

Indacaterol bei COPD: das erste ultralang wirkende Sympathomimetikum

Wittlich W

ZUSAMMENFASSUNG

Neben dem Muskarin-Antagonisten Tiotropium gehören die lang wirkenden β_2 -Sympathomimetika wie Salmeterol und Formoterol zur Standard-Erhaltungstherapie bei Patienten mit COPD. Seit geraumer Zeit steht die Forderung nach länger wirksamen β_2 -Sympathomimetika mit einmal täglicher Anwendung auf der Wunschliste der Pharmakotherapie, um eine Compliance-starke Alternative zu Tiotropium zu haben, aber ohne anticholinerge Nebenwirkungen. Mit Indacaterol wurde jetzt das erste β_2 -Sympathomimetikum mit 24-Stunden-Wirkung eingeführt, das im Vergleich mit Salmeterol und Formoterol nur einmal täglich inhaliert werden muss. Eine deutliche bronchodilatatorische Wirkung setzt bereits nach 5 Minuten ein. Indacaterol ist mit diesen Eigenschaften für die First-line-Erhaltungstherapie von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD geeignet. Mehrere klinische Studien belegen, dass die lange Wirkdauer von 24 Stunden nicht nur zu einem evidenten Compliance-Vorteil führt, sondern dass sich die stabilere und länger anhaltende Bronchodilatation auch positiv auf Klinik und Lebensqualität der Patienten auswirkt.

WIRKSAMKEIT

Sechs große Phase-III-Studien belegen die Wirksamkeit, Sicherheit und den erheblichen klinischen Nutzen von Indacaterol bei COPD. In allen sechs Studien (INLIGHT-1, INLIGHT-2, INHANCE, INVOLVE, INSIST, INTIME) steigerten 150 μg und 300 μg Indacaterol konsistent die Einsekundenkapazität (FEV_1) mit klinischer Signifikanz im Vergleich zu Placebo ($p < 0,001$). Indacaterol besserte das FEV_1 stärker als die kürzer wirkenden β_2 -Sympathomimetika Salmeterol und Formoterol ($p < 0,001$), die zweimal täglich angewendet werden müssen. Auch gegenüber Tiotropium war das FEV_1 unter Indacaterol bereits 5 Minuten nach Inhalation signifikant höher ($p < 0,001$). Die besseren spirometrischen Befunde hatten direkte klinische Konsequenzen: Bei Indacaterol-Patienten besserte sich der Gesundheitszustand (SGRQ*) stärker als mit Salmeterol. Die Dyspnoe war unter Indacaterol signifikant geringer ausgeprägt im Vergleich zu Formoterol und Salmeterol.

SICHERHEIT

In allen sechs Phase-III-Studien war die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse mit Placebo vergleichbar. Hervorzuheben ist, dass Indacaterol keine signifikanten Nebenwirkungen auf das kardiovaskuläre System zeigte.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Indacaterol, der nur einmal täglich zu applizierende Bronchodilatator aus der Substanzklasse der β_2 -Sympathomimetika, stellt eine wichtige Compliance-fördernde Erweiterung des therapeutischen Arsenal bei COPD dar – auch als Alternative zu Tiotropium, bei dem Einschränkungen wegen anticholinergischer Nebenwirkungen berücksichtigt werden müssen. Die Ergebnisse der klinischen Studien sprechen insgesamt für eine bessere Wirksamkeit im Vergleich zu den bisher üblichen, zweimal täglich zu applizierenden COPD-Therapien.

Schlüsselwörter: chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) · β_2 -Sympathomimetika · Indacaterol

* St. George's Respiratory Questionnaire

EINLEITUNG

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine weit verbreitete, chronisch progressive Erkrankung. Weltweit sind schätzungsweise 10 % der über 40 Jahre alten Personen betroffen.¹ Die COPD schränkt nicht nur die Lebensqualität stark ein, sondern ist auch mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.²

Seit der Markteinführung der ersten β_2 -Sympathomimetika werden diese Wirkstoffe zur Behandlung der COPD eingesetzt. Die ältesten verfügbaren Vertreter dieser Substanzklasse (z. B. Salbutamol, Terbutalin) wirken jedoch nur relativ kurz. Die kurze Wirkdauer hat nicht nur eine für den Patienten unbequeme und die Compliance abträgliche mehrmals tägliche Inhalation zur Folge, sondern ermöglicht auch keine optimale und stabile Verbesserung der Lungenfunktion. Heute werden kurz wirksame β_2 -Sympathomimetika vor allem für Notfälle, z. B. bei akuten Bronchospasmen, empfohlen.

