bearing on the overall findings of the analysis, and that there is heterogeneity in the length and the dosing of the included studies, although it does not appear that heterogeneity affected the reported results. Another important limitation is the lack of predefined diagnostic standards for pneumonia in these studies.</i></p>
<p><b>Mathioudakis AG et al., 2014 [41].</b> Tiotropium HandiHaler Improves the Survival of Patients with COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis.</p>	<p>1. Fragestellung The purpose of this meta-analysis was to synthesize current evidence regarding the impact of TioH on the survival rate of these patients, which is still controversial.</p> <p>2. Methodik  Population: Stable COPD Intervention: Tiotropium HandiHaler (TioH) Komparator: Placebo or open control Endpunkte: Mortality Suchzeitraum: A systematic search in the electronic databases of the ClinicalTrials.gov, Cochrane Library, Medline, Scopus, EMBASE (OVID), PsycINFO, CINAHL, and Web of Science was conducted by two independent authors. In 2012. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Twenty-eight RCTs, evaluating 33,538 patients, met the inclusion criteria  Qualitätsbewertung der Studien: No risk of bias was found by the quality assessment, apart from the study by Kerwyn et al., which was not blinded for TioH. The results are not changed by the omission of the study by Kerwyn et al.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung  • A statistically significant decrease in all-cause mortality was associated with the administration of TioH [RR 0.86,</p>



	<p>95% CI 0.76–0.98].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The number needed to treat to prevent one fatality was estimated to be 64 (95% CI 56–110).</li> <li>• Comparisons of tiotropium against six more comparators were identified, but the insufficient sample size did not allow robust comparisons with respect to mortality.</li> </ul> <p>4. Fazit der Autoren: <i>Medical therapy of COPD currently aims to reduce the exacerbation rates and to improve the quality of life. Only long-term domiciliary oxygen administration has been proved to prolong the survival of a selected group of COPD patients. In this meta-analysis of RCTs, we showed that TioH decreased the mortality of COPD patients compared with placebo. Further clinical trials are needed to establish the superiority of TioH to other inhalers in prolonging the survival of COPD patients and to determine the impact of TioH on different stages of COPD and on the cause-specific mortality.</i></p>
<p><b>Oba Y et al., 2014 [48].</b> Comparative efficacy of inhaled corticosteroid and long-acting beta agonist combinations in preventing COPD exacerbations: a Bayesian network meta-analysis.</p>	<p>1. Fragestellung The purpose of this study was to systematically review the efficacy of various ICS/LABA combinations with a network meta-analysis.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: COPD patients Intervention: ICS/LABA combination Komparator: Active control or placebo Endpunkte: Moderate and severe exacerbations Suchzeitraum: Systematic literature review from 1946 to January 21, 2014. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): We included 21 studies comparing five different ICS/LABA combinations for moderate-to-severe exacerbations and 13 studies for severe exacerbations including a total of 26,868 and 19,368 patients, respectively.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Generally, the risk of bias in the included studies appeared moderate to low. Allocation concealment was appropriate in ten studies and unclear in eleven studies. Eleven out of 21 studies presented intention-to-treat analyses. All studies were double blinded (Table 1). In the opinion of the authors, there were no studies that clearly should have been excluded from the analysis because of differences in baseline characteristics or poor quality.</p>

### 3. Ergebnisdarstellung

Comparison of ICS/LABA combinations on moderate-to-severe exacerbations (Note: *Extraction focused on direct comparisons with active control!*)

- All combination therapy except FF/VI 50/25, FP/SAL 250/50, BUD/FM 400/12, and BDP/FM 200/12 reduced moderate-to-severe exacerbations as compared with LABA alone. BDP/FM was the only combination which did not reduce moderate-to-severe exacerbations when the overall efficacy of each ICS/LABA combination was compared with that of LABA alone
- Medium-dose ICS/LABA combinations were as effective as high-dose ICS/LABA combinations in reducing moderate-to-severe exacerbations when directly compared.

Comparison of ICS/LABA combinations on severe exacerbations

- None of the ICS/LABA combination therapy reduced severe exacerbations as compared with LABA.
- The results were unchanged when the overall efficacy of each combination therapy was assessed with all strengths of each combination combined. Although most of the combination therapy showed a trend toward decreased incidence of severe exacerbations, the difference did not reach statistical significance.
- A subgroup analysis was performed for severe exacerbations, selecting clinical trials which did not exclude patients receiving LTOT.
- BUD/FM did not reduce severe exacerbations as compared with LABA alone, even in such a population. The results were unchanged when BUD/FM 160/9 and 320/9 formulations were assessed individually.
- A subgroup analysis for BUD/FM versus placebo or other ICS/LABA combinations could not be done due to a lack of data.

4. Fazit der Autoren: *ICS/LABA combinations had a class effect with regard to the prevention of COPD exacerbations. Moderate-dose ICS/LABA combination therapy would be sufficient for COPD patients when indicated. The efficacy of ICS/LABA combination therapy appeared modest and had no impact in reducing severe exacerbations. Further studies are needed to evaluate the efficacy of ICS/LABA combination therapy in severely affected COPD patients requiring long-term oxygen therapy.*

<p><b>Rodrigo GJ et al., 2014 [53].</b> Efficacy and Safety of a Fixed-Dose Combination of Indacaterol and Glycopyrronium for the Treatment of COPD A Systematic Review.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This systematic review assessed the efficacy and safety of the fixed-dose combination of the long-acting <math>\beta_2</math>-agonist indacaterol and long-acting muscarinic antagonist glycopyrronium (QVA149) compared with its monocomponents (glycopyrronium and indacaterol) and tiotropium for the treatment of moderate to severe COPD.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: adult patients aged <math>\geq 40</math> years with stable moderate to severe COPD according GOLD Intervention: Inhaled QVA149 Komparator: Tiotropium or glycopyrronium or indacaterol Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primäre Endpunkte: FEV<sub>1</sub>, serious AEs (SAEs), serious cardiovascular events (SCVEs) as primary outcomes</li> <li>• Sekundäre Endpunkte: Dyspnea (Transition Dyspnea Index [TDI] total score), health status (St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ] total score), rescue medication use, COPD exacerbations, and withdrawals (total and due to AEs)</li> </ul> <p>Suchzeitraum: Systematic literature search 2014. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Five trials (4,842 patients) met the entry criteria.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: All studies showed a low risk of bias in the six items of the Cochrane instrument.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>QVA149 vs Tiotropium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Data from all trials showed that the use of QVA149 was associated with a significant increase in (mean change from baseline) trough FEV<sub>1</sub> (<math>P &lt; .0001</math>) compared with tiotropium monotherapy. The heterogeneity among studies was moderate, but it dropped dramatically (35%) when the only study of patients with very severe COPD was removed.</li> <li>• On the contrary, there were no significant differences in SAEs (13.1% vs 12.3%) and SCVEs (1.7% vs 2.3%) among QVA149 and tiotropium. There was no evidence of significant heterogeneity among studies.</li> <li>• Regarding secondary outcomes, QVA149 significantly reduced dyspnea as a mean change from baseline (- 0.63 points of TDI; <math>P &lt; 0.002</math>) and the use of rescue medication (- 0.63 puffs/d; <math>P &lt; 0.001</math>), compared with tiotropium.</li> <li>• QVA149 showed a 19% greater likelihood of experiencing a minimal clinically important difference (MCID) in TDI (<math>\geq 1</math></li> </ul>

point), with NNTB =11.

