

London, ERS-Kongress 2016

Die Pneumologie boomt, neue Therapien erweitern die Optionen



Auch in der Lungenheilkunde findet der grösste und bedeutendste Kongress nunmehr in Europa und nicht mehr in den USA statt: Anfang September trafen sich etwa 20000 Lungenfachärzte in London, um die neuesten Entwicklungen bei Lungentumoren, infektiösen, obstruktiven oder anderen Lungenerkrankungen zu diskutieren. Neben Forschung und Fortbildung wurde eine Vielzahl von klinischen Studien mit praktischen Implikationen publiziert, insbesondere bei Asthma bronchiale und COPD.

Gleich drei positive Phase-3-Studien

Fixe Dreifachkombination gegen schwere COPD

Die inhalative Dreifachfixkombination aus einem einzigen Inhaler wird bald kommen: Beim ERS-Kongress 2016 wurden drei Phase-3-Studien vorgestellt, bei denen sich eine solche Kombination der dualen ICS/LABA-Kombination oder eine LAMA-Monotherapie mit Tiotropium als überlegen zeigte.

Es ist zweifellos ein grosser technischer Fortschritt, verschiedene, in ihrer Wirkdauer und Partikelgrösse abgestimmte Medikamente in einen einzigen Inhaler zu verpacken und dabei zu garantieren, dass alle drei Medikamente zuverlässig in konstanter Dosis freigesetzt werden. Dies ist seit einiger Zeit für zwei inhalative Atemwegstherapeutika gelungen, Kombinationen aus ICS/LABA oder LABA/LAMA sind heute Standardmedikamente bei Asthma und COPD. Nun haben die ersten Firmen Ergebnisse von Phase 3-Studien mit fixen inhalativen Dreifachkombinationen vorgestellt: zwei testeten eine Kombination der Firma Chiesi, die dritte eine Kombination der Firma GSK. Alle drei trafen ihren primären Endpunkt, was angesichts des durchgeführten Vergleiches nicht wirklich überraschte. Für viele Patienten mit schwerer Erkrankung mag das Verfügbarwerden starker Kombinationspräparate eine zusätzliche Option bedeuten. Nicht wenige Experten weisen jedoch auf das Risiko einer Übertherapie hin. Schon heute werden zu viele Patienten mit COPD in freien oder fixen Kombinationen mit inhalativen Steroiden behandelt, obgleich laut Leitlinie und Studienevidenz keine Indikation für ein ICS vorliegt. Inhalative Steroide sind bei COPD dann indiziert, wenn es zu häufigen Exazerbationen kommt. Wenn die Therapie noch einfacher wird und ein ICS zwangsläufig an Bord ist, mag die nicht ganz Nebenwirkungs-freie Übertherapie von COPD-Patienten noch zunehmen.

Die TRILOGY-Studie

In den Phase-3-Studien TRILOGY und TRINITY wurde eine fixe Dreifachkombination mit den Wirkkomponenten Beclomethason-Dipropionat (100 µg), Formoterol-Fumarat (6 µg) und Glycopyrronium-Bromid (12 µg) getestet. Diese Kombination (BDP/FF/GB) wurde in der TRILOGY-Studie bei 1368 Patienten mit schwerer COPD (FEV1 36%, durchschnittlich 1,2 Exazerbationen im Vorjahr) doppelblind mit der dualen ICS/LABA-Kombination Beclometha-

son-Dipropionat (100 µg), Formoterol-Fumarat (6 µg) verglichen. Beide Kombinationen wurden zweimal täglich dosiert. Nach 26 Wochen wurden alle drei Endpunkte der Vergleichsstudie erreicht: Die Dreifachkombination besserte gegenüber der Zweifachkombination die Trough-FEV1 um im Durchschnitt 81 ml sowie die FEV1 zwei Stunden nach der Applikation um 117 ml. Auch die Beschwerdesymptomatik besserte sich signifikant mehr um 1,71 vs. 1,5 TDI-Punkte. Das relative Risiko für schwere oder mittelschwere Exazerbationen wurde um 23% reduziert (0,41% vs. 0,53% pro Jahr).

