

## Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

# Individuelle Therapiekonzepte sind gefragt

**Die Individualisierung setzt sich zunehmend auch bei der Therapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) durch. Aktuelle Studien bestätigen, dass die Eosinophilie ein guter Marker für den Nutzen einer Therapie mit inhalativen Steroiden ist. Eine Übersicht dazu gab es am Jahreskongress der American Thoracic Society 2019 in Dallas.**

Traditionell werden COPD-Patienten in die Subtypen «Pink Puffer» und «Blue Bloater» unterteilt. Forschungsergebnisse der letzten Jahre haben im Gegensatz dazu gezeigt, dass es sich bei der COPD um eine komplexe Erkrankung mit sehr heterogenen molekularen und klinischen Phänotypen handelt. «Aus diesem Grund ist die derzeit praktizierte Behandlung nach dem Prinzip «one size fits all» bei COPD-Patienten nicht gerechtfertigt», erklärte Prof. Nadia N. Hansel, Johns Hopkins University in Baltimore (MD/USA). Auch die im letzten Jahr veröffentlichten Studien zeigen, dass die Therapie möglichst individuell erfolgen sollte. Patienten mit moderater bis schwerer COPD profitieren von der Behandlung mit einer Dreifachfixkombination, bestehend aus den Wirkstoffen Glycopyrroniumbromid (GB), Formoterolfumarat (FF) und Beclometasondipropionat (BDP) – dies war das wichtigste Ergebnis der klinischen Langzeitstudie TRIBUTE (1).

### Dreifachfixkombination bewährt sich bei schwerer COPD

In besagter TRIBUTE-Studie wurde untersucht, ob die genannte Dreifachfixkombination aus langwirksamem Beta-2-Mimetikum (LABA), langwirksamem Anticholinergikum (LAMA) und inhalativem Steroid (ICS) einer LAMA/LABA-Kombination bezüglich der Reduktion moderater und schwerer Exazerbationen bei COPD-Patienten mit  $\geq 1$  Exazerbation im vergangenen Jahr überlegen ist. An der randomisierten Doppelblindstudie nahmen 1532 Patienten teil, die ein  $FEV_1 < 50$  Prozent vom Soll und im COPD-Assessment-Test (CAT)  $\geq 10$  Punkte aufwiesen und trotz medikamentöser

Vortherapie  $\geq 1$  moderate bis schwere Exazerbation im Vorjahr erlitten hatten. Tatsächlich erreichte die Dreifachfixkombination den primären Studienendpunkt mit einer signifikanten Reduktion der Exazerbationen um 15,2 Prozent im Vergleich zur dualen Therapie ( $p = 0,043$ ). Beim Sicherheitsprofil bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Zudem zeigten sich auch Vorteile bei den sekundären Studienendpunkten: So erlebten die mit der Dreifachfixkombination behandelten Patienten eine signifikante und konstante Steigerung der Lebensqualität (SGRQ) über den gesamten Studienzeitraum ( $p \leq 0,001$ ) (1).

### SUNSET-Studie: ICS absetzen?

In der SUNSET-Studie untersuchte man umgekehrt, ob bei Patienten ohne häufige Exazerbationen, die seit Langem mit einer Dreifachtherapie versorgt werden, auf ein inhalatives Steroid verzichtet werden kann (2). Zwar sollen bei COPD primär Bronchodilatoren eingesetzt werden, und eine Indikation für ICS besteht nur, wenn der Patient unter dualer Bronchodilatation akute Exazerbationen erleidet. Allerdings werden in praxi viele COPD-Patienten nach wie vor mit einem Steroid behandelt – auch ohne häufige Exazerbationen. Um zu klären, ob ein Verzicht auf Steroide möglich ist, wurden in der SUNSET-Studie Patienten mit moderater bis schwerer COPD untersucht, von denen im Vorjahr zwei Drittel keine und ein Drittel eine Exazerbation hatten. Alle Patienten waren zuvor mindestens sechs Monate lang mit einer Dreifachtherapie aus langwirksamem LABA, LAMA und ICS behandelt worden. Die Patienten wurden während einer vierwöchigen Run-in-Phase alle auf die gleiche Dreifachtherapie eingestellt: Tiotropium, Salmeterol, Fluticason. Anschließend wurde randomisiert und entweder sechs Monate so weiterbehandelt oder direkt auf Indacaterol/Glycopyrronium ohne ICS umgestellt. Primärer Endpunkt war die Nichtunterlegenheit bezüglich der Trough- $FEV_1$ -Verschlechterung nach einem halben Jahr. Das Ziel, Nichtunterlegenheit nachzuweisen, wurde zwar knapp verfehlt, doch hatte das Absetzen des Steroids weder auf die forcierte Vitalkapazität noch auf das Risiko für Exazerbationen (0,52/Jahr unter LABA/LABA und 0,48/Jahr unter Dreifachtherapie) eine negative Auswir-