- Also, the mean change from baseline of the SGRQ total score was significantly higher with QVA149 than tiotropium (-2.64 units; P<.04). Most importantly, the percentage of patients receiving QVA149 with an MCID in the SGRQ ( $\geq 4$  units of total score) was significantly higher, compared with those receiving tiotropium (63.2% vs 54.2%; P<0001; NNTB = 11).
- Moreover, QVA149 reduced the number of COPD exacerbations significantly compared with tiotropium, with NNTB = 19 (estimate based on data from two long-term studies).
- Finally, there were nonsignificant differences in the rate of any AE (70.7% vs 69.9%), total withdrawals (15.7% vs 16.2%), and withdrawals due to AEs (5.7% vs 4.5%).

#### QVA149 vs Glycopyrronium

- FEV 1 significantly increased by 70 mL (P<0001) at weeks 12 and 26 with QVA149.
- On the other hand, there were no significant differences in SAEs (15.7% vs 17.1%) and SCVEs (1.9% vs 2.5%) among QVA149 and glycopyrronium.
- QVA149 significantly improved health status more than glycopyrronium.
- Data showed significant reductions in the use of rescue medication (-0.59; P<0001), and the SGRQ total score (-2.18 units; P<04) in patients receiving QVA149.
- Also, QVA149 significantly increased the rate of patients achieving an MCID in the SGRQ total score (63.2% of patients receiving QVA149 vs 55.0% of those receiving glycopyrronium; P<.04; NNTB= 12).
- Furthermore, QVA149 significantly reduced COPD exacerbations compared with glycopyrronium, with NNT= 25.
- Finally, there were nonsignificant differences in the rate of any AE (78.0% vs 81.1%), total withdrawals (17.3% vs 21.2%), and withdrawals due to AEs (5.4% vs 6.6%).

#### QVA149 vs Indacaterol

- Only one trial presented this comparison; therefore, it was not possible to perform a pooled analysis of data.
- In this study, trough FEV 1 at week 26 significantly improved with QVA149 compared with indacaterol (mean difference, 70 mL; P<.01).
- The overall incidence of AEs was similar across both treatment groups. The most frequently reported AE was a COPD exacerbation (28.9% and 32.1% in the QVA149 and indacaterol groups, respectively).

	<p>4. Fazit der Autoren: <i>Once-daily, inhaled QVA149 showed superior efficacy compared with glycopyrronium and the current standard of care, tiotropium, in patients with moderate to severe COPD.</i></p>
<p><b>Yan JH et al., 2014 [63].</b> Efficacy and safety of roflumilast in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis.</p>	<p>1. Fragestellung To assess the efficacy and safety of roflumilast in COPD patients</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with diagnosed COPD according to the GOLD guidelines Intervention: Roflumilast 500 mg with or without other pharmacological treatments Komparator: Placebo with or without other pharmacological treatments Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primary endpoints: forced expiratory volume in 1 s (FEV1) and the mean exacerbation rate (mild, moderate or severe)</li> <li>• Secondary endpoints: postbronchodilator spirometric parameters including FEV1, forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 6s (FEV6), forced expiratory flow between 25% and 75% of the vital capacity (FEF25%-75%), HRQoL (St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score), the overall mortality rate and adverse events (AEs)</li> </ul> <p>Suchzeitraum: PubMed, EMBASE, and the Cochrane clinical trials database were searched from 1980 through November 20th, 2012. Others including CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health, 1982 to November 20th, 2012), PEDro (Physiotherapy Evidence Database, 1998 to November 20th, 2012) and ClinicalTrials.gov (1997 to November 20th, 2012) were also searched. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Nine studies with 9675 patients (roflumilast vs. placebo: 4955 vs. 4720) including 11 RCTs were selected for this meta-analysis.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: All studies had clearly defined eligibility criteria, therapies, and reasons for patient exclusion except two unpublished RCTs. Allocation sequence generation and concealment were adequately described in 7 studies.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Primäre Endpunkte:</u></p>

- The pooled results showed that roflumilast could statistically increase trough FEV1 (WMD = 53.52 ml; 95% CI = 42.49 to 64.55; p < 0.00001; I<sup>2</sup>= 28%).
- The pooled results suggested that roflumilast significantly reduce the mean exacerbation rate (WMD = -0.23; 95% CI = -0.33 to -0.13; p < 0.00001; I<sup>2</sup>= 18%).
- Subsequently, the mean changes of FEV1 were lower than the MCID of FEV1 (≥100 ml); however, the changes of the mean exacerbation rate (23%) were greater than the MCID of exacerbation rate (≥22%).

Sekundäre Endpunkte:

- The aggregate results of these studies suggested that roflumilast was associated with a significant increase in pre-bronchodilator FVC and post-bronchodilator lung function including FEV1, FVC, FEV6 and FEF25%-75% (all p < 0.00003).
- Pooled results suggested that roflumilast failed to improve SGRQ total score.
- Furthermore, the changes of SGRQ total score were also lower than the MCID (≥4 units).

Sicherheit:

- The overall mortality rate did not differ between the roflumilast and placebo groups
- Compared with placebo, roflumilast was associated with increases in withdrawals due to Aes (RR: 1.62; 95% CI : 1.44 to 1.82; p < 0.00001), number of patients experiencing any Aes (RR = 1.08; 95% CI = 1.02 to 1.14; p < 0.007), diarrhoea (RR = 3.75; 95% CI = 2.70 to 5.21; p < 0.00001), headache (RR= 2.32; 95% CI = 1.79 to 3.02; p < 0.00001), nausea (RR = 3.16; 95% CI = 2.01 to 4.96; p < 0.00001), insomnia (RR = 2.41; 95% CI = 1.24 to 4.66; p < 0.009), and weight loss (RR = 4.37; 95% CI = 2.88 to 6.61; p < 0.00001).
- In addition, roflumilast was not associated with changes in nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, influenza, and vomiting between the roflumilast and placebo groups.

4. Fazit der Autoren: *Roflumilast significantly reduces the mean exacerbation rate in COPD patients. Although there are insufficient clinical evidence on other clinical endpoints and high risk of some adverse events, roflumilast therapy may benefit COPD patients. Further studies are needed to pay more attention to the long-term efficacy and safety of*

	<i>roflumilast.</i>
--	---------------------

## Monotherapie

<p><b>Cope S et al., 2011 [9].</b> 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> <ul style="list-style-type: none"> <li>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).</li> </ul>
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Erwachsene mit COPD (Schweregrad: schwere oder sehr schwere COPD)</p> <p><u>Intervention</u> Indacaterol (150 µg &amp; 300 µg)</p> <p><u>Komparator</u>: Formoterol + Budesonide oder Salmeterol + Fluticasone oder Plazebo</p> <p><u>Endpunkte</u>: Lungenfunktion (FEV1); Lebensqualität; TDI Score</p> <p>Suchzeitraum bis 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 15 (n=10211)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung :</p> <p>Indacaterol Dosierung 150 µg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stat. signifikant größere Veränderung vom Ausgangswert in FEV1 nach 12 Wochen im Vergleich zu Formoterol/Budenosid (9/160 µg: □D.11 L; 95% KI: 0.08, 0.13 / 9/320 µg: (0.09 L; 95%KI: 0.06, 0.11) und war vergleichbar mit Salmeterol/Fluticason.</li> <li>Indacaterol ist hinsichtlich der Lebensqualität nach 6 Monaten vergleichbar mit Salmeterol/Fluticason 50/500 µg</li> </ul> <p>Indacaterol Dosierung 300 µg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ähnliche Ergebnisse wie bei der Indacaterol Dosierung mit 150 µg indem es einen vorteilhaften Effekt hinsichtlich des FEV1 im Vergleich zu beiden Formoterol/Budenosid Dosierungen zeigt und vergleichbar ist gegenüber der Kombination Salmeterol/Fluticason (beide Dosierungen).</li> <li>Indacaterol 150 µg und 300 µg zeigten eine Vergleichbarkeit im TDI Score gegenüber Salmeterol/Fluticason (beide Dosierungen).</li> </ul>

