

BLICKPUNKT MEDIZIN

Für den Pneumologen



Personalisierte Behandlung von COPD und Asthma – Stellenwert moderner bronchodilatatorischer und entzündungshemmender Therapiekonzepte

Satellitensymposien im Rahmen des ERS-Kongresses

Amsterdam, 27.–29. September 2015

Personalisierte Behandlung von COPD und Asthma – Stellenwert moderner bronchodilatatorischer und entzündungshemmender Therapie-konzepte

Angesichts der starken Heterogenität von COPD und Asthma bronchiale und der variablen Symptomausprägung wird heute eine personalisierte Therapie bevorzugt. Patienten mit moderater bis schwerer COPD können von einer dualen Bronchodilatation mit der Fixkombination aus Acclidinium und Formoterol profitieren. Bei Asthma sind inhalative Steroide unabhängig vom Schweregrad unverzichtbar.

Das Hauptproblem bei COPD ist die Lungenüberblähung, erinnerte Prof. Dave Singh, Manchester (UK). Eine Verbesserung des Atemflusses durch eine effektive Bronchodilatation sei das Ziel einer jeden COPD-Therapie. Wichtigste Säule seien lang wirksame Bronchodilatoren. Mit einer Kombination von lang wirk-samen Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) und lang wirksamen β 2-Sym-

pathomimetika (LABA) gelinge es am besten, Lungenfunktion, Symptomatik und Exazerbationsraten positiv zu beeinflussen. Diese sei bereits aus pharmakologischer Sicht sinnvoll, da aufgrund der unterschiedlichen Wirkprinzipien syner-gistische Effekte zu erwarten sind.

Dass eine duale Bronchodilatation bes-sere Resultate erzielt als eine Monothe-

rapie verdeutlichte Singh anhand der Daten aus den Zulassungsstudien zu der neuen Fixkombination mit dem LAMA Acclidinium und dem LABA Formoterol (Duaklir® Genuair®). In die beiden Studien ACLIFORM [1] und AUGMENT [2] wurden jeweils rund 1700 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD einbezogen. Sie erhielten über 24 Wochen entweder die Fixkombination Acclidini-umbromid/Formoterol (400/12 μ g, 2 \times tgl.), eine der beiden Einzelsubstanzen oder Placebo. Unter der Kombinations-therapie kam es zu einer schnellen und anhaltenden Verbesserung der Lungen-funktion, gemessen als morgendlicher FEV₁-Wert eine Stunde nach der Inhala-tion sowie des Trough-FEV₁-Werts eine Stunde vor der morgendlichen Inhala-tion. Die Wirkung setze dabei rasch ein; bereits nach 5 Minuten wurde ein signi-