Die TRINITY-Studie

Die TRINITY-Studie verglich die Dreifachkombination BD/FF/GB mit Tiotropium bei 2580 COPD-Patienten und fand ebenfalls einen kleinen, aber signifikanten Vorteil für die Kombination bei den Endpunkten «jährliche Exazerbationsrate» und Trough-FEV1.

Neue Daten aus der WISDOM-Studie

Bis diese Ergebnisse vorliegen, kann man für die Therapieentscheidung auf die Ergebnisse der WISDOM-Studie zurückgreifen. WISDOM (H Magnussen, et al., N Engl J Med 2014; 371: 1285-94) hatte bei knapp 2500 Patienten mit schwerer COPD und wenigstens einer Exazerbation im Vorjahr untersucht, ob die bei diesen Patienten durchgeführte Triple-Therapie aus ICS/LABA/LAMA ohne negative Folgen um das inhalative Steroid reduziert werden kann. Dazu wurde in einem Studienarm das ICS langsam abgesetzt. Die primären Ergebnisse zeigten, dass sich das Exazerbationsrisiko durch das Absetzen des ICS nicht erhöhte. Allerdings beschleunigte sich der FEV1-Abfall nach dem Entzug ein wenig.

Beim ERS-Kongress 2016 wurde nun eine post-hoc-Analyse vorgestellt mit besonderem Augenmerk auf COPD-Patienten, die besonders schlecht dran waren und entweder mehr als 2 Exazerbationen im Vorjahr erlitten hatten oder aber hohe Eosinophilen-Zahlen im Blut (> 300/µl, > 400/µl) aufwiesen.

Es zeigte sich, dass Patienten mit beiden Risikomarkern ihr inhalatives Steroid besser nicht absetzen. Denn ohne ICS stiegen Exazerbationsrate und Lungenfunktionsverlust deutlich an. COPD-Patienten mit mehr als zwei Exazerbationen und/oder Eosinophilen-Zahlen über 400/µl sollten derzeit nicht auf das Steroid verzichten.

Fluticasonfuroat/Vilanterol-Kombi punktet bei COPD in Salford Lung Study

In einer grossen, unter den Bedingungen der in England üblichen Hausarztmedizin durchgeführten randomisierten Praxisstudie hatten COPD-Patienten einen Vorteil bezüglich ihres Exazerbationsrisikos, wenn sie anstelle ihrer üblichen Medikation die Fixkombination Fluticasonfuroat/Vilanterol (RELVAR®) einnahmen. Dies ist das Ergebnis der Salford Lung Study, die beim ERS-Congress 2016 vorgestellt und zeitgleich im New England Journal of Medicine publiziert wurde.

Salford ist ein Vorort von Manchester, in dem sämtliche Gesundheitsinstitutionen digital vernetzt sind und jeder Patient entsprechend lückenlos dokumentiert wird. In dieser Region führte die Firma GSK eine Studie unter Beteiligung von 75 Hausarztpraxen und 2799 COPD-Patienten durch. Über ein Jahr wurde getestet, ob die ICS/LABA-Fixkombination Fluticasonfuroat/Vilanterol (100/25 µg) besser vor mittelschweren bis schweren COPD-Exazerbationen schützt als die bisher bestehende COPD-Therapie.

Das Patientenkollektiv wies zwei Besonderheiten auf, die als ungewöhnlich gelten dürften: Zum einen wiesen alle Patienten im Schnitt 2 Exazerbationen im Vorjahr auf, obgleich die Lungenfunktion noch relativ gut war. Zum anderen wurde das Patientenkollektiv vor der Randomisierung zu 88% mit ICS behandelt, 54% bekamen sogar eine ICS/LABA/LAMA-Dreifachbehandlung.

Es zeigte sich, dass die einmal tägliche Anwendung von Fluticasonfuroat/Vilanterol aus dem ELLIPTA®-Device das relative Exazerbationsrisiko gegenüber der fortgesetzten individuellen Behandlung des jeweiligen Hausarztes um 8,4% (1,74 vs. 1,90 Exazerbationen pro Jahr) reduzierte.