	<p>4. Kommentare der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In den Studien zu Indacaterol durften die Patienten weiter begleitend ICS einnehmen, dies war in den Formoterol/ Budesolid Studien nicht der Fall</li> <li>• Unterschiede hinsichtlich des Alters, Geschlechts, der Raucher und Patienten mit schwerer oder sehr schwerer COPD in den Studien mit Indacaterol im Vergleich zu anderen Studien.</li> </ul>
<p><b>Wang J et al., 2012 [61]</b> Effect of long-acting beta-agonists on the frequency of COPD exacerbations: a meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• This meta-analysis was performed to evaluate the effect of long-acting beta-agonists on the frequency of exacerbations.</li> </ul>
	<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><b><u>COPD exacerbations (16 studies) LABA vs placebo</u></b></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><b><u>LABA vs placebo (total):</u></b> OR 0.81 (95% CI 0.75 to 0.88)</p>
	<p>4. Kommentare der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In den meisten Studien waren Exazerbationen nicht der primäre Endpunkt.</li> <li>• Begleitmedikation in Indacaterol Studien erlaubt (wahrer</li> </ul>



	<p>Effekt der Monotherapie?).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• When both arms were not exposed to ICS, there was no significant reduction in exacerbations for formoterol compared with placebo.</li> <li>• Salmeterol, but not formoterol, decreased exacerbations significantly in the absence of ICS.</li> </ul>
<p><b>Kaplan A et al., 2010 [29].</b> Effect of tiotropium on quality of life in COPD: a systematic review</p>	<p>1. Fragestellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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).</li> </ul> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Patienten mit COPD (Schweregrad unklar)  <u>Intervention:</u> Tiotropium  <u>Komparator:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Plazebo</li> <li>b) Ipratropium</li> <li>c) Salmeterol</li> <li>d) Salmeterol/Fluticason</li> <li>e) Tiotropium plus einem anderen AM</li> <li>f) Tiotropium plus zwei andere AM</li> </ol> <p><u>Endpunkte:</u> Lebensqualität (SGRQ und TDI Score)  <u>Suchzeitraum:</u> bis 2009  <u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> 24</p> <p>3. Ergebnisdarstellung :</p> <p>Tiotropium vs. Plazebo (16 trials)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die meisten Studien zeigten eine stat. signifikante Verbesserung unter Tiotropium im Vergleich zu Plazebo hinsichtlich der Lebensqualität (gemessen anhand St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Hinweis: Nur in drei Studien wurde eine klinisch relevante Verbesserung von 4 Einheiten erreicht.</li> <li>• Stat. signifikante Verbesserung unter Tiotropium hinsichtlich des TDI- Index.</li> </ul> <p>Tiotropium vs. andere aktive Therapien (Mono- oder Kombinationstherapien) (7 trials)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stat. signifikante Verbesserung hinsichtlich der Lebensqualität (3.3 Einheiten, p=0.004; nicht klinisch relevant) und TDI (0.9 Einheiten; p=0.001) unter Tiotropium gegenüber Ipratropium (3.3 Einheiten, p=0.004) nach einem Jahr, nur numerische (nicht</li> </ul>

	<p>signifikante) Verbesserungen unter Tiotropium gegenüber Salmeterol.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Kombinationstherapie mit Salmeterol/Fluticason zeigt eine stat. signifikante Verbesserung gegenüber Tiotropium (zu TDI keine stat. Vergleiche). Hinweis: Patienten unter Tiotropium erzielten öfter eine klinisch relevante Verbesserung.</li> </ul> <p>Tiotropium vs. ein oder zwei AM zusätzlich zu Tiotropium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die zusätzliche Gabe von anderen Therapien (Kombinationstherapie oder 3er-Kombinationstherapie) zu Tiotropium zeigt additive Effekte auf sowohl Lebensqualität als auch auf den TDI-Index.</li> </ul>
	<p>4. Kommentare der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lebensqualität war in den meisten Studien der sekundäre Endpunkt.</li> <li>Lebensqualität nur anhand zwei Methoden (SGRQ und TDI Score) gemessen; TDI bezieht sich nur auf Dyspnoe.</li> <li>Viele Studien berichteten keine Daten zu individuellen SGRQ Domains.</li> </ul>
<p><b>Yohannes AM et al., 2011 [65].</b> Tiotropium for treatment of stable COPD: a meta-analysis of clinically relevant outcomes</p>	<p>1. Fragestellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>To systematically review recent evidence on the effectiveness of tiotropium versus placebo, ipratropium, and long-acting-<math>\beta</math>2-agonists on outcomes relevant to patients with stable COPD, including health-related quality of life, dyspnea, exacerbations and hospitalizations.</li> </ul> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)  <u>Intervention:</u> Tiotropium  <u>Komparator:</u> Plazebo, Ipratropium, und LABAs  <u>Endpunkte:</u> Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Dyspnoe, Exazerbationen und Krankenhauseinweisungen  Suchzeitraum bis Januar 2010  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 16 (n=16301)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tiotropium zeigte eine stat. signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wenn verglichen wird mit Plazebo (OR:1.61, 95% KI 1.38–1.88, P &lt; .001) und Ipratropium (OR: 2.03, 95% KI: 1.34–3.07, p= 0.001).</li> <li>Tiotropium verbesserte stat. signifikant die Inzidenz von</li> </ul>

	<p>Dyspnoe wenn verglichen wird mit Plazebo (OR 1.96, 95% KI 1.58–2.44, <math>p &lt; 0.001</math>) und Ipratropium (OR: 2.10, 95% KI 1.28–3.44, <math>p=0.003</math>).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiotropium reduzierte stat. signifikant das Risiko auf eine Exazerbation (OR: 0.83, 95% KI 0.72–0.94, <math>p=0.004</math>) und damit assoziierten Krankenhauseinweisungen (OR 0.89; 95% KI 0.80–0.98, <math>p=0.02</math>), jedoch nicht schwere unerwünschte Ereignisse (<math>p=0.19</math>) wenn verglichen wird gegen Plazebo.</li> <li>• Vermehrtes Auftreten der Nebenwirkung „trockener Mund“ unter Tiotropium (7.4%) verglichen mit Ipratropium (3.9%), Salmeterol (1.6%) und Plazebo (2.0%).</li> </ul> <p>4. Kommentare der Autoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für den Vergleich von Tiotropium und Ipratropium oder LABA, waren oft nur ein oder zwei Studien vorhanden.</li> <li>• Problem der doppelten Berücksichtigung von Patienten von sich überschneidenden Publikationen.</li> <li>• Möglicherkeit des Publikations-Bias.</li> </ul>
<p><b>Rodrigo GJ et al., 2012 [52].</b> Comparison of Indacaterol with Tiotropium or twice-daily long-acting beta-agonists for stable COPD: A systematic review</p>	<p>1. Fragestellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Patienten mit moderater bis schwerer COPD  <u>Intervention</u> Indacaterol  <u>Komparator</u> Tiotropium oder LABA (2x täglich)  <u>Endpunkte:</u> FEV1, Notwendigkeit einer Notfallmedikation, Dyspnoe (TDI Index), Gesundheitszustand (SGRQ), Exazerbationen, Nebenwirkungen (schwere), Studienabbrüche, Mortalität (jede Ursache), andere Vitalparameter  Suchzeitraum bis Dez. 2011  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 (n=5920)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Indacaterol vs. Tiotropium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stat. signifikante und klinisch signifikante Reduktionen hinsichtlich der Notwendigkeit an Notfallmedikation (-0.57 puffs/days, <math>p &lt; 0.0001</math>) und Dyspnoe (43% höhere Wahrscheinlich den minimal klinisch relevanten Unterschied zu erreichen) unter Indacaterol, verglichen</li> </ul>