Inzwischen erfolgt die Dauertherapie der stabilen COPD in der Regel mit länger wirkenden β_2 -Sympathomimetika wie Formoterol und Salmeterol. Die Wirkung dieser Substanzen hält etwa 12 Stunden an, sodass zweimal tägliche Inhalationen erforderlich sind. Die länger wirkenden β_2 -Sympathomimetika verbessern Lungenfunktion, COPD-Symptome, wie z. B. Dyspnoe, und Lebensqualität signifikant im Vergleich zu Placebo. Außerdem sprechen verschiedene Beobachtungen dafür, dass die längere Wirkdauer im Vergleich zu den kurz wirkenden β_2 -Sympathomimetika nicht nur zu einer besseren Lungenfunktion führt, sondern auch Atemsymptomatik, Belastbarkeit und Lebensqualität positiv beeinflusst. Es wird deshalb seit geraumer Zeit vermutet, dass noch länger wirkende β_2 -Sympathomimetika, die nur einmal täglich inhaliert werden müssen, zu noch stärkerer Symptomkontrolle und noch besserer Lebensqualität führen könnten.

Mit Tiotropium, einem einmal täglich applizierbaren bronchodilatatorisch wirkenden Anticholinergikum (Muskarinantagonisten), wurde bereits demonstriert, dass COPD-Patienten von einer lang anhaltenden, stabilen Bronchodilatation profitieren.³ Da die Behandlung mit Muskarinantagonisten aber wegen anticholinergischer Nebenwirkungen wie z. B. Mundtrockenheit nicht von allen Patienten toleriert wird, und weil eine größere Flexibilität in der COPD-Behandlung wünschenswert ist, bestand für die Pharmakotherapie ein großes Interesse an der Entwicklung eines einmal täglich zu applizierenden β_2 -Sympathomimetikums mit 24-stündiger Wirkdauer, auch als Alternative zu Tiotropium. Dabei war das Ziel, dass die längere Wirkdauer zusätzlich mit einem klinischen Benefit für COPD-Patienten im Vergleich zu den zweimal täglich zu applizierenden β_2 -Sympathomimetika assoziiert ist. Seit einem Jahr ist mit Indacaterol das erste β_2 -Sympathomimetikum mit ultralanger 24-stündiger Wirkdauer für die „bronchialerweiternde Erhaltungstherapie der Atemwegsobstruktion bei Erwachsenen mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung

(COPD)“ zugelassen worden. Dieser Review präsentiert die pharmakologischen und klinischen Daten zu Indacaterol und diskutiert, welche Bedeutung die Substanz für die moderne COPD-Therapie hat, was für Wirksamkeits- und Compliance-Vorteile zu erwarten sind und wie sicher die lang anhaltende Bronchodilatation bei Dauertherapie mit Indacaterol ist.

1. Pharmakologie

Pharmakodynamik

Indacaterol ist ein spezifischer β_2 -Rezeptoragonist, der auf β_2 -Rezeptoren mindestens 20-mal stärker wirkt als auf β_1 -Rezeptoren oder β_3 -Rezeptoren.

- Indacaterol stimuliert die intrazelluläre Adenylzyklase, die die Umwandlung von Adenosintriphosphat (ATP) in zyklisches 3',5'-Adenosinmonophosphat (AMP) katalysiert.⁴ Dadurch steigt die Konzentration von zyklischem Adenosinmonophosphat, was zu einer Entspannung der glatten Bronchialmuskulatur und konsekutiver Bronchodilatation führt.
- Die verbesserte Lungenfunktion bestätigen pharmakodynamische Untersuchungen. Bereits 5 Minuten nach der Inhalation von 150 μg oder 300 μg Indacaterol stieg die Einsekundenkapazität (FEV_1) um 110 ml bis 160 ml im Vergleich zum Ausgangswert.⁵

Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik von Indacaterol wurde sowohl bei gesunden Probanden als auch bei COPD-Patienten untersucht.⁶

- Die Plasma-Spitzenkonzentration wird etwa 15 Minuten nach der Inhalation erreicht.
- Die systemische Indacaterol-Exposition steigt bei Dosen von 150 μg bis 600 μg proportional zur Dosis an.
- Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 45 %.
- Bei wiederholter einmal täglicher Indacaterol-Verabreichung wird das Fließgleichgewicht nach etwa 12–14 Tagen erreicht. Die Fläche unter der Kurve (AUC) ist am Tag 14 etwa dreimal größer als am Tag 1.
- Mehr als die Hälfte des systemisch aufgenommenen Indacaterol wird unverändert über die Fäces ausgeschieden.

