

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Aktuelle praxisrelevante Studienergebnisse

Das diesjährige «Clinical year in review»-Symposium zur COPD am ATS-Kongress spannte sich über ein breites Themenspektrum. Schwerpunkte waren die Behandlung der frühen COPD mit Tiotropium, neue Studienergebnisse zu Triplekombinationen sowie nicht inhalative Therapieoptionen bei der schweren COPD, darunter IL-5-Antikörper beim eosinophilen Phänotyp und die nicht invasive, häusliche Ventilationstherapie. Referent war Dr. Bradley Drummond von der University of North Carolina at Chapel Hill (USA).

Die Wirksamkeit von Tiotropium bei schwerer bis sehr schwerer COPD (Stadium III und IV) ist durch Studien gut belegt. Allerdings befinden sich etwa 70 Prozent aller COPD-Patienten im leichten bis mittelschweren Stadium I oder II mit höchstens moderat ausgeprägten Symptomen und werden erst bei Symptomverschlechterung medikamentös behandelt. Für diese Patientengruppe liegen nur wenige Daten zur Wirksamkeit von Tiotropium vor.

In der chinesischen Tie-COPD-Studie (1), der bisher grössten Studie zu Tiotropium bei leichter bis mittelschwerer COPD, zeigte sich im Vergleich zu Placebo eine langsamere jährliche Abnahme der Lungenfunktion (FEV₁) und eine signifikante Reduktion der Exazerbationen. Dabei profitierte auch die Patientengruppe mit sehr geringen Beschwerden (CAT < 10). 841 Patienten wurden eingeschlossen und erhielten randomisiert entweder Tiotropium 18 µg oder Placebo 1-mal täglich für 2 Jahre zur Inhalation. Der jährliche FEV₁-Abfall unterschied sich präbronchodilatatorisch mit 38 versus 53 ml pro Jahr nicht signifikant (p = 0,06). Dagegen waren die postbronchodilatatorischen FEV₁-Werte in der Tiotropiumgruppe signifikant besser (FEV₁-Abnahme: 29 vs. 51 ml pro Jahr). Im Tiotropiumarm hatten 29 Prozent der Patienten eine Exazerbation und im Placeboarm 39 Prozent (HR: 0,60; p < 0,001), die jährliche Exazerbationsrate lag bei 0,27 ver-

sus 0,50. Im Vergleich zur UPLIFT-Studie (2) zeigte Tiotropium in dieser Studie einen stärkeren präventiven Effekt auf Exazerbationen, wie Dr. Drummond erläuterte. Limitierend ist jedoch, dass es eine «Einzellandstudie» aus China ist und die Studienpopulation zu 85 Prozent Männer umfasste. Ob der frühe Einsatz von Tiotropium den langfristigen Krankheitsverlauf positiv beeinflusst, beantwortet auch diese Studie nicht. Es sind noch weitere grössere Studien mit längerem Follow-up notwendig, um Nutzen und Timing einer inhalativen Erhaltungstherapie der frühen COPD abschliessend beurteilen zu können. Ein wichtiger Punkt sei hierbei auch die Patientenselektion, so Dr. Drummond.

Fixe Dreierkombinationen bei COPD

Eine Dreierkombination der bewährten Wirkprinzipien LAMA, LABA (lang wirksame Bronchodilatoren) und entzündungshemmenden inhalativen Kortikosteroiden (ICS) ist gemäss GOLD-Leitlinien immer dann eine Therapieoption, wenn durch eine Zweierkombination mit LAMA/LABA oder ICS/LABA keine ausreichende Krankheitskontrolle erreicht wird. Bis vor Kurzem gab es aber nur wenig Evidenz, dass sich dadurch mehr Exazerbationen verhindern lassen. Mit den neuen Phase-III-Studien des letzten Jahres wie TRINITY (3), FULFIL (4) und IMPACT (5) verdichtete sich der Eindruck anhand von Daten, dass COPD-Patienten mit rezidivierenden Exazerbationen von einer fixen Dreierkombi in einem Inhalator profitieren können.