Der Unterschied in diesem primären Endpunkt war signifikant. Keine Unterschiede zeigten sich bei sekundären Endpunkten, wie die Inanspruchnahme von hausärztlicher oder fachärztlicher Betreuung, der Zeit bis zur ersten Exazerbation oder den Nebenwirkungen.

Feuchtigkeit, Schimmel und frühe Antibiotika-Therapie erhöhen Allergie- und Asthma-Risiko

Kinder, die früh im Leben Feuchtigkeit und Schimmel ausgesetzt sind, haben ein erhöhtes Risiko, später an Asthma zu erkranken oder andere respiratorische Symptome zu entwickeln. Dies folgt aus zwei Studien, die beim ERS-Kongress 2016 präsentiert wurden.

Eine Europa-weite Studie hatte den Zusammenhang bei 15 000 Kindern untersucht. Eine entsprechende Exposition im ersten Lebensjahr erhöhte das Risiko um 14%, längere Exposition um 24%.

Die zweite Studie stammt aus Norwegen. Dort wurden Daten von 50 000 erwachsenen Patienten ausgewertet. Das Resultat war das gleiche, nur die Assoziation mit 50% sogar noch etwas deutlicher. 10% der Teilnehmer wiesen eine Exposition im Rahmen ihrer beruflichen Tätigkeit aus. In diesen Fällen war die Korrelation noch eindeutiger.

Eine weitere Analyse von 44 Studien aus den Niederlanden mit nicht weniger als 394 000 Teilnehmern ging der Frage nach, welchen Einfluss eine frühe Antibiotika-Behandlung im Leben für das spätere Heuschnupfen- und Ekzem-Risiko hat. Berücksichtigung fanden nur Studien, die sich Antibiotika-Behandlungen in den ersten beiden Lebensjahren angesehen hatten. Eine Antibiotika-Behandlung in den ersten beiden Lebensjahren erhöhte das Risiko für Ekzem-Erkrankungen um 15–41% und dasjenige für Heuschnupfen um 14–56%. Die Assoziation wurde stärker, wenn mehrfach antibiotisch behandelt wurde

Ganzheitlicher Ansatz bessert Belastbarkeit von COPD-Patienten

Mit einem ganzheitlichen Ansatz, der auf Verhaltensänderung, körperliches Training und starke Bronchodilatation setzt, kann die körperliche Belastbarkeit von COPD-Patienten signifikant verbessert werden. Dies zeigen erste Daten der PHYSACTO-Studie, die beim ERS-Kongress 2016 präsentiert wurden.

Die PHYSACTO-Studie untersuchte bei Patienten mit moderater bis schwerer COPD die Auswirkungen einer achtwöchigen Therapie mit der dualen bronchodilatatorischen Fixkombination Tiotropium/Olodaterol (Spiolto® Respimat®) allein oder in Kombination mit regelmässigem körperlichen Training auf die körperliche Belastbarkeit. Diese wurde im Endurance Shuttle-Walk-Test quantifiziert, einer Untersuchung, die bestimmt, wie lange ein Patient gehen kann, ohne eine Pause einzulegen. Die Vergleichsgruppe erhielt Placebo und trainierte nicht. Gemeinsam war beiden Patientengruppen jedoch, dass alle an einem Selbstmanagement-Programm zur Verhaltensänderung teilnahmen.

Die Therapie mit dem dualen Bronchodilatator verbesserte die beschwerdefreie Gehstrecke um 29% von 244 auf 315 Sekunden. In Kombination mit Training war der Effekt deutlich ausgeprägter, die Gehstrecke verlängerte sich um 46% von 244 Sekunden auf 356 Sekunden. Auch die Atemnot reduzierte sich bei der körperlichen Aktivität, wenn der Patient die Bronchodilatoren einnahm.

▼ WFR

Quellen: International Congress 2016 der European Respiratory Society ERS, London, 3.-7. September 2016

Quelle: The ERS (European Quelle: The ERS (European Respiratory Society) International Congress 2016, London, 04.-07. September 2016