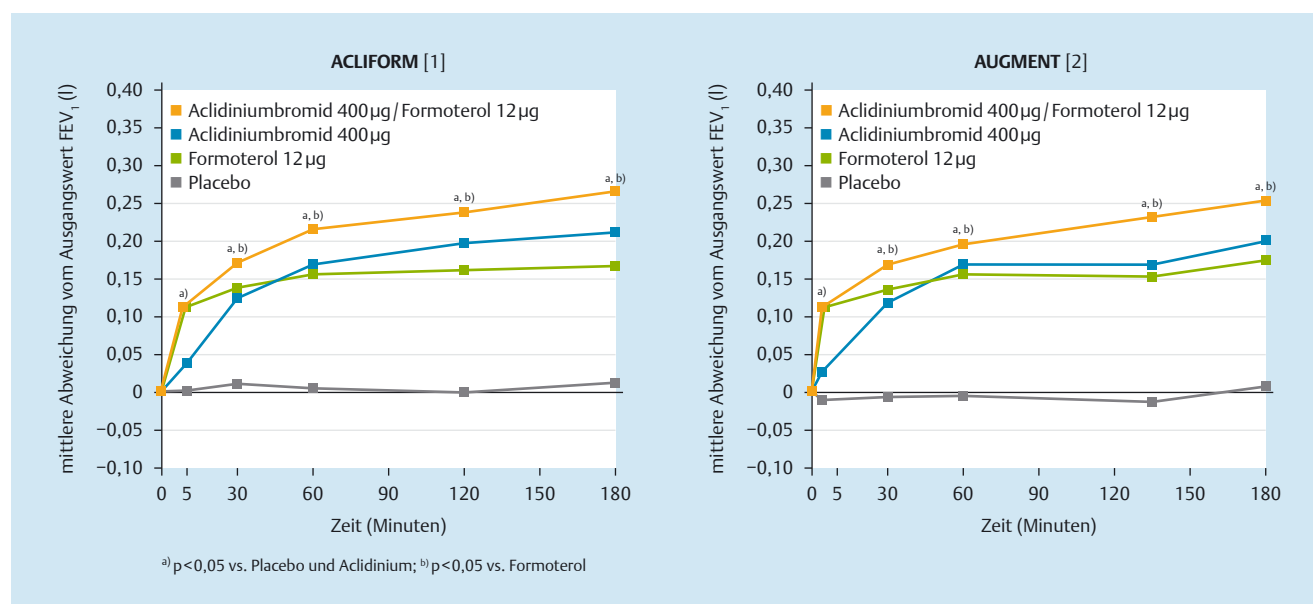


Abb. 1 COPD: schnelle Verbesserung der Lungenfunktion an Tag 1 der Therapie mit der Fixkombination Acclidinium/Formoterol (400/12 μ g 2 \times tgl.); mod. nach [1, 2].

fikanter Anstieg des forcierten expiratorischen Volumens (FEV_1) vs. Placebo dokumentiert (Abb. 1). Aktuelle Post-hoc-Analysen der ACLIFORM- und AUGMENT-Studien ergaben, dass die Verbesserung der Lungenfunktion unter der Therapie mit Acclidinium/Formoterol unabhängig ist vom Schweregrad der Atemwegsobstruktion [3], einer vorausgegangenen ICS-Therapie [4] und vom Alter der Patienten [5]. Die Überlegenheit einer dualen Bronchodilatation hatte sich bereits in der SHINE-Studie mit der Fixkombination Glycopyrronium/Indacaterol (QVA149) gezeigt [6]. Sowohl in der ACLIFORM- und AUGMENT-Studie als auch in der SHINE-Studie stieg das FEV_1 innerhalb der ersten 3 Stunden nach der Inhalation der LAMA/LABA-Fixkombinationen um rund 300 ml im Vergleich zu Placebo [1, 2, 6]. Die bessere Wirksamkeit war mit einem gegenüber den Monosubstanzen vergleichbaren Verträglichkeitsprofil assoziiert.

Weniger COPD-Symptome dank 2× tgl. Applikation

Patienten mit COPD leiden unter einer Vielzahl an Symptomen – selbst dann, wenn sie behandelt werden, so Prof. Marc Miravittles, Barcelona (Spanien). Die Symptome seien mit einer Verschlechterung der Lebensqualität und einer erhöhten Mortalität assoziiert. Ähnlich wie bei Asthma unterliegt die Symptomausprägung erheblichen Schwankungen, wobei es v. a. am frühen Morgen zu einer Symptomverschlechterung kommt [7]. Etwa zwei Drittel der Patienten entwickelt aufgrund nächtlicher Symptome Schlafstörungen [8], die sich wiederum ungünstig auf die Lebensqualität und Mortalität auswirken [9]. Allerdings lasse sich nicht vorhersagen, ob ein Patient eher in der Nacht, am Morgen oder im Verlauf des Tages verstärkt an einer Zunahme der Beschwerden leidet, so Miravittles. Umso wichtiger sei es daher, die Patienten gezielt nach Häufigkeit, Intensität und tageszeitlichem Auftreten von Symptomen zu fragen. Die nächtlichen und morgendlichen Symptome lassen sich mit einem nur 1× tgl. Therapieschema schlecht adressieren. Patienten mit nächtlichen oder morgendlichen Symptomen könnten von der 2× tgl. zu applizierenden Fixkombination Acclidinium/Formoterol

besonders profitieren. Eine Studie mit Acclidinium zeigte, dass sich durch die 2× tgl. Applikation eine über 24 Stunden anhaltende Symptomkontrolle erreichen lässt. Infolge der abendlichen Dosis stieg das FEV_1 erneut an, sodass die Patienten bis zum frühen Morgen weniger Beschwerden hatten als bei 1× tgl. Gabe [10].