TRINITY-Studie

Die TRINITY-Studie verglich eine fixe Dreierkombination (Beclomethason/Formoterol/Glycopyrronium) mit LAMA-Monotherapie (Tiotropium) und einer freien Dreierkombination (Beclomethason/Formoterol und Tiotropium aus zwei Inhalatoren) bei 2691 symptomatischen Patienten mit schwerer COPD und ≥ 1 Exazerbation im Vorjahr. Die fixe Dreierkombination reduzierte das Exazerbationsrisiko signifikant um 20 Prozent gegenüber Tiotropium (p = 0,003), und auch die Lungenfunktion (Tough-FEV₁) war signifikant um 61 ml verbessert (p < 0,0001). Zwischen fixer und freier Dreierkombination bestand bei keinem der Endpunkte ein signifikanter Unterschied. Stratifiziert nach Eosinophilenzahl zeigte sich der positive Effekt nur in der Subgruppe mit Eosinophilie ($\geq 2\%$ oder über 200 Zellen/ μl), in der das Exazerbationsrisiko um 30 Prozent reduziert war. Das deutet auf die

KURZ & BÜNDIG

- ▶ Die Tie-COPD-Studie (Tiotropium bei früher COPD) liefert wichtige neue Erkenntnisse zur Frage, wie Patienten mit früher beziehungsweise milder COPD potenziell behandelt werden sollten.
- ▶ Bei schwerer COPD werden zunehmend fixe Dreierkombinationen in einem Single-Inhaler angewendet. Die aktuellen Studien tragen dazu bei, deren Stellenwert bei COPD genauer zu definieren.
- ▶ Nicht invasive Therapiestrategien – wie zum Beispiel Biologika (IL-5-Inhibitoren) bei eosinophilem Phänotyp oder die nicht invasive, häusliche Beatmungstherapie bei COPD-Patienten mit persistierender Hypokapnie nach schwerer Exazerbation – sollen helfen, die Prognose von Patienten mit schwerer COPD weiter zu verbessern.

Wirkung der ICS-Komponente bei eosinophilem Phänotyp hin, so Dr. Drummond. Aufgrund der generell niedrigen Exazerbationsraten in dieser Studie (0,46 vs. 0,57 vs. 0,45) dürften diese Ergebnisse auch für die Patientengruppe GOLD B (vermehrte Symptome, niedriges Exazerbationsrisiko) relevant sein, die derzeit mit LAMA- oder LABA-Monotherapie oder deren Kombination behandelt wird.

FULFIL-Studie

Die FULFIL-Studie verglich bei 1810 symptomatischen COPD-Patienten ($FEV_1 < 50\%$ oder $50\text{--}80\%$ und 2 mittel-schwere/schwere Exazerbationen im Vorjahr) eine fixe Dreierkombination (Fluticason/Umeclidium/Vilanterol) mit ICS/LABA (Budenosid/Formoterol). Die Dreierkombination war der Zweierkombination in den beiden koprimären Endpunkten Lungenfunktion (FEV_1) und Lebensqualität nach 24 Wochen überlegen: Das FEV_1 stieg signifikant um 171 ml ($p < 0,001$), bei gleichzeitiger (nicht signifikanter) Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um 6,6 versus 4,3 Punkte im SGRQ-Score. Das Exazerbationsrisiko als wichtigster sekundärer Endpunkt war um 35 Prozent signifikant reduziert ($p = 0,002$). Aber auch in dieser Studie lagen die Exazerbationsraten im niedrigen Bereich (0,22 vs. 0,34). Die Verlängerungsstudie zeigte nach 52 Wochen in allen Endpunkten ähnliche Ergebnisse.

IMPACT-Studie

Die IMPACT-Studie verglich an 10 355 symptomatischen Patienten ($CAT \geq 10$) mit entweder mittelschwerer COPD und hohem Exazerbationsrisiko oder schwerer COPD und mittlerem Exazerbationsrisiko eine fixe Dreierkombination (Fluticason/Umeclidium/Vilanterol) mit ICS/LABA (Fluticason/Vilanterol) beziehungsweise LAMA/LABA (Umeclidium-Vilanterol). Eine Stärke von IMPACT und für die klinische Praxis relevant ist, dass in den drei Gruppen jeweils die gleichen LABA, LAMA und ICS sowie der gleiche Trockenpulverinhalator eingesetzt wurden. Im Ergebnis war die Dreierkombination den beiden Zweierkombinationen im primären Endpunkt Exazerbationsrate nach 52 Wochen überlegen (0,91 vs. 1,07 vs. 1,21) und senkte damit das Risiko um 15 und 25 Prozent gegenüber ICS/LABA beziehungsweise LAMA/LABA. Der Effekt war in der Subgruppe mit Eosinophilie (≥ 150 Zellen/ μ l) am deutlichsten. Eine Pneumonitis war mit beiden ICS-haltigen Kombinationen häufiger im Vergleich zur kortikoidfreien Kombination (7–8% vs. 5%). Bei insgesamt niedriger Mortalität von 1 bis 2 Prozent lag aber die Gesamtmortalität (unabhängig von der Todesursache) unter den beiden ICS-haltigen Kombinationen um 40 Prozent tiefer (vs. LAMA/LABA).