	<p>gegen Tiotropium.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zusätzlich zeigte sich, dass der MCID hinsichtlich des Gesundheitszustandes eher unter einer Indacaterolgabe erreicht wurde, als mit Tiotropium (OR= 1.43; 95% KI:1.22, 1.68; p= 0.00001).</li> </ul> <p>Indacaterol vs. LABA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Lungenfunktion (FEV1), war am Ende der Behandlung stat. signifikant besser in der Indacaterolgruppe, wenn verglichen wird mit einer LABA Therapie (80 ml, p=0.00001).</li> <li>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).</li> </ul> <p>Allgemein: Vergleichbares Sicherheitsprofil und Verträglichkeit zwischen den Interventionen.</p>
<p><b>CADTH, 2012 [4].</b> 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>4. Kommentare der Autoren</p> <p>Kleine Anzahl an Studien.</p> <hr/> <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  <u>Intervention</u> Tiotropiumbromid  <u>Komparator</u> Ipratropiumbromid  Endpunkte: Clinical effectiveness: pulmonary function, chronic activity related dyspnea, health status  Suchzeitraum : 2009-2012, Update zu einem Report aus 2009  Anzahl eingeschlossene Studien: 1 HTA-Bericht, 1 Syt. Review</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>

	<p>included reports regarding a reduction in frequency of exacerbations. The use of tiotropium did not demonstrate a survival benefit.</p>
<p><b>Jiang FM et al., 2013 [28].</b>  Safety and Efficacy of 12-Week or Longer Indacaterol Treatment in Moderate-to-Severe COPD Patients: A Systematic Review</p>	<p>1. Fragestellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>This is a meta-analysis of the safety and efficacy of indacaterol in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with treatment duration of C12 weeks.</li> </ul> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit COPD  <u>Intervention:</u> Indacaterol  <u>Komparator:</u> Placebo oder andere Bronchodilatoren  <u>Endpunkt:</u> Bronchodilator Effect FEV1, Breathlessness  Studiendauer: ≥ 12 Wochen  Suchzeitraum: bis Sept. 2012  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"> <li>The indacaterol-treated group had a trough FEV1 improvement of 171,5 ml compared with the placebo group (95 % CI 145,16, 197,84).</li> <li>Using trough FEV1s as a measure of therapeutic effect, indacaterol was superior to the other b2-agonists, tiotropium, and placebo at weeks 12, 26, and 52.</li> </ul> <p>Breathlessness</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Overall, in terms of improvement of breathlessness, indacaterol showed no statistical difference to once per day tiotropium and was superior to twice-daily salmeterol and formoterol, and placebo.</li> </ul> <p>As-needed use of salbutamol</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>In reducing the as-needed use of salbutamol, indacaterol were superior to placebo, tiotropium, and formoterol, but not salmeterol (5, 95 % confidence interval (CI), -2.15, 12.15).</li> </ul> <p>Health status (SGRQ)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neither of the two doses of indacaterol (300 and 600 lg) was statistically superior to formoterol at 12 or 52 weeks; in all cases, the 95 % CI included 0. In subgroup 2, both doses of indacaterol (150 and 300 lg) were statistically</li> </ul>

	<p>superior to open-label tiotropium at 26 weeks; the CIs did not include 0.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indacaterol improved St George’s Respiratory Questionnaire scores more than placebo and open-label tiotropium, but not formoterol.</li> <li>• Safety</li> <li>• The total and serious adverse events and adverse events leading to discontinuation were comparable with open-label tiotropium and the b2-agonists.</li> </ul>
<p><b>Oba Y et al., 2013 [47].</b> Efficacy and safety of roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The purpose of this study was to systematically review the clinical effectiveness and safety of roflumilast.</li> </ul>
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Patienten mit COPD  <u>Intervention</u> Roflumilast  <u>Komparator</u> placebo  <u>Endpunkte:</u> FEV1, Exacerbation, Lebensqualität, Mortalität  Studiendauer: ≥ 12 Wochen  Suchzeitraum bis März 2012  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n=8698)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Roflumilast significantly reduced moderate to severe exacerbations (RR 0.85; 95% CI 0.80–0.91) compared with placebo, but not severe exacerbations (RR 0.83; 95% CI 0.68–1.01) or mortality (RR 0.90; 95% CI 0.63–1.28).</li> <li>• Roflumilast significantly improved lung function relative to placebo, but not quality of life measures.</li> <li>• AEs (RR 1.11; 95% CI 1.03–1.19) and discontinuations of treatment due to AEs (RR 1.63; 95% CI 1.45–1.84) were significantly more frequent with roflumilast than placebo.</li> <li>• In the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Safety Pool (12,054 patients), the overall incidence of serious AEs did not differ between groups. However, atrial fibrillation (0.4% versus 0.2%; p = 0.02) and suicidality (0.08% versus 0%) were more frequent with roflumilast than placebo.</li> </ul>
<p><b>Roskell NS et al., 2014 [55].</b> Once-daily long-acting beta-</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>In the absence of head-to-head clinical trials comparing the</p>

<p>agonists for chronic obstructive pulmonary disease: an indirect comparison of olodaterol and indacaterol.</p>	<p>once-daily, long-acting beta2-agonists olodaterol and indacaterol for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), an indirect treatment comparison by systematic review and synthesis of the available clinical evidence was conducted.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with COPD  Intervention/Komparator: A network meta-analysis was performed to indirectly compare the two treatments, linked through common treatment comparators. The review made two specific treatment comparisons:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• olodaterol 5 mcg compared with indacaterol 150 mcg, and</li> <li>• olodaterol 5 mcg compared with indacaterol 75 mcg.</li> </ul> <p>Endpunkte: FEV1, SGRQ, TDI, use of rescue medication, exacerbations  Suchzeitraum: Systematic literature search published from 1 January 1990, through 5 August 2011  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 23 publications, which reported data from a total of ten indacaterol trials, were eligible for meta-analysis.  Qualität der Studien: see appendix 1</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Note:</u> There 3 analysis population were defined:  1) 'LAMA-free' therapy (all trials in which patients did not receive concomitant LAMA):  2) 'LAMA add-on' therapy (all trials/subgroups in which all patients received concomitant or co-administered LAMA):  3) 'full network'</p> <p><b>Results of indirect comparison:</b>  <u>'LAMA-free analysis':</u> No differences were seen between olodaterol 5 mcg and either indacaterol 75 mcg or indacaterol 150 mcg.  <u>'LAMA add-on analysis':</u> No differences were seen between olodaterol 5 mcg and indacaterol 150 mcg. No data were available for indacaterol 75 mcg for the LAMA add-on analysis.  <u>'Full network' (sensitivity analysis):</u> For the sensitivity analysis of the full network, the indirect comparisons favored indacaterol, statistically significantly for the 150 mcg dose</p>

