

Synergien in der Bronchodilatation

Warum die LAMA/LABA-Kombination bei COPD Sinn macht

COPD ist anders als Asthma – dies wurde in letzter Zeit auch hinsichtlich der Kombinationstherapie deutlich: Anders als beim Asthma scheint bei der COPD der effektivere Kombinationspartner zum langwirksamen Bronchodilatator kein Steroid, sondern ein zweiter langwirksamer Bronchodilatator mit synergistischem Wirkungsmechanismus zu sein.

COPD-Patienten mit häufigen Exazerbationen haben eine verstärkte Krankheitsprogression, eine schlechtere Lebensqualität und letztlich auch deutlich reduzierte Überlebensraten. Deshalb ist die Vermeidung von Exazerbationen ein wesentliches Ziel der COPD-Therapie, betonte Prof. Andrea Azzola aus Lugano auf dem Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Pneumologie (SGP) in Lugano. Im Unterschied zum Asthma bedarf es dazu bei der COPD nicht unbedingt eines Inhalationssteroids. Das wurde, wie Azzola erinnerte, auch in der auf dem letzten Jahreskongress der European Respiratory Society vorgestellten WISDOM-Studie deutlich (1). Darin wurde bei COPD-Patienten, die zuvor mit einer Dreifachkombination aus langwirksamem Betamimetikum (LABA), langwirksamem Anticholinergikum (LAMA) und Inhalationssteroid (ICS) behandelt worden waren, schrittweise das inhalierbare Steroid reduziert und schliesslich abgesetzt, ohne dass es zu einer Steigerung der Exazerbationsfrequenz gekommen wäre.

Im letzten Update der GOLD-Leitlinien zum COPD-Management im Januar dieses Jahres wurde bestätigt, dass die Bronchodilatation eine zentrale Rolle in der COPD-Therapie spielt (2). Bereits ab Stadium B ist ein langwirksamer Bronchodilatator zur Langzeittherapie indiziert. Diskussionsbedürftig ist für Azzola, dass die Kombination LAMA/LABA immer noch als zweite Wahl eingetragen ist, während Inhalationssteroid plus Bronchodilatator als erste Wahl gelten.

Doch immer mehr aktuelle Studien widmen sich der dualen Bronchodilatation. Diese macht, wie Azzola betonte, bereits aus dem Blickwinkel der Pharmakologie Sinn, da auf Rezeptorebene aufgrund der unterschiedlichen Ansätze synergistische Effekte zu erwarten sind.

IGNITE – mehr Licht in die COPD-Therapie

Im Studienprogramm IGNITE, das insgesamt elf Studien mit über 10 000 Patienten umfasst, wurden die verschiedenen Aspekte der dualen Bronchodilatation für den LABA Indacaterol und den LAMA Glycopyrronium, die in dem Fixkombinationspräparat QVA149 (Seebri® Breezhaler®) enthalten sind, untersucht. «Hier hat sich auch gezeigt, dass die Wirkung auf die Lungenfunktion eindeutig ist und über 12 Stunden überlegen bleibt im Vergleich zu topischen Steroiden und LABA», betonte Azzola.

Beispielsweise wurde in der SHINE-Studie QVA149 mit den beiden Monosubstanzen sowie mit einer Tiotropium-Monotherapie und Plazebo verglichen. «Wieder war die duale Bronchodilatation überlegen in Bezug auf Lungenfunktion», so Az-

zola weiter. Dies galt sowohl im Vergleich zu allen drei Mono-Bronchodilatoren als auch im Vergleich zu Plazebo. Dieser Unterschied war bereits am Tag 1 der Therapie nachweisbar und blieb über die Studiendauer von 26 Wochen bestehen.

In weiteren Studien des IGNITE-Programms wurde QVA149 unter anderem auch mit einer LABA/ICS-Kombination sowie mit einer freien Kombination aus LABA und LAMA verglichen. In diesen Studien konnte eine bessere Effektivität der dualen Fixkombination in Bezug auf die Einsekundenkapazität (FEV₁) bestätigt werden. Die bessere Reduktion der Dyspnoe war sowohl im Vergleich zu Bronchodilatator-Monotherapien als auch im Vergleich zur LABA/ICS-Kombination nachweisbar.

Wie aber steht es mit Exazerbationen? Hierzu wurde aktuell auf dem SGP eine Post-hoc-Analyse der SPARK-Studie vorgestellt. Sie hat gezeigt, dass die LAMA/LABA-Fixkombination bei Patienten mit schwerer COPD (n = 1744) auch die Exazerbationsrate im Vergleich zur Tiotropiumtherapie reduziert. Wie die Arbeitsgruppe um Jadwiga Wedzicha, London, in einem Poster berichtete, führte die duale Bronchodilatation in der Subgruppe der Patienten mit schwerer COPD und mindestens einer Exazerbation pro Jahr vor Studienbeginn zu einer signifikanten, 15%-igen Reduktion des Risikos für mittelgradige bis schwere Exazerbationen im Vergleich zur Tiotropium-Monotherapie (RR 0,85; 95%-KI 0,73, -0,98) (3).

Fazit

Aufgrund der derzeitigen Studienlage kann man sagen, «dass eine doppelte Bronchodilatation LABA/LAMA effizienter ist als die Monotherapie – und wahrscheinlich auch im Vergleich zu Fluticason/Salmeterol», resümierte Azzola. Letzteres wird noch in weiteren Studien analysiert. Bezüglich der Therapie-sicherheit zeigte sich unter der Fixkombination im Vergleich zu den Monotherapien und zu Plazebo kein höherer Anteil an relevanten Nebenwirkungen.

Adela Žatecky

Quelle: Satellitensymposium von Novartis «Review of latest evidence: preventing exacerbations in COPD and asthma» beim Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Pneumologie, 16. April 2015 in Lugano.

Referenzen:

1. Magnussen H et al. Withdrawal of Inhaled Glucocorticoids and Exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014; 371: 1285–1294.
2. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014. www.goldcopd.org/
3. Wedzicha JA et al. QVA149 reduces the risk of moderate-to-severe exacerbations compared with open-label tiotropium in patients with severe COPD: The SPARK study. SGP 2015, Abstract P134; *Respiration* 2015 online first; doi: 10.1159/000381295.