

Paradigmen-Wechsel in der COPD Therapie

Von der Steroid-Kombination hin zur dualen Bronchodilatation mit Ultibro® Breezhaler®

Exazerbationen prägen den Verlauf einer COPD bereits ab dem Frühstadium. Sie beeinträchtigen nicht nur die Lebensqualität der Patienten, sondern führen zu einer Abnahme der Lungenfunktion und zur Verschlechterung der Lebensqualität (1–4). Eine wirksame Therapie ist deshalb von besonderer Bedeutung, wie Dr. med. René Fiechter, GZO Spital Wetzikon, am Lunchsymposium anlässlich der 18. Fortbildungstagung des Kollegiums für Hausarztmedizin in Luzern feststellte.

Prävention von Exazerbationen – bisherige Empfehlungen

LABA/ICS und/oder LAMA sind gemäss den GOLD Guidelines 2016 bislang die erste Wahl zur Prävention von Exazerbationen bei GOLD D Patienten (2). Inhalative Steroide wurden bis anhin in der Behandlung der COPD in grösserem Umfang eingesetzt (5). Die Evidenz dafür lieferte die TORCH-Studie (6) in welcher die Steroidkombination Salmeterol/Fluticason* gegenüber der Salmeterol-Monotherapie eine Zunahme des FEV1 um 50 ml und eine Exazerbations-Senkung von 12% bei den moderaten bis schweren Exazerbationen zeigte. Bei der Verschreibung von inhalativen Steroiden muss aber berücksichtigt werden, dass ein erhöhtes Risiko für Pneumonien eingegangen wird (6–9).

Starke Datenlage mit der steroidfreien Fixkombination Ultibro® Breezhaler®

Neuere Studien mit einer dualen Bronchodilatation (Abb. 1) stellen den Wert der inhalativen Steroide in Frage. In der Studie ILLUMINATE (10)

wurde bei moderaten bis schweren COPD-Patienten, die keine Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss hatten die duale Bronchodilatation Indacaterol/Glycopyrronium (Ultibro® Breezhaler®) mit Salmeterol/Fluticason* verglichen. Ein Drittel der Patienten im Ultibro® Breezhaler®-Arm hatte vor der Randomisierung zu Indacaterol/Glycopyrronium eine LABA/ICS-Therapie, die in der Studie in einem Schritt abgesetzt wurde. Die einmal tägliche Gabe von ULTIBRO® Breezhaler® war dabei der zweimal täglichen Therapie von Salmeterol/Fluticason* (Maximaldosis 50/500) in Bezug auf Lungenfunktionsverbesserung und Reduktion der Atemnot überlegen (10). Die Überlegenheit von Ultibro® Breezhaler® wurde auch in der LANTERN-Studie (11) bei COPD-Patienten mit bis zu einer Exazerbation im Jahr vor Studieneinschluss im Vergleich zur zweimal täglichen Inhalation von Salmeterol/Fluticason* (Maximaldosis 50/500) festgestellt. In dieser Phase-III-Studie hatten 55% der Patienten vor der Randomisierung zu

Indacaterol/Glycopyrronium eine LABA/ICS-Therapie. Diese wurde ebenfalls in einem Schritt abgesetzt. Ultibro® Breezhaler® verbesserte erneut die Lungenfunktion und es zeichnete sich ein erster Trend in Bezug auf die Exazerbations-Senkung ab. Dieser Trend wurde in der FLAME-Studie, einem Mega-Trial mit 3362 COPD-Patienten, bestätigt (12).

Duale Bronchodilatation ist zentraler Bestandteil der inhalativen COPD-Therapie

Die Frage ob die Kombinationstherapie aus einem LABA und einem LAMA bei Patienten mit einer COPD und einem hohen Risiko für eine Exazerbation gegenüber einer Kombinationstherapie aus einem ICS und einem LABA gleichwertig ist, wurde erstmalig in der FLAME-Studie untersucht (12). Die Rolle der Behandlung mit einer LABA/LAMA Therapie bei diesen Patienten war bislang nicht klar.

FLAME ist die erste und bis auf weiteres einzige Exazerbations-Studie in welcher ein dualer Bronchodilatator (Ultibro® Breezhaler®) mit der Salmeterol/Fluticason*-Kombination verglichen wurde (13). Die Studie wurde mit 3362 COPD-Patienten durchgeführt und im Mai 2016 im New England Journal of Medicine publiziert (12).