Applikation

Die Applikation von Indacaterol erfolgt mit einem speziellen Inhalationsgerät (Onbrez[®] Breezhaler[®]-Inhalator). Nach Einlegen der Indacaterol-Kapsel in das Kapselfach und Schließen des Inhalators wird die Kapsel durch Zusammenpressen zweier Knöpfe perforiert und der Wirkstoff freigesetzt. Danach ist das Gerät zur Anwendung bereit. Der Breezhaler[®] ermöglicht die genaue und zuverlässige Dosierung von Indacaterol.

2. Klinik

Die klinischen Studien belegen die 24-Stunden-Effektivität und die Sicherheit von Indacaterol. 150 μg einmal täglich erwiesen

sich als wirksame Dosierung, eine Steigerung auf 300 µg kann den Effekt, insbesondere auf die Dyspnoe weiter verstärken.

Schneller Wirkbeginn

Den schnellen Wirkbeginn von Indacaterol demonstrierte eine Vergleichsstudie mit Salbutamol, Salmeterol/Fluticason und Placebo bei 89 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD.⁵ Bereits 5 Minuten nach der Inhalation war mit beiden untersuchten Indacaterol-Dosen (150 µg und 300 µg) das FEV₁ signifikant und klinisch relevant höher als mit Placebo (plus 100 ml bzw. 120 ml) und Salmeterol/Fluticason (plus 50 ml bzw. plus 70 ml). Beide Indacaterol-Dosen waren Placebo an allen Untersuchungszeitpunkten signifikant überlegen. Auch im Vergleich zu Salbutamol wurde mit beiden Indacaterol-Dosen nach 5 Minuten ein numerisch höheres FEV₁ dokumentiert.

Große therapeutische Breite

Für die große therapeutische Breite von Indacaterol sprechen die Ergebnisse einer Dosisescalierungstudie (Einmalinhalation, bis zu 3000 µg).⁷ Trotz der hohen Dosis wurden bei den 16 untersuchten COPD-Patienten nur minimale systemische Effekte, insbesondere keine EKG-Anomalien, beobachtet.

Eine doppelblinde Cross-over-Studie zeigte, dass Indacaterol über einen weiten Dosierungsbereich eine effektive und gut verträgliche Bronchodilatation ermöglicht.⁸ Die Studie verglich bei 51 COPD-Patienten den bronchodilatatorischen 24-Stunden-Effekt der einmaligen Inhalation von Indacaterol (150 µg, 300 µg oder 600 µg) mit dem von Formoterol (2 Dosen à 12 µg im Abstand von 12 Stunden) und Placebo. Nach 24 Stunden war das FEV₁ mit allen 3 Indacaterol-Dosen signifikant höher als mit Placebo, mit 300 µg und 600 µg Indacaterol auch signifikant höher als mit Formoterol.

Dosisfindung

Die Ergebnisse einer Dosisfindungsstudie sprechen für einen schnell einsetzenden und 24 Stunden anhaltenden bronchodilatatorischen Indacaterol-Effekt.⁹ Die Studie verglich bei 635 COPD-Patienten 4 Indacaterol-Dosen (50 µg, 100 µg, 200 µg und 400 µg) sieben Tage lang mit Placebo und beobachtete bereits an Tag 1 mit den beiden höchsten Dosen und an Tag 7 mit allen vier Dosen klinisch relevante und signifikante Verbesserungen (Tal-FEV₁ 5 Minuten und 22 – 24 Stunden nach Inhalation) im Vergleich zu Placebo.

