

Brimica Genuair® – Acclidiniumbromid + Formoterol Stellenwert der Kombinationstherapie bei symptomatischer COPD

Im Rahmen des diesjährigen ERS International Congress in London diskutierten Experten über unterschiedliche Behandlungsaspekte bei Patienten mit COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease). Neben der Wichtigkeit einer frühen Diagnose, der großen Symptomvariabilität und dem Einfluss von akuten Exazerbationen auf den Krankheitsverlauf standen vor allem zukünftige zielgerichtete Therapien im Fokus der hochkarätig besetzten Veranstaltung.

Redaktion: Katharina Miedzinska, MSc

COPD zählt weltweit zu den häufigsten Erkrankungen und zu den häufigsten Todesursachen der Gegenwart. Die Erkrankung schreitet üblicherweise progressiv fort und zeichnet sich durch einen persistierenden Verlust der Lungenfunktion sowie durch eine progrediente Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität aus. Prof. Dr. Bartolomé Celli, Harvard Medical School Boston: „Der jährliche Prozentsatz an COPD-Todesfällen ist im Verlauf des letzten Jahrzehnts zwar leicht gesunken, nichtsdestotrotz machen vorherrschende Zahlen deutlich, dass COPD ein sehr komplexes Krankheitsbild ist und Patienten von Beginn an eine umfassende und zielgerichtete Therapie benötigen.“

Herausforderung korrekte Diagnose

Viele Patienten leiden, ohne es zu wissen, unter COPD, da sie zu Beginn der Erkrankung eine unauffällige Lungenfunktion aufweisen. „Eine stabile und vertrauensvolle Arzt-Patienten-Beziehung ist wesentlich für den Behandlungserfolg, wichtige Grundvoraussetzung hierfür ist wiederum eine frühe und korrekte Diagnose, die das weitere Krankheitsmanagement vereinfacht“, sagt Prof. Dr. Peter Calverley, University of Liverpool, und präsentiert aktuelle Studiendaten. Diese zeigen einerseits, dass weltweit zwischen 60 und 86 % aller Patienten mit COPD nicht oder zu spät diagnostiziert werden, was die Chancen verringert, die Krankheitslast durch optimales Management inklusive Unterstützung beim Rauchstopp und rechtzeitigen Beginn der Medikation effektiv zu verringern. Andererseits stellen jedoch auch Überdiagnosen mit einer Prävalenz von bis zu 64 % ein großes Problem dar, da diese mit unnötigen, risikobehafteten und teuren

COPD-Behandlungen einhergehen, die Diagnose und Behandlung anderer Erkrankungen erschweren und die Lebensqualität Betroffener verringern¹.