## MERKSÄTZE

- ▶ Die COPD-Therapie sollte möglichst individuell ausgewählt werden.
- ▶ Die Eosinophilenzahl ist ein geeigneter Parameter für die Therapieauswahl.
- ▶ Niedrig dosiertes Theophyllin hat keine Auswirkung auf COPD-Exazerbationen.

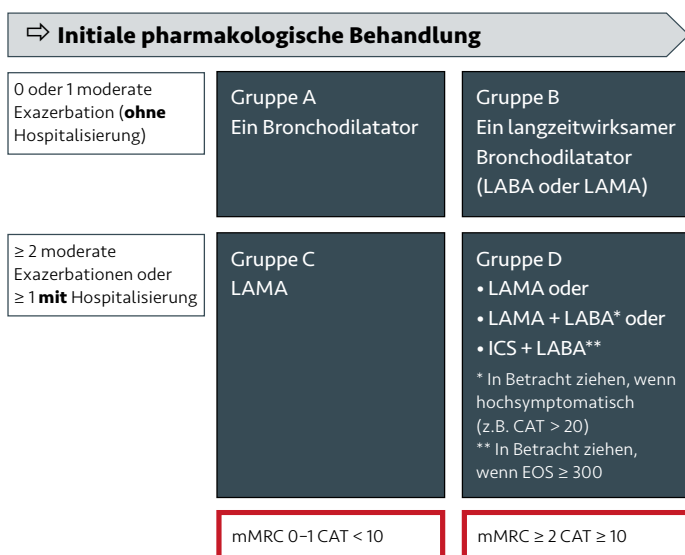


Abbildung: Initiale Behandlung der stabilen COPD nach dem GOLD-Update 2019. Die Zahl der Eosinophilen spielt bei der Therapiewahl erstmals eine grosse Rolle (mod. nach [4]).

kung. Allerdings profitierte eine Subgruppe deutlich vom zusätzlichen Steroid: Patienten mit mehr als 300 Eosinophilen/µl Blut verdoppelten annähernd ihr Exazerbationsrisiko, wenn sie das ICS absetzten. «Das Ergebnis der SUNSET-Studie zeigt, dass bei Patienten mit nur wenigen Exazerbationen und ohne eine Eosinophilie gut auf ein inhalatives Steroid verzichtet werden kann», erklärte Hansel.

Allerdings gibt es zur Frage «Dreifachkombination – ja oder nein?» unterschiedliche Studienergebnisse. In der IMPACT-Studie wurden COPD-Patienten in drei Gruppen unterteilt und entweder mit der Dreifachkombination, mit ICS/LABA oder dualer Bronchodilatation behandelt (3). Die Studienteilnehmer litten an schwerer COPD mit deutlich eingeschränkter Lungenfunktion (mittlere FEV<sub>1</sub>: 45%) und starken Beschwerden (> 20 im CAT-Score). Alle Teilnehmer hatten mehr als eine, über 50 Prozent sogar mehr als zwei Exazerbation im Vorjahr gehabt.

### IMPACT-Studie führte zur Guideline-Anpassung

Hier wiesen Patienten, die die LAMA/LABA/ICS-Kombination Fluticason/Umeclidinium und Vilanterol erhielten, einen signifikanten Vorteil vor denen auf, die nur mit Umeclidinium und Vilanterol behandelt wurden (3): Nach einem Jahr hatte sich die Exazerbationsrate – der primäre Studienendpunkt – im Dreifacharm auf 0,91 pro Jahr verbessert. Das war signifikant weniger als unter ICS/LABA mit 1,07 und unter LAMA/LABA mit 1,21 (p jeweils < 0,001). Auch die Rate schwerer Exazerbationen mit Hospitalisierung war unter der Dreifachtherapie mit 0,13 signifikant niedriger als unter dualer Bronchodilatation mit 0,19 (p < 0,001). Weitere Vorteile der Triple-Therapie bestanden bei der Lungenfunktion und Symptomatik. Allerdings war die Inzidenz einer Pneumonie in der Dreifachtherapiegruppe signifikant höher. Der positive Effekt war bei Patienten mit erhöhten Eosinophilenwerten (über 150 Zellen/µl) am deutlichsten. «Offensichtlich ist eine Eosinophilie ein guter Marker für das Ansprechen auf Ste-