Die gepoolten Daten der Studien ACLIFORM- und AUGMENT belegen, dass Acclidiniumbromid/Formoterol 400/12 μ g neben der Lungenfunktion auch die aus Patientensicht relevanten Beschwerden verbessert und bei 2× tgl. Applikation ein über 24 Stunden anhaltendes Symptommanagement ermöglicht [11]. Atemnot, gemessen mit dem TDI (Transition-Dyspnoe-Index)-Score, wurde sowohl im Vergleich zu Placebo als auch zu den beiden entsprechenden Monotherapien signifikant reduziert (jeweils $p < 0,05$). In Bezug auf die Verbesserung der nächtlichen und frühmorgendlichen Symptome und der Reduktion morgendlicher Aktivitätseinschränkungen war die LAMA/LABA-Fixkombination ebenfalls überlegen ($p < 0,05$). Die Häufigkeit moderater bis schwerer COPD-Exazerbationen (Healthcare Resource Utilisation [HCRU]-Definition) sank um 29% gegenüber Placebo ($p < 0,05$) [11].

Im Unterschied zum Asthma bedürfe es bei COPD nicht unbedingt eines ICS, betonte Prof. Claus Vogelmeier, Marburg. Erste Ergebnisse der Phase-III-Studie AFFIRM, einer Head-to-Head-Studie mit Acclidiniumbromid/Formoterol 400/12 μ g vs. Salmeterol/Fluticason 50/500 μ g (jeweils 2× tgl.) bei 933 Patienten mit stabiler, symptomatischer COPD weisen darauf hin, dass die LAMA/LABA- der LABA/ICS-Kombination in Bezug auf die Lungenfunktion überlegen ist. Während der Behandlung mit der LAMA/LABA-Fixkombination verbesserte sich das FEV_1 in Woche 24 (primärer Endpunkt) signifikant um 93 ml im Vergleich zu der LABA/ICS-Kombination ($p < 0,001$) [12]. Laut Vogelmeier sollten LABA/ICS-Kombinationen Patienten mit häufigen COPD-Exazerbationen vorbehalten bleiben.

Neue Technologie optimiert die Inhalationstherapie

Um das Management der COPD weiter zu optimieren, ist die Entwicklung innovativer Technologien erforderlich, die eine zuverlässige und reproduzierbare Freisetzung neuer potenter Wirkstoffkombinationen in konstanter Dosis ermöglichen, berichtete Prof. Klaus Rabe, Grosshansdorf. Ein vielversprechender Ansatz, so Rabe, sei die

Weniger Exazerbationen mit Budesonid/Formoterol-SMART*

Als Alternative zu der konventionellen Therapie bestehend aus einer Erhaltungstherapie mit ICS/LABA und einer Bedarfstherapie mit SABA empfehlen die GINA-Leitlinien ausdrücklich die SMART (Single Maintenance and Reliever Therapy)-Strategie [14]. SMART erleichtere das Therapiemanagement und verbessere die Compliance, hob Panettieri hervor. Wenn eine ICS/LABA-Fixkombination wie Budesonid/Formoterol in einem Inhalator zur Erhaltung- und Bedarfstherapie verwendet würde, sei sichergestellt, dass der Patient bei einer Symptomverschlechterung zusätzlich zum Bronchodilatator auch sein Steroid appliziere. In einer randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie erwies sich die SMART-Strategie mit Budesonid/Formoterol (Symbicort®) gegenüber einer Erhaltungstherapie mit Budesonid/Formoterol plus zusätzlicher Gabe von Terbutalin als SABA bei Bedarf sowie gegenüber einer Therapie mit Budesonid plus Terbutalin als überlegen (Abb. 2). Das SMART-Regime verlängerte die Zeit bis zum Auftreten der 1., 2. und 3. Exazerbation ($p < 0,001$), reduzierte das Risiko für schwere Episoden und verbesserte sowohl die Symptome als auch die Lungenfunktion im Vergleich zu den beiden festen Dosisregimen [16]. Der Nutzen von Budesonid/Formoterol als SMART-Konzept wird durch die Ergebnisse einer Cochrane-Metaanalyse von 4 klinischen Studien mit insgesamt 9130 Asthma-Patienten (> 12 Jahren) bestätigt [17]. Die Inzidenz von Asthmaanfällen sank in der SMART-Gruppe um 28% im Vergleich zu einer konventionellen Erhaltung- und Bedarfstherapie (Odds Ratio [OR] 0,72; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,57–0,90; $p = 0,66$). Die Zahl der schweren Exazerbationen, die eine orale hoch dosierte Steroidbehandlung erfordern, nahm unter SMART um 25% im Vergleich zur Standardtherapie ab (OR 0,75; 95%-KI 0,65–0,87; $p = 0,82$) [17].

