

Neuigkeiten zur COPD-Therapie

Muss die Geschichte umgeschrieben werden?

Drei neue Studien bewegen die COPD-Fachwelt: Die IMPACT-Studie stellt die Frage der Dreifachtherapie bei COPD neu, die PREVENT-Studie belegt eine Reduktion der Rate schwerer Exazerbationen mit einer variabel dosierten LAMA/ICS-Therapie, und die CLAIM-Studie schafft erstmals die klinische Verbindung zwischen einer LAMA/LABA-Therapie und einer verbesserten Herzfunktion. Prof. Daiana Stolz, Leitende Ärztin der Klinik für Pneumologie am Universitätsspital Basel, erläuterte die drei Studien an der Jahresversammlung der Schweizerischen Gesellschaft für Pneumologie (SGP) in St. Gallen.



Foto: vh

Prof. Daiana Stolz

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung ist eine Erkrankung mit hoher Mortalität. 5 Prozent der Patienten, die infolge Exazerbation hospitalisiert werden, sterben noch im Spital. Auch nach der Entlassung ist die Gefahr nicht gebannt: Bis zu 5 Jahre danach beträgt sie über 50 Prozent. Risikofaktoren sind beispielsweise höheres Alter, männliches Geschlecht und vormalige Hospitalisierungen (weitere s. *Kasten*) (1). Treten einmal schwere Exazerbationen auf, verkürzt sich das Intervall bis

zur nächsten Exazerbation stetig. Von der ersten schweren Exazerbation bis zum Tod vergehen durchschnittlich 7,7 Jahre (75% Mortalität), wie eine kanadische Kohortenstudie bei über 73 000 COPD-Patienten mit einem Follow-up über 17 Jahre aufzeigte (2). Daher basieren die aktualisierten GOLD-Guidelines noch auf zwei Faktoren: Symptome und Exazerbationen. 0 bis 1 nicht spitalpflichtige Exazerbationen sind in die Symptomgruppen A und B eingeteilt, 2 oder mehr Exazerbationen oder mindestens 1 spitalpflichtige Exazerbation in die Symptomgruppen C und D (3).

Für die medikamentöse First-Line-Therapie empfehlen die GOLD-Guidelines, die sich auf diverse Studien stützen, in der:

- ▲ Symptomgruppe A mit leichten Symptomen: SAMA oder SABA
- ▲ Symptomgruppe B: LAMA/LABA
- ▲ Symptomgruppe C: LAMA/LABA
- ▲ Symptomgruppe D: LAMA/LABA und bei weiteren Exazerbationen der Zusatz von ICS, Roflumilast bei chronischer Bronchitis und Makrolide bei vormaligen Rauchern (3).

Die Tatsache, dass ICS nur noch bei unkontrollierten Exazerbationen empfohlen werden, gründet auf grossen Studien, die unter anderem zeigten, dass eine LAMA/LABA-Therapie (Indacaterol/Glycopyrronium) einer LABA/ICS-Therapie (Salmeterol/Fluticason) in Bezug auf Exazerbationen überlegen ist (4). Eine weitere grosse Studie zeigte, dass bei Sistierung des ICS aus der Dreierkombination LAMA/LABA/ICS (Tiotropium/Salmeterol/Fluticason) die Exazerbationsrate unter der übrig gebliebenen LAMA/LABA-Therapie innerhalb des folgenden Jahres nicht ansteigt (5).

LAMA/LABA/ICS doch besser?

Die kürzlich publizierte IMPACT-Studie bringt nun wieder alles durcheinander. Sie untersuchte bei über 10 000 COPD-Patienten während eines Jahres den Effekt auf moderate bis schwere Exazerbationen einer Dreifachtherapie LAMA/LABA/ICS (Umeclidinium/Vilanterol/Fluticason) versus LABA/ICS (Vilanterol/Fluticason) versus LAMA/LABA (Umeclidin/Vilanterol). Dabei bewirkte die Dreifachtherapie gegenüber den anderen beiden Therapien eine signifikante Senkung der Exazerbationsrate, und die Zeitspanne bis zur ersten Exazerbation war signifikant grösser. Die Lungenfunktion gemessen anhand des forcierten Einsekundenvolumens (FEV₁) fiel im Beobachtungsjahr unter der Dreifachtherapie signifikant schwächer ab als in den beiden anderen Gruppen. Überraschenderweise und im Widerspruch zur FLAME-Studie zeigte sich die Kombination LABA/ICS signifikant wirksamer als die duale Bronchodilatation mit LAMA/LABA in Bezug auf alle untersuchten Endpunkte. Wie erwartet traten jedoch in den ICS-Therapiegruppen mehr Pneumonien auf als in der LAMA/LABA-Gruppe.

Die Dreifachtherapie zeigte überdies gegenüber LAMA/LABA eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität, diese war aber kein primärer Endpunkt.

Kasten:

Risikofaktoren für COPD-Mortalität

- ▲ höheres Alter
- ▲ männliches Geschlecht
- ▲ vormalige Hospitalisierungen
- ▲ Gewichtsverlust/tiefer BMI
- ▲ schlechte Lebensqualität
- ▲ PaCO₂, Lungenhochdruck
- ▲ Lungenkrebs, kardiovaskuläre Komorbidität
- ▲ Bedarf an Langzeitsauerstofftherapie

Subanalysen zeigten weiter, dass eine Präsenz von ICS unabhängig von hohen oder tiefen Eosinophilenwerten (<150 bzw. >150) die Exazerbationsrate signifikant reduziert hat (6).