FLAME war eine 52-wöchige, randomisierte, doppelblinde, Double-Dummy, Nichtunterlegenheits-Studie. Moderate bis sehr schwere COPD-Patienten, die in den vergangenen 12 Monaten vor Studieneinschluss mindestens eine Exazerbation erlitten, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden und/oder Antibiotika erforderte, wurden entweder zur Kombination Indacaterol/Glycopyrronium (110/50µg) einmal täglich oder Salmeterol/Fluticason* (50/500µg) zweimal täglich, randomisiert. Der primäre Endpunkt war die Nicht-Unterlegenheit von Ultibro® Breezhaler® gegenüber Salmeterol/Fluticason bezüglich der jährlichen Exazerbationsrate (mild/moderat/schwer) über 52 Behandlungswochen (12). FLAME verglich 1680 Patienten, die Ultibro® Breezhaler® erhielten mit 1682 Patienten, die Salmeterol/Fluticason* einnahmen. Die Studie zeigte, dass die Behandlung mit Ultibro® Breezhaler® derjenigen mit Salmeterol/

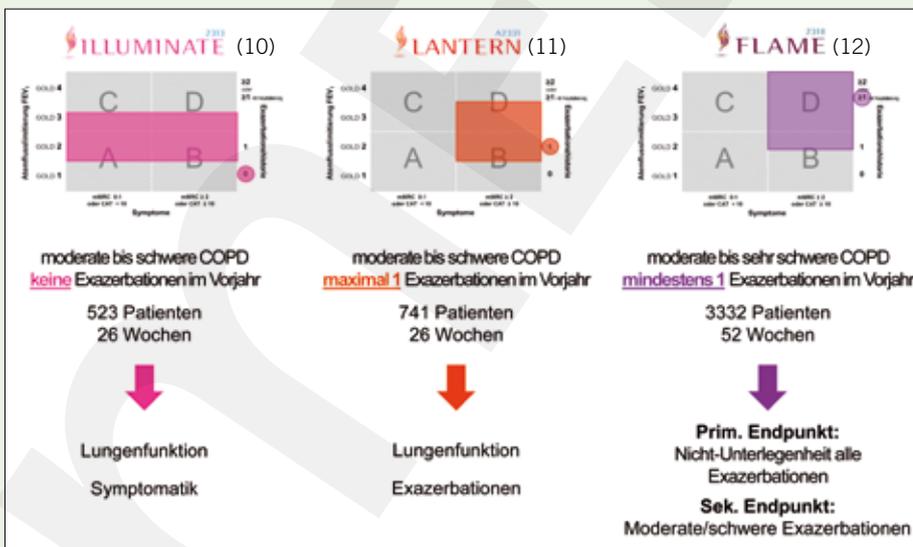


Abb. 1: Studien mit Indacaterol/Glycopyrronium vs Salmeterol/Fluticason* (10–12)

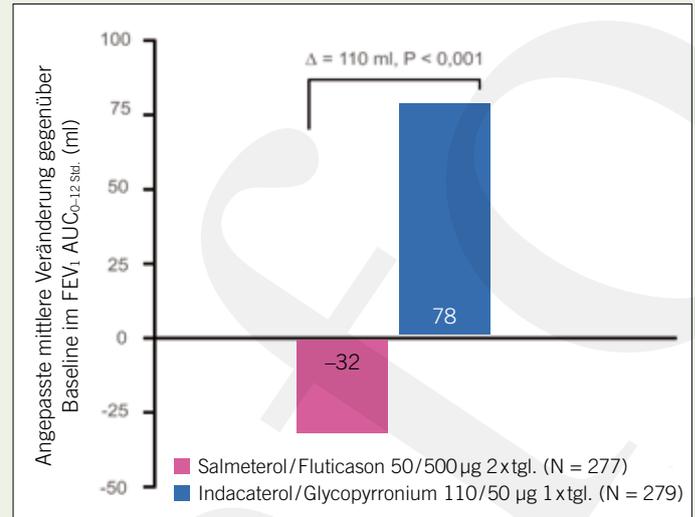
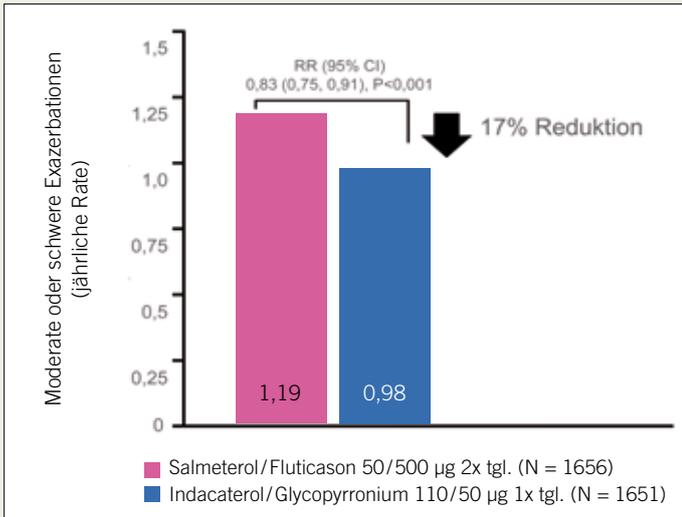


Abb. 2: Rate moderater oder schwerer Exazerbationen während der 52 wöchigen Behandlung (12)