	<table border="1"> <caption>Mean difference data from forest plot</caption> <thead> <tr> <th>Comparison</th> <th>Mean difference</th> <th>95% CI (Lower)</th> <th>95% CI (Upper)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ind 75 versus Olo 5: LAMA-free</td> <td>-0.005</td> <td>-0.077</td> <td>0.067</td> </tr> <tr> <td>Ind 75 versus Olo 5: full-evidence base</td> <td>0.039</td> <td>-0.012</td> <td>0.090</td> </tr> <tr> <td>Ind 150 versus Olo 5: LAMA-free</td> <td>0.020</td> <td>-0.036</td> <td>0.077</td> </tr> <tr> <td>Ind 150 versus Olo 5: LAMA add-on</td> <td>0.000</td> <td>-0.043</td> <td>0.042</td> </tr> <tr> <td>Ind 150 versus Olo 5: full-evidence base</td> <td>0.059</td> <td>0.025</td> <td>0.093</td> </tr> </tbody> </table>	Comparison	Mean difference	95% CI (Lower)	95% CI (Upper)	Ind 75 versus Olo 5: LAMA-free	-0.005	-0.077	0.067	Ind 75 versus Olo 5: full-evidence base	0.039	-0.012	0.090	Ind 150 versus Olo 5: LAMA-free	0.020	-0.036	0.077	Ind 150 versus Olo 5: LAMA add-on	0.000	-0.043	0.042	Ind 150 versus Olo 5: full-evidence base	0.059	0.025	0.093
Comparison	Mean difference	95% CI (Lower)	95% CI (Upper)																						
Ind 75 versus Olo 5: LAMA-free	-0.005	-0.077	0.067																						
Ind 75 versus Olo 5: full-evidence base	0.039	-0.012	0.090																						
Ind 150 versus Olo 5: LAMA-free	0.020	-0.036	0.077																						
Ind 150 versus Olo 5: LAMA add-on	0.000	-0.043	0.042																						
Ind 150 versus Olo 5: full-evidence base	0.059	0.025	0.093																						
	<p>4. Fazit der Autoren: In conclusion, based on the analyses of change from baseline in trough FEV1, when compared under similar trial conditions, olodaterol 5 mcg and indacaterol 75 mcg or 150 mcg seem to be equally effective in the treatment of patients with COPD. Other endpoints support this finding, although those analyses suffer from greater heterogeneity. Only head-to-head studies would be able to confirm the equal effectiveness of olodaterol and indacaterol. This research highlights the importance of concomitant COPD medication and study population when estimating treatment effects in COPD clinical trials.</p>																								
<p><b>Van den Bruel A et al., 2010 [59].</b> Does tiotropium lower exacerbation and hospitalization frequency in COPD patients: results of a meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung The purpose of this study is to estimate the effect of tiotropium, a long-acting anticholinergic inhalant, on exacerbation and hospitalization frequency</p> <p>2. Methodik Population: Population with stable COPD Intervention: Tiotropium Komparator: placebo, ipratropium bromide or long-acting b2-agonists Endpunkte: exacerbation, COPD-related hospitalisation frequency Suchzeitraum: The systematic review was iterative: good-quality systematic reviews were searched first; the original studies included in these systematic reviews were complemented with studies published up until November 2008 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Nine studies reported comparisons with placebo (n = 8), ipratropium (short-acting anticholinergic inhalant, n = 1), and salmeterol (long-acting b2-agonist inhalant, n = 1)</p>																								



	<p>Qualität der Studien: Only two studies reported adequate concealment of allocation.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiotropium reduces the number of exacerbations per patient year by 0.31 (95% CI 0.46- 0.17) compared to placebo, and by 0.23 (95% CI 0.31- 0.15) compared to ipratropium.</li> <li>• A significant difference in exacerbation frequency between tiotropium and salmeterol was found (-0.16; 95% CI -0.29 - -0.03) based on approximations of the results of one study.</li> <li>• The number of hospitalisations is reduced by 0.04 (95% CI 0.08- 0.01) per patient year compared to placebo and by 0.06 (95% CI -0.09 - -0.03) per patient year compared to ipratropium.</li> </ul> <hr/> <p>4. Fazit der Autoren: Statistically significant but clinically small effects were found for tiotropium compared to placebo and ipratropium. The comparison with salmeterol is significant for exacerbation frequency but not for hospitalization frequency. Publication bias may be present.</p> <hr/> <p>5. Anmerkungen FBMed:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Möglichkeit auf Publikationsbias (Studien mit weniger vorteilhaften Ergebnissen nicht publiziert).</li> <li>• Unvollständige Daten (Salmeterol Studien)</li> <li>• Keine stratifizierten Ergebnisse hinsichtlich der unterschiedlichen Schweregrade.</li> </ul>
--	--

## Leitlinien

<p><b>GOLD, 2015 [23]</b>, Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Update 2015)</p>	<p>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (=GOLD)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Systematische Literaturrecherche (Suchzeitraum bis Dez. 2013, Update zu älteren Version); im Anschluss ein Konsensus-Findungs-Prozess der beteiligten Mitglieder der Initiative</li><li>○ Weitere umfangreiche Information/Unterlagen finden sich auf der Webseite von GOLD.</li><li>○ Level of Evidence (A-D)</li></ul>
	<p>Es wurden keine Änderungen hinsichtlich der Formulierungen zu den Empfehlungen in diesem Update identifiziert.</p> <p><b><u>Hinweis:</u></b></p> <p>8. In previous GOLD documents, recommendations for management of COPD were based solely on spirometric category. However, there is considerable evidence that the level of FEV<sub>1</sub> is a poor descriptor of disease status and for this reason the management of stable COPD based on a strategy considering both disease impact (determined mainly by symptom burden and activity limitation) and future risk of disease progression (especially of exacerbations) is recommended.</p> <p><b>Management of COPD - Pharmacological Options</b></p> <p>Beta2-agonists</p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ 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).</li><li>○ The bronchodilator effect is significantly greater than that of formoterol and salmeterol, and similar to tiotropium (Evidence A). Indacaterol has significant effects on breathlessness, health status and exacerbation rate (Evidence B).</li></ul> <p>Anticholinergics</p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Tiotropium reduces exacerbations and related hospitalizations, improves symptoms and health status (Evidence A), and improves the effectiveness of</li></ul>

pulmonary rehabilitation (Evidence B).

#### Methylxanthines

- Theophylline is less effective and less well tolerated than inhaled long-acting bronchodilators and is not recommended if those drugs are available and affordable. However, there is evidence for a modest bronchodilator effect compared with placebo in stable COPD (Evidence A).