Eine vierwöchige doppelblinde, placebokontrollierte Studie demonstrierte ebenfalls den 24 Stunden anhaltenden Indacaterol-Effekt und die gute Verträglichkeit selbst hoher Indacaterol-Dosen.¹⁰ Die Studie randomisierte 163 COPD-Patienten im Verhältnis 2:2:1 zu 400 µg Indacaterol, 800 µg Indacaterol oder Placebo. Die Gesamtinzidenz unerwünschter Ereignisse unterschied sich in den drei Gruppen nicht. Es wurden auch keine signifikanten Unterschiede bei mittlerer Herzfrequenz und QTc-Intervallen beobachtet. Das FEV₁ und damit die Bronchodilatation waren mit beiden Indacaterol-Dosen an allen untersuchten Zeitpunkten signifikant höher als mit Placebo.

Kurzzeittherapie: Indacaterol versus Tiotropium

Die INHANCE-1-Studie verglich bei 801 Patienten 4 Indacaterol-Dosen (75 µg, 150 µg, 300 µg und 600 µg) mit Formoterol (12 µg zweimal täglich), Placebo und Tiotropium (18 µg einmal täglich).¹¹ Die vierzehntägige Behandlung der Indacaterol-, Formoterol- und Placebo-Patienten erfolgte doppelblind, Tiotropium wurde offen appliziert. 150 µg Indacaterol waren die niedrigste effektive Dosis, die die als klinisch relevant präspezifizierte Tal-FEV₁-Verbesserung von 140 ml gegenüber Placebo ermöglichte. Bei Patienten, die 150 µg Indacaterol, 300 µg Indacaterol

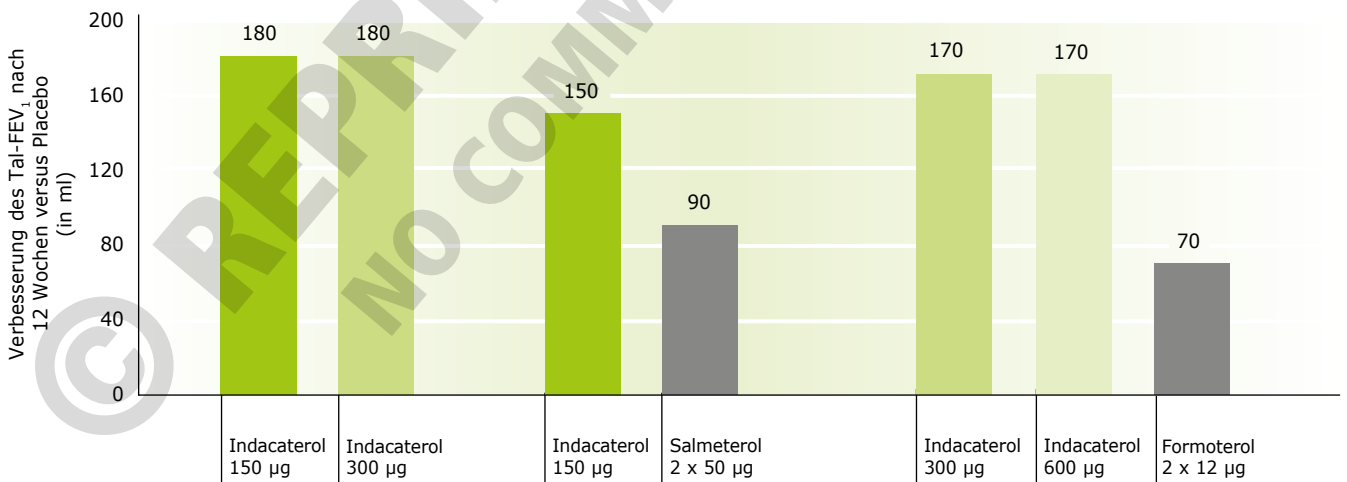


Abbildung 1 Verbesserung der Tal-Einsekundenkapazität versus Placebo in INHANCE-Studie¹⁶ (links), INLIGHT-2-Studie¹⁷ (Mitte) und INVOLVE-Studie¹⁹ (rechts)

Tabelle 1: Übersicht über das Indacaterol-Studienprogramm bei mittelschwerer bis schwerer COPD