Analyse der modified intention-to-treat (mITT) Population, CI: Konfidenzintervall, RR: Ratenverhältnis

Abb. 3: Änderung des FEV₁ AUC_{0-12h} nach 52 Wochen (12)

Analyse der modified intention-to-treat (mITT) Population, CI: Konfidenzintervall

Fluticason* im primären Endpunkt nicht nur nicht unterlegen, sondern sogar überlegen war. Bei den Patienten in der Indacaterol/Glycopyrronium Gruppe war nämlich die Exazerbationsrate signifikant um 11% niedriger als in der Salmeterol/Fluticason* Gruppe (3.59 vs. 4.03; Rate Ratio, 0.89; 95% Konfidenzintervall [KI], 0.83–0.96; p=0.003). Die Zeit bis zur ersten Exazerbation war zudem länger bei den Patienten unter Indacaterol/Glycopyrronium als bei denjenigen unter Salmeterol/Fluticason* (71 Tage [95% KI, 60–82] vs. 51 Tage [95% KI, 46–57]); die Hazard Ratio betrug 0.84 [95% KI, 0.78–0.91], was einem 16% signifikant geringeren Risiko entspricht (p<0.001). Die Jahresrate der moderaten oder schweren Exazerbationen war in der Indacaterol/Glycopyrronium Gruppe sogar um 17% niedriger als in der Salmeterol/Fluticason* Gruppe (0.98 vs.

1.19; Ratenverhältnis 0.83; 95% KI, 0.75–0.91; p<0,001). Unerwünschte Ereignisse waren in beiden Gruppen gleich häufig. Die Inzidenz an Pneumonien war allerdings in der Indacaterol/Glycopyrronium Gruppe 34% niedriger als in der Salmeterol/Fluticason* Gruppe (3.2% vs. 4.8%; p=0.02) (12).

Die Resultate zeigen, dass die steroidfreie Fixkombination Ultibro® Breezhaler® nicht nur effektiver in der Verhinderung von Exazerbationen gegenüber Salmeterol/Fluticason* ist, sondern dass es insgesamt eine konsistente Überlegenheit gegenüber Salmeterol/Fluticason* aufweist, d.h. weniger Exazerbationen, bessere Lungenfunktion (Abb.3), bessere Lebensqualität und 34% weniger Pneumonien (12). Diese Datenlage drängt einen Paradigmenwechsel in der COPD-Therapie in Richtung duale Bronchodilatation auf (12).

Fazit

- Die Kombinationstherapie LABA/LAMA mit Ultibro® Breezhaler® bei Patienten mit einer COPD und einem hohen Exazerbationsrisiko ist der Kombination LABA/ICS mit Salmeterol/Fluticason* nicht nur nicht unterlegen sondern sogar überlegen in Bezug auf das Auftreten von Exazerbationen, der Lungenfunktion und der Lebensqualität (12).
- Indacaterol/Glycopyrronium wird gut vertragen mit einem vergleichbaren Sicherheitsprofil wie Salmeterol/Fluticason* und einer signifikant geringeren Inzidenz von Pneumonien (12).

Literatur:

- Donaldson, G., et al.: Exacerbations and Time Spent Outdoors in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Am J Respir Crit Care Med 2005, Vol 171. pp 446–452.
- GOLD: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update 2016. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Inc. 2016
- Annueto A. Impact of exacerbations on COPD. Eur Respir Rev 2010; 19: 113-118
- Soler-Cataluna JJ et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2005; 60: 925-931
- Worth, H., et al.: The 'real-life' COPD patient in Germany: The DACCOR study, Respiratory Medicine 2016, 64-71.
- Calverley PMA et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2007; 356: 775-789
- Agarwal R et al. Inhaled corticosteroids vs placebo for preventing COPD exacerbations: a systematic review and metaregression of randomized controlled trials. Chest 2010; 137: 318-325
- Crim C et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: Torch study results. Eur Respir J 2009; 34: 641-647
- Suissa S et al. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. Thorax 2013; 68: 1029-1036
- Vogelmeier CF et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. Lancet Respir Med 2013; 1(1): 51-60.
- Zhong N et al. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2015; 10: 1015-26.
- Wedzicha JA et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. N Engl J Med 2016; 374: 2222-2234
- Abfrage vom 1. August 2016 auf www.clinicaltrials.gov

Glossar:

LABA: Lang wirkende Beta-2 Sympathomimetika
LAMA: Lang wirkende Anticholinergika
ICS: Inhalative Kortikosteroide
* Fluticason Propionat

IMPRESSUM

Berichterstattung: Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen
Quelle: 18. Fortbildungstagung des Kollegiums für Hausarztmedizin (KHM) 23.6.2016, LUNCH-Symposium 2: Paradigmen-Wechsel in der Behandlung der COPD
Redaktion: Thomas Becker
Unterstützt von **Novartis Pharma Schweiz AG, Rotkreuz**
© Aertzeverlag **medinfo** AG, Erlenbach