Biologika bei eosinophiler COPD

Mit Anti-IL-5-Antikörpern wie Mepolizumab können Exazerbationen eines schweren allergischen Asthmas effektiv reduziert werden. Die Phase-II-Studien METREX und METREO prüften Mepolizumab nun auch bei Patienten mit schwerer COPD und hohem Exazerbationsrisiko (6). In METREO hatten alle Patienten eine Eosinophilie, während in METREX auch Patienten ohne Eosinophilie teilnehmen konnten. In METREX reduzierte Mepolizumab (100 mg s.c. alle 4 Wochen) im Vergleich zu Placebo die Exazerbations-

rate nur in der Subgruppe mit Eosinophilie signifikant (1,40 vs. 1,71; HR: 0,82; $p = 0,04$), nicht aber in der Gesamtpopulation (1,49 vs. 1,52; HR: 0,98). Die METREO-Studie, die Mepolizumab in zwei Dosierungen prüfte (100 bzw. 300 mg s.c. alle 4 Wochen), ergab keinen signifikanten Unterschied bei den Exazerbationsraten im Vergleich zu Placebo (1,19 vs. 1,27 vs. 1,49; HR: 0,80 bzw. 0,86). Die geplante kombinierte Analyse der eosinophilen Patienten aus beiden Studien zeigte für Mepolizumab eine deutliche Dosis-Wirkungs-Beziehung mit der Eosinophilie. Damit dürfte sich die Eosinophilie als Marker für die Therapie mit IL-5-Inhibitoren eignen, allerdings haben sich in den Studien verschiedene Schwellenwerte als nützlich erwiesen. Andere Biomarker könnten hierfür robuster sein. Das Nebenwirkungsprofil von Mepolizumab war mit Placebo vergleichbar. Beide Studien zeigten zwar keine konsistente signifikante Reduktion der Exazerbationsrate; dennoch ist der Nutzen von Mepolizumab in beiden Studien erkennbar (Risikoreduktion um 18–20%). Derzeit werden weitere Asthmaantikörper wie Reslizumab oder Benralizumab bei COPD geprüft.

Beatmungstherapie bei schwerer COPD

Eine nicht invasive Überdruckbeatmung gehört bei einer akuten hyperkapnischen COPD-Exazerbation zum Standard. Der Nutzen bei chronischer Hyperkapnie ist nicht bekannt und wurde daher im Rahmen der britischen HOT-HMV-Studie (7) bei 116 hyperkapnischen COPD-Patienten nach einer schweren Exazerbation randomisiert untersucht. Alle Patienten erhielten eine Langzeitsauerstofftherapie (home oxygen therapy, HOT), die bei der Hälfte der Patienten mit einer nicht invasiven, häuslichen Beatmungstherapie (home mechanical ventilation, HMV) kombiniert wurde. Es zeigte sich, dass mit zusätzlicher Beatmungstherapie die Zeit bis zur nächsten Spitaleinweisung oder zum Tod um relativ 51 und absolut 17 Prozent signifikant verlängert werden konnte (4,3 vs. 1,4 Monate; $p = 0,002$). Die Exazerbationsrate wurde um 35 Prozent ebenfalls signifikant reduziert (3,8 vs. 5,1 pro Jahr; $p = 0,02$). Insgesamt handelte es sich um eine schwer kranke und fragile Studienpopulation. Das mediane FEV_1 betrug 23 Prozent, 69 Prozent mit Sauerstofflangzeittherapie, und über die Hälfte hatte drei oder mehr COPD-bedingte Spitaleinweisungen im Vorjahr. Gerhard Emrich ▲

Referenzen

1. Zhou Y et al.: Tiotropium in early-stage chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 923–935.
2. Tashkin DP et al.: A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543–1554.
3. Vestbo J et al.: Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 1919–1929.
4. Lipson DA et al.: FULFIL trial: once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 438–446.
5. Lipson et al.: Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378: 1671–1680.
6. Pavord ID et al.: Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1613–1629.
7. Murphy PB et al.: Effect of home noninvasive ventilation with oxygen therapy vs oxygen therapy alone on hospital readmission or death after an acute COPD exacerbation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 317: 2177–2186.

Quelle: «Clinical year in Review: COPD». Jahresskongress der American Thoracic Society, 18. bis 23. Mai 2018 in San Diego.