Studie	n	Dauer (Wochen)	Indacaterol	Vergleichstherapie	Tal-FEV ₁ : Indacaterol vs. Vergleichstherapie	Klinik	Schlussfolgerungen
INLIGHT-1 ¹⁵	416	12	150 µg	Placebo	+130 ml (p < 0,001)	Notfallmedikation↓ Tage mit schlechter COPD-Kontrolle↓	Effektive und anhaltende Bronchodilatation mit Indacaterol
INSIST ¹⁸	1.123	12	150 µg	Salmeterol (50 µg 2x täglich)	Woche 12: +60 ml (p < 0,001)	TDI: Signifikante Überlegenheit von Indacaterol	Überlegene Bronchodilatation mit Vergleich zu Salmeterol
INLIGHT-2 ¹⁷	1.002	26	150 µg	Salmeterol (50 µg 2x täglich)	Woche 12: + 60 ml (p < 0,001) Woche 26: +70 ml (p < 0,001)	SGRQ: Indacaterol nach 12 Wochen signifikant besser TDI: Indacaterol numerisch besser	Effektive Bronchodilatation über 24 Stunden, verbesserter Gesundheitsstatus und bessere Dyspnoe-Kontrolle mit Indacaterol
				Placebo	Woche 12: +170 ml (p < 0,001) Woche 26: +180 ml (p < 0,001)	SGRQ: Indacaterol nach 4, 8, 12 und 26 Wochen signifikant besser TDI: Höherer Score mit Indacaterol	
INHANCE ¹⁶	1.683	26	150 µg 300 µg	Placebo	Woche 12: +180 ml (p < 0,001) Woche 26: +160/180 ml (p < 0,001)	SGRQ: Signifikante Verbesserung mit Indacaterol TDI: Signifikanter Anstieg mit Indacaterol	Indacaterol verbessert die klinischen Outcome-Parameter signifikant im Vergleich zu Placebo.
INVOLVE ¹⁹	1.732	52	300 µg 600 µg	Formoterol (12 µg 2x täglich)	Woche 12: +100 ml (p < 0,001) Woche 52: +110/100 ml (p < 0,001)	SGRQ: Kein signifikanter Unterschied zwischen Formoterol und Indacaterol TDI: Signifikanter Anstieg mit Formoterol vs. Placebo	Die einmal tägliche Indacaterol-Inhalation verbessert mehrere klinische Parameter signifikant im Vergleich zur zweimal täglichen Therapie mit Formoterol.
				Placebo	Woche 12: +170 ml (p < 0,001) Woche 52: +160/150 ml (p < 0,001)	SGRQ: Signifikante Verbesserung mit Indacaterol TDI: Signifikanter Anstieg mit Indacaterol	
INTIME ¹³	169	14 Tage	150 µg/ 300 µg	Placebo	Tag 14: +170/150 ml (p < 0,001)	Nicht berichtet	Schnelle und klinisch relevante 24-Stunden-Bronchodilatation mit Indacaterol, mindestens so effektiv wie Tiotropium
				Tiotropium 18 µg	Tag 14: +50/30 ml*	Nicht berichtet	

* p = 0,043 für 150 mg Indacaterol vs. 18 µg Tiotropium
SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; TDI: Transition Dyspnoe Index

oder Placebo erhielten, wurde die Behandlung über 52 Wochen fortgesetzt (siehe Abschnitt Langzeittherapie).¹²

Die INTIME-Studie, eine vierarmige Cross-over-Studie, untersuchte 150 µg Indacaterol, 300 µg Indacaterol, 18 µg Tiotropium und Placebo.¹³ Die 169 Patienten erhielten für je 2 Wochen drei der vier Behandlungen, dazwischen lagen zwei 2-wöchige Auswaschphasen. Beide Indacaterol-Dosen waren Placebo statistisch (p < 0,001) und klinisch signifikant überlegen – sowohl beim primären Endpunkt (Tal-FEV₁ nach 14 Tagen) als auch beim sekundären Endpunkt (FEV₁ 5 Minuten nach Applikation der ersten Dosis). Die Indacaterol-Wirkung setzte signifikant schneller ein als der Effekt von Tiotropium (FEV₁ nach 5 Minuten: +80 ml; p < 0,001 für beide Indacaterol-Dosen versus Tiotropium). Das Tal-FEV₁ nach 2 Wochen Behandlung verbesserte Indacaterol tendenziell stärker als Tiotropium (+40 ml bzw. +30 ml mit 150 µg und 300 µg Indacaterol).