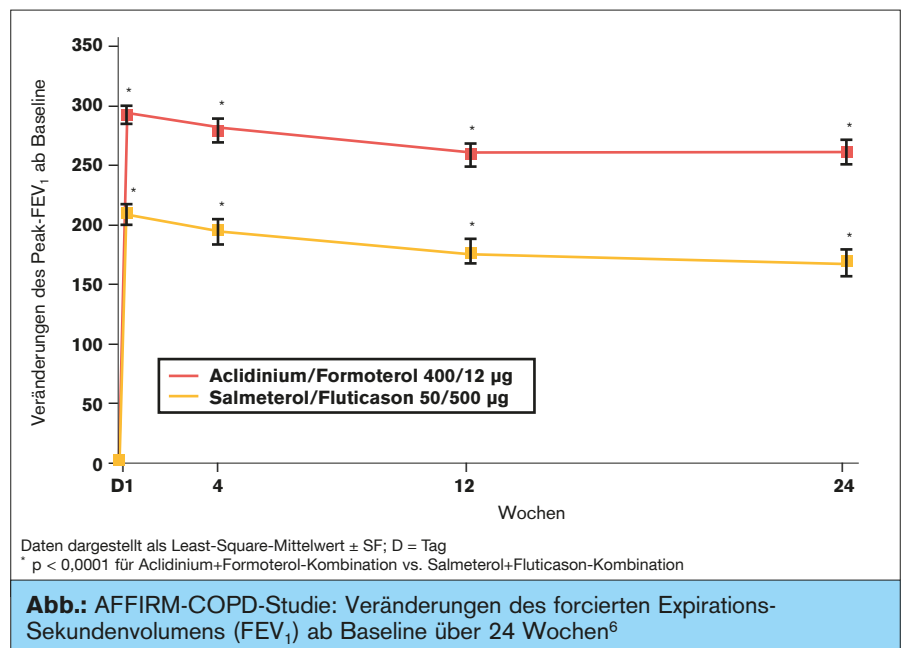
Große Symptomvariabilität

„Hinsichtlich der klinischen Präsentation, des Behandlungsansprechens und der Krankheitsprogression handelt es sich bei COPD um eine besonders heterogene Erkrankung, deren Symptome auch in der stabilen Phase im Tagesverlauf bei einem Großteil der Patienten variieren und dabei alltägliche Aktivitäten unterschiedlich stark beeinträchtigen“, erklärt Dr. Alvar Agusti, Hospital Clínic de Barcelona. So zeigen die Ergebnisse einer europaweiten

Querschnittsuntersuchung, dass 62,7 % aller symptomatischen Patienten (n = 2.258) von einer täglichen und/oder wöchentlichen Symptomvariabilität berichten, wobei sich die Symptome vor allem morgens am stärksten bemerkbar machen, und dass mehr als die Hälfte aller Befragten unter Medikation (n = 2.333) diese nicht anpasst, sobald sich die Symptome verschlimmern².

Physische Aktivität

Hinsichtlich des individuellen COPD-Managements und der Reduzierung der Krankheitslast nimmt unter anderem die physische Aktivität einen sehr wichtigen Stellenwert ein, wie auch Prof. Dr. Claus Vogelmeier, Philipps-Universität Marburg, erklärt: „Physisch aktive COPD-



Patienten haben eine bessere Lebensqualität und eine bessere Prognose, hingegen geht ein geringes physisches Aktivitätsniveau mit einer Verschlechterung der Symptome und einer schlechteren Lungenfunktion einher.“ Der positive Einfluss von physischer Aktivität auf den Krankheitsverlauf wird in zahlreichen Studien bestätigt, so auch in einer prospektiven Kohortenstudie mit 170 Patienten mit stabiler COPD, bei welchen unterschiedliche Parameter, darunter die Lungenfunktion, das physische Aktivitätslevel (PAL), die körperliche Leistungsfähigkeit und der Herz-Kreislauf-Zustand, untersucht wurden. Die Gesamtmortalität betrug 15,4 %. Nach einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 48 Monaten konnte nach Anpassung gezeigt werden, dass das Mortalitätsrisiko mit jedem 0,14-PAL-Anstieg sinkt (HR 0,46; 95%-KI 0,33–0,64; $p < 0,001$). Im Vergleich mit etablierten prädiktiven Faktoren ist PAL der stärkste Prädiktor für das 4-Jahres-Überleben³.

LAMA/LABA-Kombination mit zweimal täglicher Gabe

Für die COPD-Therapie stehen mehrere Maßnahmen, darunter präventive und medikamentöse Maßnahmen, Schulung, Physiotherapie und körperliches Training, zur Verfügung. Bronchodilatoren sind seit jeher die Basistherapie für symptomatische COPD-Patienten und bewirken durch die Reduktion des Bronchialmuskeltonus und folglich des Atemwegswiderstandes sowie durch eine Reduktion der Lungenüberblähung eine Linderung der Symptome.

Die beiden effektivsten Wirkstoffklassen zur Therapie der COPD sind langwirksame Anticholinergika (LAMA) und langwirksame Beta-Agonisten (LABA). Die zweimal tägliche Gabe einer Kombination von Acclidiniumbromid (Anticholinergikum) mit Formoterolfumarat-Dihydrat (β_2 -Sympathomimetikum) hat sich hinsichtlich der Verbesserung der Lungenfunktion und der Symptomlinderung als besonders wirkungsvoll erwiesen, wie mitunter aus den Ergebnissen der ACLIFORM⁴- und der AUGMENT⁵-COPD-Studie, zwei 24-wöchigen, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studien

mit je 1.729 und 1.692 Patienten hervorgeht. In beiden Studien konnte für Patienten unter der Fixkombination (400/12 μg) im Vergleich zu Patienten unter einer Monotherapie mit Acclidinium 400 μg eine signifikante Verbesserung der Einsekundenkapazität (FEV_1) eine Stunde nach Inhalation nachgewiesen werden. Weiters hatte sich die Einsekundenkapazität vor der morgendlichen Dosis (through FEV_1) bei Patienten unter der Fixkombination im Vergleich zu Patienten unter Formoterol (Monotherapie) signifikant verbessert. Die Autoren der Studien kamen zum Schluss, dass die zweimal tägliche Inhalation einer Fixkombination aus Acclidinium und Formoterol 400/12 μg einer Monotherapie hinsichtlich einer schnelleren und länger anhaltenden Bronchodilatation sowie einer Verbesserung der Symptomatik überlegen ist.