#### Combination Bronchodilator Therapy

- 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 long-acting 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 – Pharmacological treatment**

### 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 COPD<sup>124</sup>. 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

	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 &gt; 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 bronchodilafors are superior to short-acting bronchodilators (taken as needed, or pm) and are therefore recommended. There is no evidence to recommend one class of long-acting Bronchodilators over another for initial treatment. In the individual patient, the choice should depend on the patient's perception of symptom relief. For patients with severe breathlessness, the alternative choice is a combination of long-acting bronchodilators. Only short-term studies of this treatment option have been reported and patients on a combination of long-acting bronchodilators should be carefully followed and their treatment effect evaluated. Other possible treatments include short-acting bronchodilators and theophylline, the latter of which can be used if inhaled bronchodilators are unavailable or unaffordable.</p>

	<p><b>Group C</b> 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.</p> <p>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 pharmaceutical industry rather than doubts about the rationale. A phosphodiesterase-4 inhibitor used in combination with at least one long-acting bronchodilator could be considered if the patient has chronic bronchitis. Other possible treatments include shortacting bronchodilators and theophylline if long-acting inhaled bronchodilators are unavailable or unaffordable.</p>
	<p><b>Group D</b> Patients have many symptoms and a high risk of exacerbations. The first choice of therapy is inhaled Corticosteroid, long-acting beta2-agonist or long-acting anticholinergic, with some evidence for triple therapy. (Evidence B) As an alternative choice a combination of all three classes of drugs (inhaled corticosteroid/ long-acting beta2-agonist/long-acting anticholinergic) is recommended, although there are conflicting findings concerning this treatment; support for it mainly comes from short-term studies. It is also possible to add a phosphodiesterase-4 inhibitor to the treatment chosen as first choice, provided the patient has chronic bronchitis.</p> <p>A phosphodiesterase-4 inhibitor is effective when added to a long-acting bronchodilator, whereas evidence of its benefit when added to inhaled corticosteroid comes from less valid secondary analyses. Other possible treatments include short-acting bronchodilators, and theophylline or carbocysteine can be used if long-acting inhaled bronchodilators are unavailable or unaffordable.</p>



Initial Pharmacologic Management of COPD*			
Patient Group	Recommended First Choice	Alternative Choice	Other Possible Treatments**
A	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-agonist  or Long-acting anticholinergic	Long-acting anticholinergic and long-acting beta2-agonist or Long-acting anticholinergic and phosphodiesterase-4 Inhibitor Or Long-acting beta2-agonist and phosphodiesterase-4 Inhibitor	Short-acting beta2-agonist and/or 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	Carbocysteine  Short-acting beta2-agonist And/or Short-acting anticholinergic  Theophylline

		or long-acting anticholinergic and phosphodiesterase-4 inhibitor																	
<p>* Medications in each box are mentioned in alphabetical order, and therefore not necessarily in order of preference  ** Medications in this column can be used alone or in combination with other;options in the Recommended first Choice and Alternative Choice columns.</p>																			
<p><b>Qaseem A et al., 2011 [51].</b>  Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society</p>	<p>Systematische Literaturrecherche (Suchzeitraum 2007-2009 als Update zu der Leitlinie aus 2007)</p> <p>This guideline is an official statement of the American College of Physicians (ACP), American College of Chest Physicians (ACCP), American Thoracic Society (ATS), and European Respiratory Society (ERS).</p>																		
	<table border="1"> <tr> <td colspan="3">The ACP' Guideline Grading System (Adopted from the classification developed by GRADE)</td> </tr> <tr> <td>Quality of Evidence</td> <td colspan="2">Strength of Recommendation</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Benefits Clearly outweigh Risks and Burden or Risk and Burden Clearly Outweigh Benefits</td> <td>Benefits Finely Balanced With Risks and Burden</td> </tr> <tr> <td>High</td> <td rowspan="3">strong</td> <td rowspan="3">weak</td> </tr> <tr> <td>Moderate</td> </tr> <tr> <td>Low</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Insufficient evidence to determine net benefits or risks</td> </tr> </table>			The ACP' Guideline Grading System (Adopted from the classification developed by GRADE)			Quality of Evidence	Strength of Recommendation			Benefits Clearly outweigh Risks and Burden or Risk and Burden Clearly Outweigh Benefits	Benefits Finely Balanced With Risks and Burden	High	strong	weak	Moderate	Low	Insufficient evidence to determine net benefits or risks	
The ACP' Guideline Grading System (Adopted from the classification developed by GRADE)																			
Quality of Evidence	Strength of Recommendation																		
	Benefits Clearly outweigh Risks and Burden or Risk and Burden Clearly Outweigh Benefits	Benefits Finely Balanced With Risks and Burden																	
High	strong	weak																	
Moderate																			
Low																			
Insufficient evidence to determine net benefits or risks																			
<p><u>Recommendations:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• For stable COPD patients with respiratory symptoms and FEV1 between 60% and 80% predicted, ACP, ACCP, ATS, and ERS suggest that treatment with inhaled bronchodilators may be used (Grade: weak recommendation, low-quality evidence).</li> <li>• For stable COPD patients with respiratory symptoms and FEV1 &lt; 60% predicted, ACP, ACCP, ATS, and ERS recommend treatment with inhaled bronchodilators (Grade: strong recommendation, moderate-quality evidence).</li> <li>• ACP, ACCP, ATS, and ERS recommend that clinicians prescribe monotherapy using either long-acting inhaled</li> </ul>																			

	<p>anticholinergics or long-acting inhaled <math>\beta</math>-agonists for symptomatic patients with COPD and FEV1 &lt; 60% predicted. (Grade: strong recommendation, moderate-quality evidence). Clinicians should base the choice of specific monotherapy on patient preference, cost, and adverse effect profile.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ACP, ACCP, ATS, and ERS suggest that clinicians may administer combination inhaled therapies (long-acting inhaled anticholinergics, long-acting inhaled <math>\beta</math>-agonists, or inhaled corticosteroids) for symptomatic patients with stable COPD and FEV1 &lt;60% predicted (Grade: weak recommendation, moderate-quality evidence).</li> <li>• ACP, ACCP, ATS, and ERS recommend that clinicians should prescribe pulmonary rehabilitation for symptomatic patients with an FEV1 &lt;50% predicted (Grade: strong recommendation, moderate-quality evidence). Clinicians may consider pulmonary rehabilitation for symptomatic or exercise-limited patients with an FEV1 &lt; 50% predicted. (Grade: weak recommendation, moderate-quality evidence).</li> <li>• ACP, ACCP, ATS, and ERS recommend that clinicians should prescribe continuous oxygen therapy in patients with COPD who have severe resting hypoxemia (PaO2 &lt;55 mm Hg or SpO2 &lt;88%) (Grade: strong recommendation, moderate-quality evidence).</li> </ul>
	<p>Anmerkung FBMed: Kein Hinweis zu eosinophiler COPD</p>
<p><b>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2010 [45].</b> 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 <u>Inhaled therapy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Short-acting bronchodilators, as necessary, should be the initial empirical treatment for the relief of breathlessness and exercise limitation (GRADE B).</li> <li>• Oral corticosteroid reversibility tests do not predict response to inhaled corticosteroid therapy and should not be used to identify which patients should be prescribed inhaled corticosteroids (GRADE A).</li> <li>• Be aware of the potential risk of developing side effects (including non-fatal pneumonia) in people with COPD</li> </ul>

treated with inhaled corticosteroids and be prepared to discuss with patients (GRADE A).