* Nur im Rahmen der Asthma-Erhaltungstherapie auch bei Bedarf anwendbar. Die Zulassung von Symbicort® Erhaltung- und Bedarfstherapie bei Asthma bezieht sich nur auf Erwachsene (ab 18 Jahre) für Symbicort® Turbohaler® 80/4,5 μ g und 160/4,5 μ g. Für Kinder und Jugendliche liegt keine Zulassung vor.

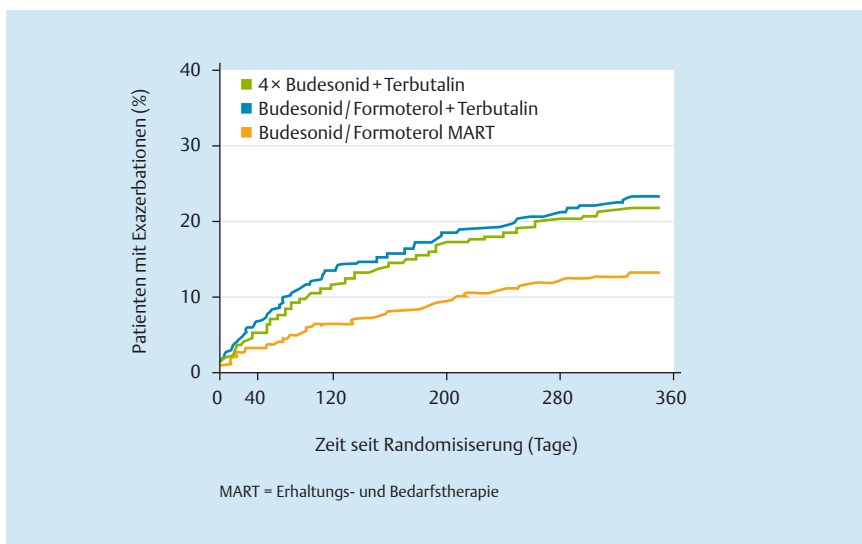


Abb. 2 Die Asthmatherapie nach dem SMART-Konzept mit Budesonid/Formoterol als Erhaltungs- und Bedarfsmedikation verringert die Exazerbationsrate; mod. nach [16].

von Pearl Therapeutics entwickelte Ko-Suspensionstechnologie. Hierbei werden die Poren von homogenen, porösen Trägerpartikeln mit mikronisierten Wirkstoffen beladen. Aber auch für 3er-Kombinationen und andere Wirkstoffe, wie z.B. Antikörpermoleküle, lässt sich die Ko-Suspensionstechnologie nutzen.

ICS: unverzichtbarer Baustein der Asthmatherapie

Das primäre Ziel der Asthma-Therapie ist die vollständige Asthmakontrolle und die Vorbeugung von Exazerbationen. Gemäß den Global Initiative for Asthma (GINA)-Empfehlungen richtet sich die Therapiestrategie nach dem Schweregrad [14].