3. Phase-III-Studien: Langzeittherapie

Das Indacaterol-Studienprogramm zur Langzeittherapie der COPD (≥ 3 Monate) umfasste mehrere doppelblinde Studien, die Indacaterol mit Placebo, Formoterol, Tiotropium und Salmeterol bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD verglichen (Tabelle 1). Eine Studie war auf eine Dauer von 12 Wochen angelegt (INLIGHT-1), zwei hatten eine 26-wöchige Behandlungsdauer (INLIGHT-2, INHANCE) und einmal betrug die Behandlungsdauer 52 Wochen (INVOLVE). Die INHANCE-Studie wurde später auf ein Jahr ausgedehnt (INDORSE-Studie). Primäres Zielkriterium war in allen Studien die Einsekundenkapazität (FEV₁) kurz vor der nächsten fälligen Dosis (mehr als 23 Stunden nach der letzten Inhalation). Die Phase-III-Studien belegen die 24 Stunden anhaltende bronchodilatorische Wirksamkeit von Indacaterol (Abbildung 1) und die klinische Effektivität: weniger Dyspnoe, weniger

Exazerbationen, bessere Lebensqualität als mit Placebo oder zweimal täglich zu applizierenden β_2 -Sympathomimetika.

3.1 Indacaterol versus Placebo

In der 12-wöchigen INLIGHT-1-Studie führte die einmal tägliche Inhalation von 150 μg Indacaterol zu einer effektiven Bronchodilatation und zu einem signifikant niedrigeren Gebrauch von Notfallmedikamenten als mit Placebo.¹⁴

Die Studie randomisierte 416 durchschnittlich 63 Jahre alte Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD ($\text{FEV}_1 < 80 \text{ \%} / \geq 30 \text{ \%}$ des Normalwerts) zu einmal täglich 150 μg Indacaterol oder Placebo. Primärer Endpunkt war das Tal- FEV_1 (23:10 und 23:45 Stunden nach der letzten Inhalation) nach 12 Wochen. Sekundäre Endpunkte waren das FEV_1 an Tag 1 und die Zahl der Tage mit unzureichender COPD-Kontrolle.

Indacaterol verbesserte die Bronchodilatation nach 12 Wochen im Vergleich zu Placebo signifikant (mittlere Tal- FEV_1 -Differenz: 130 ml; $p < 0,001$). Der Unterschied war bereits nach der ersten Dosis und auch bei allen folgenden Messungen signifikant. Laut Tagebucheintragungen und Selbstmessungen der Patienten nahmen auch morgendlicher und abendlicher expiratorischer Spitzenfluss mit 150 μg Indacaterol signifikant stärker zu als mit Placebo. Indacaterol-Patienten benötigten signifikant weniger Notfallmedikamente und die Zahl der Tage mit schlechter COPD-Kontrolle war um 22,5 % geringer.

INHANCE-Studie

Die 26-wöchige INHANCE-Studie randomisierte 1.683 COPD-Patienten zu 150 μg Indacaterol, 300 μg Indacaterol, Placebo (jeweils doppelblind) oder 18 μg Tiotropium (offen).¹⁶ Das primäre Studienziel war das FEV_1 nach 12 Wochen. Weiterhin wurden Dyspnoe (Transition Dyspnea Index = TDI), Gesundheitsstatus (SGRQ) und die Zahl der COPD-Exazerbationen erfasst. Da die Tiotropium-Vergleichsgruppe nicht verblindet war, werden die Ergebnisse dieses Studienarmes hier nicht kommentiert.

Spirometrie

Beide Indacaterol-Dosen steigerten das Tal- FEV_1 nach 12 Wochen signifikant um 180 ml im Vergleich zu Placebo. Die Wirkung von Indacaterol setzte schnell ein. Schon 5 Minuten nach der Inhalation war das FEV_1 mit beiden Dosen 120 ml größer als mit Placebo.

Klinik

Der TDI-Score (Dyspnoe) war mit Indacaterol zu allen Untersuchungszeitpunkten signifikant besser als mit Placebo. Der Unterschied zwischen 300 μg Indacaterol und Placebo überschritt an allen Messzeitpunkten die Schwelle für klinische Bedeutsamkeit (≥ 1 Punkt).

150 μg Indacaterol verbesserten den SGRQ (Gesundheits-

status) im Vergleich zu Placebo signifikant. 300 μg Indacaterol waren ebenfalls Placebo signifikant überlegen.

Die Analyse der Zeit bis zur ersten COPD-Exazerbation ergab ein signifikant niedrigeres Risiko mit 150 μg Indacaterol versus Placebo (Hazard Ratio: 0,69). Mit 300 μg Indacaterol wurden nur tendenzielle, aber keine signifikanten Unterschiede zu Placebo beobachtet. Die Exazerbationsrate war mit 150 μg Indacaterol signifikant niedriger als mit Placebo, mit 300 μg Indacaterol tendenziell niedriger.

