

# Duale Bronchodilatation bei COPD

## QUANTIFY-Studie zeigt Vorteil für Fixkombination

Die QUANTIFY-Studie verglich erstmals verschiedene Möglichkeiten einer dualen Bronchodilatation, dabei zeigte sich die Fixkombination aus Indacaterol und Glycopyrronium der freien Kombination aus Formoterol und Tiotropium überlegen (1). Als weiteres Novum beim Vergleich medikamentöser Interventionen bei COPD gilt die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als primärer Endpunkt.

Die Kombination aus lang wirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) und lang wirksamem Anticholinergikum (LAMA) verbessert bei COPD-Patienten signifikant die Bronchodilatation im Vergleich zu den jeweiligen Monotherapien und wird daher für Patienten mit moderater bis schwerer COPD als Erstlinientherapie empfohlen. Weitverbreitet ist derzeit die freie Kombination des LAMA Tiotropium (TIO) und des LABA Formoterol (FOR), die nachweislich Lungenfunktion und Symptomatik signifikant verbessert, die Anzahl der COPD-Exazerbationen reduziert und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) verbessert (1). Die Wirkstoffe werden über zwei verschiedene Inhalatoren verabreicht.

### Vergleich mit Standardbehandlung

Im Gegensatz dazu steht QVA149 (Ultibro® Breezhaler®), ein einmal täglich zu inhalierender dualer Bronchodilatator, der den LABA Indacaterol und das LAMA Glycopyrronium in einer Fixdosiskombination enthält. Das Arzneimittel ist in Europa für die Erhaltungstherapie bei Patienten mit symptomatischer COPD zugelassen. Dass diese Fixkombination besser wirkt als ihre Einzelwirkstoffe hatte bereits die BEACON-Studie bestätigt (2). Allerdings stand der Nachweis noch aus, dass QVA149 der Freidosiskombination TIO + FOR – als derzeitigem «standard of care» – nicht unterlegen ist.

Diesen Nachweis sollte die QUANTIFY-Studie erbringen: In dieser Untersuchung wurde erstmals die duale Bronchodilatation mit QVA149 (110/50 µg 1-mal täglich) mit der freien Kombination aus FOR (12 µg 2-mal täglich) und TIO (18 µg 1-mal täglich) verglichen (2). Insgesamt waren 934 Patienten (≥ 40 Jahre, derzeitige oder frühere Raucher) mit mittel- bis schwer-

gradiger COPD in die doppelblinde, triple-dummy Studie über 26 Wochen eingeschlossen; davon vollendeten 87,9 Prozent die Studie. Zu den Ausschlusskriterien zählten COPD-Exazerbationen, die eine Behandlung mit Antibiotika oder Steroiden oder eine stationäre Aufnahme erforderten. Analysiert wurden Lungenfunktion, Dyspnoe, Exazerbationsrate sowie die Lebensqualität, gemessen mit dem St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ-C). Die Beurteilung der Nichtunterlegenheit von QVA149 versus TIO + FOR basierte dabei auf einer Nichtunterlegenheitsgrenze von vier Einheiten auf dem SGRQ-C, das sei eine «vernünftige Definition für die Grenze eines klinisch signifikanten Effekts für die Verbesserung auf dem SGRQ-C», erklärten die Autoren.

### Signifikante Verbesserung unter Fixdosiskombination

QVA149 verbesserte im Vergleich zur freien Kombination aus Tiotropium und Formoterol die Lungenfunktion signifikant (Prä-dosis least square mean treatment difference [LSMTD] = 68 ml [p < 0,001], Prä-dosis FVC: LSMTD = 74 ml [p < 0,01] (3). Der Effekt auf FEV<sub>1</sub> war dabei unabhängig von Faktoren wie Alter, Geschlecht, Schweregrad der COPD und Gebrauch inhalativer Steroide (3). Zudem zeigten signifikant mehr Patienten unter QVA149 eine klinisch relevante Verbesserung der Atemnot im Vergleich zur Freidosiskombination (49,6% vs. 42,4%; p = 0,033) (4). Und schliesslich erwies sich QVA149 auch hinsichtlich der Lebensqualität und der Rate an mittelgradigen/schweren Exazerbationen als numerisch überlegen (OR: 0,83; 95%-Konfidenzintervall 0,57–1,20; p = 0,323) (4). Es war übrigens das erste Mal, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität als primärer

Endpunkt eines Vergleichs aktiver pharmakologischer Interventionen für COPD analysiert wurde, ein für «Patienten und deren Ärzte besonders wichtiger Endpunkt», wie die Autoren betonen.

### Sicherheitsdaten

Die Wirkstoffexposition war in beiden Gruppen ähnlich (167 Tage in der QVA-Gruppe, 169 Tage in der TIO+FOR-Gruppe); die durchschnittliche medikamentöse Compliance war ausgezeichnet, sie lag in beiden Gruppen bei knapp 100 Prozent. Die Anzahl unerwünschter Ereignisse war ähnlich, wobei Pneumonien in der TIO + FOR-Gruppe häufiger zu beobachten waren (1,7% vs. 0,2%). Zu den Nebenwirkungen, die am häufigsten zum Studienabbruch führten, zählten Husten, Dyspnoe und Myokardinfarkt; die absoluten Zahlen waren allerdings sehr gering (jeweils 1 bis 2 Patienten). In beiden Gruppen starben jeweils 3 Patienten (QVA149: Myokardinfarkt, Lungenembolie, unbekannte Ursache; TIO + FOR: akutes Herzversagen, koronare Herzkrankheit, akute Dyspnoe und Hirnverletzung).

### Einfachere Alternative

Wird bei Patienten mit mittel- bis schwergradiger COPD zur dualen Bronchodilatation die fixe Kombination aus Indacaterol und Glycopyrronium verwendet, sind im Vergleich zu einer freien Kombination aus Formoterol und Tiotropium statistisch signifikante beziehungsweise klinisch relevante Verbesserungen zu erwarten. Die Behandlung mit der Fixdosiskombination könnte daher eine einfacher zu handhabende Alternative mit möglicherweise besserer Patientencompliance und Wirksamkeit darstellen, folgern die Autoren. ❖

### Lydia Unger-Hunt

#### Referenzen:

- Buhl R et al.: Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with the free combination of once-daily tiotropium plus twice-daily formoterol in patients with moderate-to-severe COPD (QUANTIFY): a randomised, non-inferiority study. *Thorax* 2015; 70(4): 311–319.
- Dahl R et al.: Efficacy and safety of QVA149 compared to the concurrent administration of its monocomponents indacaterol and glycopyrronium: the BEACON study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8: 501–508.
- Gessner C et al.: Once-daily QVA149 improves lung function and dyspnoea compared with tiotropium plus formoterol: the QUANTIFY study. *Respiration* 2014; DOI: 10.1159/000381295; Abstract P99.
- Korn S et al.: Once-daily QVA149 improves dyspnoea, quality of life and reduces the rate of exacerbations compared to tiotropium plus formoterol in COPD patients: the QUANTIFY study. *Respiration* 2014; DOI: 10.1159/000381295; Abstract P100.