roide», erklärte Hansel. Dies wird auch in der Aktualisierung der GOLD-Therapierichtlinien in diesem Jahr berücksichtigt (4). Hier kommen zum ersten Mal die Eosinophilen als Entscheidungshilfe ins Spiel: LABA/ICS sollte auch bei Patienten mit starker Symptomlast und hohem Exazerbationsrisiko, also GOLD-Gruppe D, nur dann als initiale Option erwogen werden, wenn die Zellzahl 300 Eosinophile/µl Blut überschreitet (Abbildung). Patienten mit Zellzahlen unter 100/µl sollten kein ICS bekommen, auch wenn sie exazerbieren.

Eine im letzten Jahr publizierte Kohortenstudie bestätigte die Therapieauswahl nach Eosinophilenzahl unter Bedingungen der täglichen Praxis (5). Hier wurden Daten des UK Clinical Practice Research Datalink ausgewertet und zwei Kohorten von COPD-Patienten miteinander verglichen, die initial entweder mit LAMA oder einer Kombination aus LABA/ICS behandelt wurden. Für alle Patienten mussten Daten, die mindestens einen Zeitraum von einem Jahr überblickten, und eine Messung der Eosinophilenzahl vor Therapiebeginn vorliegen. Der Vergleich von 12 366 Patienten, die initial mit LABA/ICS behandelt wurden, und 12 366 gematchten Patienten auf LAMA zeigte, dass die LABA/ICS-Kombination hinsichtlich der Verhütung von Exazerbationen nur bei Patienten überlegen war, die eine hohe Eosinophilenzahl im Blut (> 4%) oder > 300 Zellen/µl aufwiesen. Erwartungsgemäss war die Inzidenz von Pneumonien in der LABA/ICS-Gruppe höher. «Bei Patienten ohne Eosinophilie sollten Sie vielleicht eine andere Therapieeskalation als Steroide erwägen», so der Rat von Hansel.

### Theophyllin hat keine Auswirkung auf Exazerbationen

Eine im letzten Jahr publizierte Studie ist nach Ausführung von Hansel der Sargnagel für niedrig dosiertes Theophyllin zur Verhütung von Exazerbationen (6). In die doppelblinde, randomisierte TWICS-Studie wurden COPD-Patienten eingeschlossen, die mindestens zwei Exazerbationen im letzten Jahr aufwiesen und mit ICS behandelt wurden. Die 1567 Teilnehmer wurden entweder zusätzlich mit Theophyllin oder mit Placebo behandelt. Primärer Studienendpunkt war die Rate an mittelschweren oder schweren Exazerbationen nach Auskunft der Patienten. «Ich finde das Design dieser Studie hervorragend, denn es gab quasi keine Ausschlusskriterien, und es war sehr pragmatisch», so Hansel. Insgesamt ereigneten sich 3430 Exazerbationen, davon 1727 in der Theophyllin- und 1703 in der Placebogruppe. «Die zusätzliche Therapie mit niedrig dosiertem Theophyllin hatte also keine Auswirkung auf die Exazerbationen», so Hansel. Auch die Studienautoren schliessen aus den Resultaten, dass die Behandlung mit niedrig dosiertem Theophyllin zur Verhütung von Exazerbationen obsolet ist. «Leider wurden in der Studie weder Patienten mit chronischer Bronchitis noch solche mit Eosinophilie separat ausgewertet – meines Erachtens gibt es schon einige Subgruppen, auf die sich ein genauerer Blick gelohnt hätte», so die Ansicht von Hansel. ▲

SK

Quelle: «COPD: clinical year in review». Jahreskongress der American Thoracic Society, 17. bis 22. Mai 2019 in Dallas.

## Referenzen:

1. Papi A et al.: Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 1076–1084.
2. Chapman KR et al.: Long-term triple therapy de-escalation to indacaterol/glycopyrronium in patients with chronic obstructive pulmonary disease (SUNSET): A randomized, double-blind, triple-dummy clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 328–339.
3. Lipson DA et al.: Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378: 1671–1680.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): 2019 GOLD Report. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org). Letzter Zugriff: 7. Juni 2019.
5. Suissa S et al.: Comparative effectiveness of LABA-ICS versus LAMA as initial treatment in COPD targeted by blood eosinophils: a population-based cohort study. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 855–862.
6. Devereux G et al.: Effect of theophylline as adjunct to inhaled corticosteroids on exacerbations in patients with COPD: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 320: 1548–1559.