Zu dieser Studie wurde unter anderem Kritik betreffend die Auswahl der Patienten geäußert. Demzufolge standen 70 Prozent der Patienten bereits vor der Studie unter einer ICS-Therapie und nahezu 40 Prozent unter einer Dreifachtherapie. Ausserdem seien viele Patienten mit einer Asthmaerkrankung eingeschlossen gewesen. Von dieser ist bekannt, dass sie auf ICS anspricht.

Die Frage lautet nun nicht, ob ICS einen Effekt haben oder nicht, so Stolz, sondern bei welchen Patienten ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis besteht, zumal das Risiko für eine Pneumonie unter der Dreifachtherapie um 50 Prozent grösser war als unter LAMA/LABA. Für eine Änderung der Guidelines braucht es noch mehr Daten.

Variable ICS-Dosis reduziert schwere Exazerbationen

Wie man schweren Exazerbationen mit variablen ICS-Dosen begegnen könnte, zeigte unter anderem die multizentrische, doppelblind randomisierte und plazebokontrollierte PREVENT-Studie aus dem Universitätsspital Basel. Deren Fragestellung betraf die Wirksamkeit einer intensivierten LABA/ICS-Therapie auf die Exazerbation bei beginnender Infektion der oberen Atemwege (upper respiratory tract infection, URTI). Dazu erhielten 450 Patienten eine tiefe Erhaltungsdosis LABA/ICS (Budesonid 400 µg/12 µg Formoterol). Die Patienten wurden randomisiert instruiert, bei Auftreten von URTI-Symptomen 2-mal täglich eine höher dosierte Kombination (oder Plazebo) für 10 Tage zu inhalieren. Als primärer Endpunkt war die Anzahl Exazerbationen, gesamthaft wie auch schwere, innerhalb von 21 Tagen sowie die Inzidenz von viralen Infektionen definiert.

Die intensivierte 10-Tages-LABA/ICS-Therapie bei URTI-Symptom-Beginn konnte die Exazerbationsrate gegenüber Plazebo zwar nicht signifikant senken, jene der schweren Exazerbationen jedoch schon, und zwar um 72 Prozent. Damit könnte mit dieser Strategie laut der Erstautorin Stolz bei Patienten mit schwerer COPD schweren infektbedingten Exazerbationen und damit verbundenen Hospitalisationen vorgebeugt werden (7).

Der Anteil an Virusinfekten war zum Zeitpunkt von URTI im Vergleich zu den stabilen Phasen ohne URTI erhöht. Eine chronische Virusinfektion scheint damit ausgeschlossen. Häufigste URTI-Verursacher waren RS-, Parainfluenza-, Corona- und Influenzaviren, prozentual gesehen am meisten Exazerbationen traten unter dem Metapneumovirus auf.

LAMA/LABA entlastet auch das Herz

Eine weitere Studie untersuchte die Frage, ob eine LAMA/LABA-Therapie bei überblähten COPD-Patienten die Herzfunktion verbessern kann, zumal eine Lungenüberblähung mit reduzierten biventrikulären Volumina einhergeht. In die doppelblinde, randomisierte, plazebokontrollierte CLAIM-Crossoverstudie wurden 62 über 40-jährige Patienten eingeschlossen, die eine COPD mit Überblähung, mindestens 10 Jahre geraucht, eine reduzierte Lungenfunktion und eine stabile kardiovaskuläre Erkrankung hatten. Patienten mit

instabiler Erkrankung oder einer linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) < 40 Prozent wurden ausgeschlossen. Die Studienteilnehmer erhielten randomisiert 2 Wochen LAMA/LABA (Indacaterol/Glycopyrronium), danach folgte eine 2-wöchige Auswaschphase mit anschliessend 2 Wochen Plazebo oder umgekehrt.

Die LAMA/LABA-Therapie führte zu einer Erhöhung des linksventrikulären enddiastolischen Volumens um 10 Prozent des Schlagvolumens.

Laut Stolz ist das die erste Studie, die einen Effekt von LAMA/LABA bei COPD-bedingter Hyperinflation auf die Herzfunktion zeigt. Eine Entblähung erhöhe die Vorlast im linken und rechten Ventrikel und den ventrikulären Füllgrad. Eine Reduktion der Lungenüberblähung führe demnach zu einem erhöhten Schlagvolumen (8). Die Wirksamkeit der dualen Bronchodilatation in Bezug auf die Herzfunktion könnte ein Argument sein, eine Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie vorzuziehen. ▲

Valérie Herzog

Referenzen

1. Sakamoto Y et al.: Development of a nomogram for predicting in-hospital mortality of patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 1605-1611.
2. Suissa S et al.: Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax* 2012; 67: 957-963.
3. GOLD Guidelines 2018. <http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/02/WMS-GOLD-2018-Feb-Final-to-print-v2.pdf>
4. Wedzicha JA et al.: Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374: 2222-2234.
5. Magnussen H et al.: Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014; 371: 1285-1294.
6. Lipson DA et al.: Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *Lancet* 2018; 378: 1671-1680.
7. Stolz D et al.: Intensified therapy with inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists at the onset of upper respiratory tract infection to prevent chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 1136-1146.
8. Hohlfeld JM et al.: Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 368-378.

Quelle: «COPD – whats new?» Jahresversammlung der Schweizerischen Gesellschaft für Pneumologie (SGP), 24./25. Juni 2018, St. Gallen.