Auch der ICS/LABA-Kombination, einer Kombination aus dem lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetikum Salmeterol und dem inhalativen Kortikosteroid (ICS) Fluticason, war die Acclidinium+Formoterol-Kombination hinsichtlich des Zugewinns an Lungenfunktion signifikant überlegen, wie die kürzlich veröffentlichten Ergebnisse der AFFIRM-COPD-(Acclidinium and Formoterol Findings in Respiratory Medicine COPD-)Studie⁶ belegen.

Im Rahmen der AFFIRM-COPD-Studie, einer 24-wöchigen, doppelblinden, aktiv kontrollierten, Double-Dummy-Studie, mit dem Ziel, die Sicherheit und Wirksamkeit der zweimal täglichen Gabe der Kombination aus Acclidinium und Formoterol mit der Kombination aus Salmeterol und Fluticason bei Patienten mit stabiler COPD zu vergleichen, wurden 933 Patienten im Verhältnis 1 : 1 randomisiert und erhielten entweder zweimal täglich die LAMA+LABA-Kombination aus Acclidinium und Formoterol 400/12 μg oder die ICS+LABA-Kombination aus Salmeterol und Fluticason 50/500 μg . Primärer Endpunkt der Studie war das größte forcierte Expirations-Sekundenvolumen nach 24 Wochen, andere Endpunkte waren unter anderem Verbesserungen im TDI-(Transition Dyspnoe Index-) und SGRQ-(St. George's Respiratory Questionnaire-) Score.

Ergebnisse der AFFIRM-COPD-Studie

Die LAMA/LABA-Kombination erwies sich in Bezug auf den Zugewinn an Lungenfunktion von der ersten Dosis am Tag 1 sowie an allen folgenden intervenierenden Zeitpunkten bis Woche 24 der ICS+LABA-Kombination als signifikant überlegen ($p < 0,0001$). In Woche 24 war der mittlere Zugewinn an Lungenfunktion bei Patienten unter der Acclidinium+Formoterol-Kombination um 93 ml größer als bei Patienten unter der Salmeterol+Fluticason-Kombination (**Abb.**). Hinsichtlich Dyspnoe und der Häufigkeit akuter Exazerbationen gab es zwischen den Kontrollgruppen keine auffälligen Unterschiede. Sowohl bei Patienten unter der LAMA+LABA-Kombination als auch bei Patienten unter der ICS/LABA-Kombination gab es in Woche 24 und bei allen vorangegangenen Messungen klinisch relevante Verbesserungen im mittleren TDI-Gesamtscore. Aus dem Acclidinium/Formoterol-Kontrollarm hatten 74 Patienten (15,8 %) eine HCRU-(healthcare resource utilisation-)definierte Exazerbation oder mehrere Exazerbationen über 24 Wochen, im Salmeterol/Fluticason-Kontrollarm waren es 77 Patienten (16,6 %). Die Kombinationen wurden ähnlich gut toleriert, im Salmeterol/Fluticason-Kontrollarm kam es bei 7,9 %, in der Acclidinium+Formoterol-Gruppe bei 5,6 % der Patienten zu therapiebezogenen unerwünschten Nebenwirkungen, wobei mehr Patienten unter der ICS/LABA-Kombination die Therapie aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen abbrachen. Die Ergebnisse unterstützen die Empfehlungen der GOLD-COPD-Guidelines für die Anwendung einer LAMA+LABA-Kombination bei Patienten mit symptomatischer COPD und zeigen, dass die Acclidinium+Formoterol-Kombination für diese Patienten eine effektive Therapie darstellt. ■

¹ Gershon AS et al., ERJ 2016; 48: 561–564

² Kessler R et al., ERJ 2011; 37: 264–272

³ Waschki B et al., Chest. 2011; 140(2):331–342

⁴ Singh D et al., BMC Pulm Med 2014; 14:178

⁵ D'Urzo AD et al. Respir Res 2014; 15:123

⁶ Vogelmeier C et al., ERJ Express 2016; DOI: 10.1183/13993003.00216-2016