Indacaterol-Patienten benötigten weniger Notfallmedikamente (Albuterol) als Placebo-Patienten. 150 μg Indacaterol senkten darüber hinaus das Risiko für COPD-Exazerbationen signifikant um über 30 %.

Der Indacaterol-Effekt hält lange an: Die 52-wöchige Fortsetzung der INHANCE-Studie (INDORSE-Studie [n = 414]) demonstriert bei Studienende eine statistisch signifikante Verbesserung des Tal- FEV_1 von 170 mg und 180 mg mit 150 μg bzw. 300 μg Indacaterol versus Placebo.¹²

3.2 Indacaterol versus Salmeterol

Die INLIGHT-2-Studie demonstrierte mit der einmal täglichen Inhalation von 150 μg Indacaterol einen signifikant stärkeren bronchodilatatorischen Effekt, einen verbesserten Gesundheitsstatus und weniger Dyspnoe als mit zweimal täglich 50 μg Salmeterol.¹⁵

Die Studie randomisierte 1.002 COPD-Patienten zu 6 Monaten 150 μg Indacaterol einmal täglich, 50 μg Salmeterol zweimal täglich oder Placebo. Primärer Endpunkt war das FEV_1 nach 12 Wochen.

Indacaterol verbesserte nach 12 Wochen das FEV_1 im Vergleich zu Placebo um 170 ml ($p < 0,001$) und um 60 ml im Vergleich zu Salmeterol ($p < 0,001$). Sowohl Indacaterol als auch Salmeterol verbesserten Gesundheitszustand (gemessen mit dem SGRQ) und Dyspnoe (gemessen mit dem TDI) signifikant und klinisch relevant im Vergleich zu Placebo. Indacaterol-Patienten schnitten auch tendenziell besser ab als Salmeterol-Patienten.

Die INSIST-Studie belegte ebenfalls den überlegenen 24-stündigen bronchodilatatorischen Effekt von 150 μg Indacaterol im Vergleich zu 50 μg Salmeterol zweimal täglich.¹ 1123 COPD-Patienten wurden zu einer 12-wöchigen Behandlung mit 150 μg Indacaterol einmal täglich oder 50 μg Salmeterol zweimal täglich randomisiert. Primärer Endpunkt war die standardisierte Fläche unter der FEV_1 -Kurve ab der 5. Minute bis 11:45 Stunden nach der Gabe der Studienmedikation nach 12 Wochen. Sekundäre Endpunkte waren die 12-Wochen-TAL- FEV_1 nach 23:45 Stunden, TDI und der Verbrauch von Notfallmedikamenten.

Die 12-wöchige Behandlung mit Indacaterol steigerte die Fläche unter der Kurve im Vergleich zu Salmeterol signifikant (adjustierte mittlere Differenz: 57 ml; $p < 0,001$). Auch den sekundären Endpunkt Tal- FEV_1 nach 23:45 erhöhte Indacaterol signifikant um 60 ml gegenüber Salmeterol ($p < 0,001$). Der Unterschied war mit der Ausnahme von Tag 2 an allen Untersuchungszeitpunkten signifikant.

Der TDI-Gesamt-Score (Dyspnoe) war mit Indacaterol nach 12 Wochen ebenfalls signifikant besser als mit Salmeterol (mittlere Differenz: 0,63; $p < 0,001$). Außerdem benötigen weniger Indacaterol- als Placebo-Patienten während der 12-monatigen Studienperiode Salbutamol (Notfallmedikament). Die Verbesserung des FEV₁ und anderer Parameter wie TDI wurde unabhängig von Geschlecht, Alter, Gebrauch von inhalativen Steroiden etc. erzielt.

3.3 Indacaterol versus Formoterol

Die einmal tägliche Indacaterol-Inhalation verbessert die klinischen Parameter von Patienten mit mittelstarker bis schwerer COPD stärker als ein zweimal täglich zu applizierendes β_2 -Sympathomimetikum und ist mindestens 52 Wochen lang effektiv und sicher. Innerhalb von einem Jahr kommt es zu keinem Indacaterol-Wirksamkeitsverlust.