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

Oral Therapy:

- Oral corticosteroids:
  - Maintenance use of oral corticosteroid therapy in COPD is not normally recommended. Some patients with advanced COPD may require maintenance oral corticosteroids when these cannot be withdrawn following an exacerbation. In these cases, the dose of oral corticosteroids should be kept as low as possible

	<p>(GRADE D).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patients treated with long-term oral corticosteroid therapy should be monitored for the development of osteoporosis and given appropriate prophylaxis. Patients over the age of 65 should be started on prophylactic treatment, without monitoring (GRADE D).</li> <li>• Oral theophylline: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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)</li> </ul> </li> <li>• Oral mucolytics: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mucolytic drug therapy should be considered in patients with a chronic cough productive of sputum (GRADE B).</li> <li>○ Mucolytic therapy should be continued if there is symptomatic improvement (for example, reduction in frequency of cough and sputum production) (GRADE D).</li> <li>○ Do not routinely use mucolytic drugs to prevent exacerbations in people with stable COPD.</li> </ul> </li> <li>• Oral anti-oxidant therapy: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Treatment with alpha-tocopherol and beta-carotene supplements, alone or in combination, is not recommended (GRADE A).</li> </ul> </li> <li>• Anti-tussive therapy: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anti-tussive therapy should not be used in the management of stable COPD (GRADE D).</li> </ul> </li> </ul> <p>Combined oral and inhaled therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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)</li> </ul>
	<p>Anmerkung FBMed: Kein Hinweis zu eosinophiler COPD</p>
<p><b>ICSI, 2013 [27].</b> Diagnosis and Management of Chronic Obstructive</p>	<p>ICSI =Institute for Clinical Systems improvement</p> <p>ICSI GRADE System:</p>

Pulmonary Disease (COPD)  
(Updated March 2013)

High, if no limitation  
Moderate, if some  
limitations  
Low, if serious limitations

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 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 likely to change the estimate or any estimate of effect is very uncertain.

Systematische Literaturrecherche (bis September 2012)

Weitere Informationen zu dem methodischen Vorgehen finden sich auf den Internetseiten der ICSI.

Pharmacologic Management

COPD Severity	FEV1% Predicted	FEV1/FVC	Therapy
Mild	≥ 80%	< 0.7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Short-acting bronchodilators as needed for symptoms</li> </ul>
Moderate	50-79%	< 0.7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daily long-acting bronchodilators</li> <li>• Pulmonary rehabilitation</li> <li>• ICS are indicated if hospitalized for frequent COPD exacerbations</li> <li>• Consider adding a PDE4 inhibitor</li> </ul>

	Severe	30-49%	< 0.7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daily long-acting bronchodilators as above plus inhaled corticosteroids to reduce exacerbations</li> <li>• Oral steroid bursts for exacerbations</li> </ul>
	Very severe	<30% or <50% plus chronic respiratory failure	< 0.7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Combination therapy as above</li> <li>• Oral steroids as needed</li> </ul>
<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 10.08.2015

Suchschritt	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 (Word variations have been searched)
#3	Chronic next obstructive next lung next disease:ti,ab,kw or COAD:ti,ab,kw or COLD:ti,ab,kw or Chronic next obstructive next airways next disease:ti,ab,kw or (chronic next bronchitis) or (emphysema):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	#1 or #2 or #3
#5	#4 Publication Year from 2010 to 2015

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 10.08.2015

Suchschritt	Suchfrage
#1	Search "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/drug therapy"[Majr]
#2	Search "pulmonary disease, chronic obstructive"[MeSH Major Topic]
#3	Search (("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]))
#4	Search ((((((drug[Title/Abstract]) OR (drug therap*)[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract])
#5	Search (#2 OR #3)
#6	Search (#5 AND #4)
#7	Search (((((((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	Search "meta analysis"[Publication Type]
#9	Search "technical report"[Publication Type]
#10	Search systematic[sb]
#11	Search (#7 OR #8 OR #9 OR #10)
#12	Search (#6 OR #1)
#13	Search (#12 AND #11)



#14	Search (#12 AND #11) Filters: published in the last 5 years
-----	---

**Leitlinien in Medline (PubMed)/ OVID (DBs mit angeben) am 10.08.2015**

Suchschritt	Suchfrage
#1	Search "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/drug therapy"[Majr]
#2	Search "pulmonary disease, chronic obstructive"[MeSH Major Topic]
#3	Search (("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]))
#4	Search ((((((drug[Title/Abstract] OR (drug therap*)[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract])
#5	Search (#2 OR #3)
#6	Search (#5 AND #4)
#7	Search (#6 OR #1)
#8	Search (((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]
#8	Search (#8 AND #7)
#9	Search (#8 AND #7) Filters: published in the last 5 years

## Literatur:

1. **Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK.** Inhaled corticosteroids vs placebo for preventing COPD exacerbations: a systematic review and metaregression of randomized controlled trials. *Chest* 2010; 137 (2): 318-25.
2. **Bleecker ER, Siler T, Owen R, Kramer B.** Bronchodilator efficacy and safety of indacaterol 150 mug once daily in patients with COPD: an analysis of pooled data. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 431-8.
3. **Braido F, Baiardini I, Cazzola M, Brusselle G, Marugo F, Canonica GW.** Long-acting bronchodilators improve health related quality of life in patients with COPD. *Respir Med* 2013; 107 (10): 1465-80.
4. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Tiotropium compared with ipratropium for patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a review of the clinical effectiveness. Ottawa (CAN): CADTH 2012; <http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/aug-2012/RC0384%20Tiotropium%20Final.pdf>, Zugriff am 10.08.2015.
5. **Cheyne L, Irvin Sellers MJ, White J.** Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (9): CD009552.
6. **Chong J, Karner C, Poole P.** Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (9): CD009157.
7. **Chong J, Leung B, Poole P.** Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (11): CD002309.
8. **Cooper CB, Anzueto A, Decramer M, Celli B, Tashkin DP, Leimer I, Kesten S.** Tiotropium reduces risk of exacerbations irrespective of previous use of inhaled anticholinergics in placebo-controlled clinical trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 269-75.
9. **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.
10. **Cope S, Donohue JF, Jansen JP, Kraemer M, Capkun-Niggli G, Baldwin M, Buckley F, Ellis A, Jones P.** Comparative efficacy of long-acting bronchodilators for COPD: a network meta-analysis. *Respir Res* 2013; 14: 100.
11. **De Coster DA, Jones M, Thakrar N.** Beclometasone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (10): CD009769.
12. **Decramer M, Rossi A, Lawrence D, McBryan D.** Indacaterol therapy in patients with COPD not receiving other maintenance treatment. *Respir Med* 2012; 106 (12): 1706-14.
13. **Dong YH, Lin HH, Shau WY, Wu YC, Chang CH, Lai MS.** Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax* 2013; 68 (1): 48-56.
14. **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 (CAN): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2010; (3):
15. **Geake JB, Dabscheck EJ, Wood BR, Cates CJ.** Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta2-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; (1): CD010139.
16. **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 - und Anlage IX - Festbetragsgruppenbildung Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V vom 20. März 2014 . Ergänzung der Wirkstoffkombination „Fluticason furoat / Vilanterol“. Berlin (GER): G-BA [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1947/2014-03-20\\_AM-RL-XII-IX\\_KombiGlucolwBeta2\\_Sympathomimetika\\_G1S3\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1947/2014-03-20_AM-RL-XII-IX_KombiGlucolwBeta2_Sympathomimetika_G1S3_BAnz.pdf), Zugriff am 10.08.2015.