Trotz effektiver Therapiemöglichkeiten werde das Therapieziel in der Praxis nach wie vor zu selten erreicht, bemängelte Prof. Reynold Panettieri, Philadelphia (USA). Etwa jeder 2. Patient habe ein nicht kontrolliertes Asthma. Die Gründe für die unzureichende Asthmakontrolle seien vielfältig: Patienten neigen dazu, die Krankheitskontrolle zu überschätzen und ihre Therapie zu vernachlässigen. Die notwendige ICS-Therapie kommt laut Panettieri zu selten zum Einsatz. Im Praxisalltag zeige sich häufig, dass die Patienten anstatt der verordneten ICS v.a. kurz wirksame Bronchodilatoren (SABA) verwenden. Wegen der fehlenden ICS-Komponente bleibe die

Entzündung unbehandelt, das Risiko für Exazerbationen steige. Ein effektiver Therapieansatz zur Verbesserung der Adhärenz in Bezug auf die erforderliche ICS-Gabe stelle das SMART-Konzept dar (s. Kasten).

„ICS sind der Grundpfeiler des Asthma-Managements“, unterstrich Prof. Paul M. O’Byrne, Hamilton (Kanada). Sie führten zu einer Verbesserung der Symptomatik und der Lungenfunktion und schützten vor Exazerbationen. Bei Patienten mit mildem Asthma (GINA Stufe 2) beginnt man die Therapie mit einer niedrigen bis mittelhohen Dosis eines ICS [14]. Wie die Daten der START-Studie mit Budesonid zeigen, ist die regelmäßige Applikation von ICS bei mildem Asthma im Langzeitverlauf mit einem besseren Erhalt der Lungenfunktion assoziiert [15].

Ab Stufe 3, also bei Patienten mit moderatem bis schweren Asthma, kommen ICS/LABA-Kombinationstherapien zum Einsatz. Für Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma reichen die verfügbaren Behandlungsoptionen nicht aus, so Prof. Andrew Menzies-Gow, London (UK). Ein gegen den Interleukin-5-Rezeptor-alpha gerichteter humaner monoklonaler Antikörper für Patienten mit schwerem, nicht ausreichend kontrolliertem eosinophilem Asthma ist derzeit in der bereits fortgeschrittenen Phase der klinischen Entwicklung.

Literatur

- 1 Singh D et al. BMC Pulm Med 2014; 14: 178
- 2 D’Urzo AD et al. Respir Res 2014; 15: 123
- 3 D’Urzo AD et al. Presented at ATS, Denver/USA, 15.–20.05.2015; Poster P53
- 4 Bateman E et al. Presented at ATS, Denver/USA, 15.–20. Mai 2015; Poster P552
- 5 Mroz R et al. Presented at ATS, Denver/USA, 15.–20.05.2015; P550
- 6 Bateman E et al. Eur Respir J 2013; 42: 1484–1494
- 7 Kessler R et al. Eur Respir J 2011; 37: 264–272
- 8 Price D et al. Int J COPD 2013; 8: 595–603
- 9 Omachi TA et al. Sleep Med 2012; 13: 476–483
- 10 Beier J et al. COPD 2013; 10: 511–522
- 11 Bateman E et al. Resp Res 2015; 16: 92
- 12 Vogelmeier C et al. Presented at ATS, Denver/USA, 15.–20.05.2015; A3974
- 13 Rabe K et al. Presented at ERS, Amsterdam, 26.–30.09.2015; Poster PA4363
- 14 GINA Guidelines, Update 2015 (http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Pocket_2015.pdf)
- 15 O’Byrne PM et al. Am J Respir Crit Care Med 2009; 179: 19–24
- 16 O’Byrne P et al. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 129–136
- 17 Kew KM et al. Cochrane Database Syst Rev 2013 Dec 16; 12:CD009019

Impressum

Blickpunkt Medizin zur Zeitschrift Pneumologie, 69. Jahrgang, Heft 11, November 2015

Der Blickpunkt Medizin erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeber der Zeitschrift Pneumologie.

Berichterstattung: Abdol A. Ameri, Weidenstetten
Redaktion: Dr. Isabelle Berndt, Stuttgart

Titelbild: Fotolia – Shahid A Khan
Eine Sonderpublikation unterstützt von AstraZeneca GmbH, Wedel.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

© 2015 Georg Thieme Verlag KG, 70469 Stuttgart