17. **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/40-268-1011/2009-10-15-DMP-COPD\\_Anf.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1011/2009-10-15-DMP-COPD_Anf.pdf), Zugriff am 10.08.2015.
18. **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): G-BA 2013; [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1674/2013-03-21\\_AM-RL-XII\\_Aclidiniumbromid\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1674/2013-03-21_AM-RL-XII_Aclidiniumbromid_BAnz.pdf), Zugriff am 10.08.2015.
19. **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](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 10.08.2015.
20. **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 - und Anlage IX - Festbetragsgruppenbildung Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V vom 17.07.2014. Ergänzung des Wirkstoffs „Olodaterol“. Berlin (GER): G-BA 2014; [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2031/2014-07-17\\_AM-RL-IX-XII\\_Beta2-Sympathomimetika\\_inhalativ\\_Eingr\\_Olodaterol\\_Gr1.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2031/2014-07-17_AM-RL-IX-XII_Beta2-Sympathomimetika_inhalativ_Eingr_Olodaterol_Gr1.pdf), Zugriff am 10.08.2015.
21. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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/Formoterol vom 16. Juli 2015. Berlin (GER): G-BA 2015; [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2293/2015-07-16\\_AM-RL-XII\\_Aclidiniumbromid-Formoterol\\_2015-02-01-D-155.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2293/2015-07-16_AM-RL-XII_Aclidiniumbromid-Formoterol_2015-02-01-D-155.pdf), Zugriff am 10.08.2015.
22. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 - Umeclidinium/Vilanterol Vom 8. Januar 2015. Berlin (GER): G-BA 2015; [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2144/2015-01-08\\_AM-RL-XII\\_Umeclidinium-Vilanterol\\_2014-07-15-D-117\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2144/2015-01-08_AM-RL-XII_Umeclidinium-Vilanterol_2014-07-15-D-117_BAnz.pdf), Zugriff am 10.08.2015.
23. **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).** Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Updated 2015). Vancouver, WA (USA): Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2015; <http://www.goldcopd.org/Guidelines/guidelines-resources.html> , Zugriff am 10.08.2015.
24. **Halpin DM, Gray J, Edwards SJ, Morais J, Singh D.** Budesonide/formoterol vs. salmeterol/fluticasone in COPD: a systematic review and adjusted indirect comparison of pneumonia in randomised controlled trials. Int J Clin Pract 2011; 65 (7): 764-74.
25. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Tiotropiumbromid bei COPD (Abschlussbericht A05-18). Köln (GER): IQWiG 2012; -IQWiG-Berichte - Nr.137.

[https://www.iqwig.de/download/A05-18\\_Abschlussbericht\\_Tiotropiumbromid-bei-COPD.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-18_Abschlussbericht_Tiotropiumbromid-bei-COPD.pdf), Zugriff am 10.08.2015.

26. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP chronische obstruktive Lungenerkrankung. Köln (GER): IQWiG 2013; Auftrag: V12-01 Version 1.0 . [https://www.iqwig.de/download/V12-01\\_Abschlussbericht\\_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-das-DMP-COPD.pdf](https://www.iqwig.de/download/V12-01_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-das-DMP-COPD.pdf), Zugriff am 10.08.2015.
27. **Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)**. Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Ninth edition: March 2013. Bloomington (USA): ICSI 2013; [https://www.icsi.org/\\_asset/yw83qh/COPD.pdf](https://www.icsi.org/_asset/yw83qh/COPD.pdf), Zugriff am 10.08.2015.
28. **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.
29. **Kaplan A**. Effect of tiotropium on quality of life in COPD: a systematic review. *Prim Care Respir J* 2010; 19 (4): 315-25.
30. **Karabis A, Lindner L, Mocarski M, Huisman E, Greening A**. Comparative efficacy of aclidinium versus glycopyrronium and tiotropium, as maintenance treatment of moderate to severe COPD patients: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8: 405-23.
31. **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. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; (3): CD008532.
32. **Karner C, Cates CJ**. The effect of adding inhaled corticosteroids to tiotropium and long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; (9): CD009039.
33. **Karner C, Cates CJ**. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (4): CD008989.
34. **Karner C, Chong J, Poole P**. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; (7): CD009285.
35. **Kew KM, Dias S, Cates CJ**. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; (3): CD010844.
36. **Kew KM, Mavergames C, Walters Julia AE**. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (10): CD010177.
37. **Kew KM, Seniukovich A**. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; (3): CD010115.
38. **Kliber A, Lynd LD, Sin DD**. The effects of long-acting bronchodilators on total mortality in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research* 2010; 11:56 (2):
39. **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.
40. **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.

41. **Mathioudakis AG, Kanavidis P, Chatzimavridou-Grigoriadou V, Gialmanidis IP, Amanetopoulou SG, Christopoulou E, Evangelopoulou E, Mathioudakis GA.** Tiotropium HandiHaler improves the survival of patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2014; 27 (1): 43-50.
42. **Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P.** Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (9): CD006829.
43. **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 of Systematic Reviews* 2013; (11): CD003794.
44. **Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A.** Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (8): CD006826.
45. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. (Review decision date: July 2014). London (GBR): NICE 2010; <https://www.nice.org.uk/guidance/cg101/resources/guidance-chronic-obstructive-pulmonary-disease-pdf>, Zugriff am 10.08.2015.
46. **Ni H, Soe Z, Moe S.** Acclidinium bromide for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; (9): CD010509.
47. **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.
48. **Oba Y, Lone NA.** Comparative efficacy of inhaled corticosteroid and long-acting beta agonist combinations in preventing COPD exacerbations: a Bayesian network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 469-79.
49. **Pan L, Guo YZ, Zhang B, Yan JH.** Does roflumilast improve dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease? A meta-analysis. *Journal of Thoracic Disease* 2013; 5 (4): 422-9.
50. **Poole P, Chong J, Cates CJ.** Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; (7): CD001287.
51. **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.
52. **Rodrigo GJ, Neffen H.** Comparison of indacaterol with tiotropium or twice-daily long-acting beta - agonists for stable COPD: a systematic review. *Chest* 2012; 142 (5): 1104-10.
53. **Rodrigo GJ, Plaza V.** Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and Glycopyrronium for the treatment of COPD: a systematic review. *Chest* 2014; 146 (2): 309-17.
54. **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.
55. **Roskell NS, Anzueto A, Hamilton A, Disse B, Becker K.** Once-daily long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease: an indirect comparison of olodaterol and indacaterol. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 813-24.

56. **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.
57. **Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD.** Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011; 342: d3215.
58. **Spencer S, Karner C, Cates CJ, Evans DJ.** Inhaled corticosteroids versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; (12): CD007033.
59. **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.
60. **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.
61. **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.
62. **Welsh EJ, Cates CJ, Poole P.** Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (5): CD007891.
63. **Yan JH, Gu WJ, Pan L.** Efficacy and safety of roflumilast in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2014; 27 (1): 83-9.
64. **Yang IA, Clarke MS, Sim Esther HA, Fong KM.** Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (7): CD002991.
65. **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.

# Appendix 1:

Table A-2: Trial Quality Assessment

	Trial Identifier																	
	1222.11	1222.12	1222.13	1222.14	1222.24	1222.25	1222.39	1222.40	B1302	B2201	B2354	B2355	INHANCE	INLIGHT-1	INLIGHT-2	INSIST	INTENSITY	INVOLVE
Was randomization carried out appropriately?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Was the concealment of treatment allocation adequate?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	NR	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	NR	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	NR	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Were there any unexpected imbalances in dropouts between groups?	No	No	No	No	No	No	No	No	NR	No	Yes	Yes	No	No	No	No	No	No
Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	N/A	N/A	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	NR	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

NR = not reported.