Die INVOLVE-Studie, die Indacaterol mit Placebo und Formoterol verglich, randomisierte 1.732 COPD-Patienten ≥ 40 Jahre und einer Raucheranamnese von 20 oder mehr Packungsjahren zu einer 52-wöchigen Inhalationstherapie mit 300 μg Indacaterol einmal täglich ($n = 437$), 600 μg Indacaterol einmal täglich ($n = 428$), 12 μg Formoterol zweimal täglich ($n = 435$) oder Placebo ($n = 432$).¹⁹

Spirometrie

Nach 12 Wochen war das Tal-FEV₁ (primäres Studienziel) mit beiden Indacaterol-Dosen 170 ml größer als mit Placebo ($p < 0,001$) und 100 ml höher als mit Formoterol ($p < 0,001$). Im weiteren Verlauf der Studie blieben die signifikanten Unterschiede zwischen beiden Indacaterol-Dosen und Placebo erhalten, während der Unterschied zwischen Formoterol und Placebo abnahm. Die Wirkung von Indacaterol setzte schnell ein: Bereits 5 Minuten nach Applikation der ersten Dosis stieg das FEV₁ gegenüber Placebo um 130 ml (300 μg Indacaterol) bzw. 150 ml (600 μg Indacaterol) an.

Klinik

Beide Indacaterol-Dosen verbesserten klinische Endpunkte wie die Zeit bis zur ersten Exazerbation, den Gesundheitszustand (SGRQ) und die Dyspnoe im Vergleich zu Placebo signifikant.

Die jährliche Rate an COPD-Exazerbationen war mit 600 μg Indacaterol signifikant niedriger als mit Placebo, die Zeit bis zum Auftreten von Exazerbationen war mit beiden Indacaterol-Dosen länger als mit Placebo. Außerdem besserte sich der BODE-Index (Body-Mass-Index, Bronchialobstruktionen, Dyspnoe und Belastbarkeit) mit beiden Indacaterol-Dosen und mit Formoterol signifikant im Vergleich zu Placebo.

Der TDI-Score war mit Indacaterol nach 12 Wochen auch signifikant höher als mit Formoterol, nach 52 Wochen war der Unterschied aber nicht signifikant. Nach 12 Wochen hatten 63 % bzw. 58 % der Indacaterol 300 μg - bzw. 600 μg -Patienten einen klinisch signifikanten TDI-Score-Anstieg (≥ 1 Punkt), in der

Placebo-Gruppe waren es nur 40 %. Auch aus den Tagebucheintragen der Patienten ließ sich eine deutliche klinische Besserung der Indacaterol-Patienten ableiten. Indacaterol-Patienten benötigten darüber hinaus signifikant weniger Salbutamol als Notfallmedikation und wachten nachts signifikant seltener auf als Formoterol-Patienten.

4. Sicherheit

Eine bis zu 52 Wochen dauernde Indacaterol-Behandlung der mittelschweren bis schweren COPD hat sich in den Phase-III-Studien als sicher erwiesen. Insbesondere wurden keine erhöhten Raten von QTc-Verlängerungen oder anderer Herzrhythmusstörungen beobachtet.¹² In allen Langzeitstudien waren die Raten unerwünschter und schwerer unerwünschter Ereignisse in Indacaterol- und Placebogruppen vergleichbar.

In der INLIGHT-1-Studie waren die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse mit Indacaterol und Placebo vergleichbar.¹⁴ Verschlechterungen der COPD traten bei 8,5 % der Indacaterol- und 12,2 % der Placebo-Patienten auf und Husten bei 6,2 % vs. 7,3 %. Die INVOLVE-Studie beobachtete bei 27 – 35 % der Patienten COPD-Verschlechterungen und bei mehr als 10 % der Patienten Nasopharyngitis als unerwünschtes Ereignis.¹⁸ Ein Tremor wurde in allen vier Gruppen bei weniger als 2 % der Patienten dokumentiert. Verlängerungen des QTc-Intervalls traten bei je einem Indacaterol- und Formoterol-Patienten auf. In der INLIGHT-2-Studie waren die Sicherheitsprofile in allen drei Behandlungsgruppen vergleichbar.¹⁵ Indacaterol und Salmeterol wurden beide gut vertragen, die Zahl schwerer unerwünschter Ereignisse war mit Placebo vergleichbar.

Die INHANCE-Studie berichtete über vergleichbare Raten schwerer unerwünschter Ereignisse mit Indacaterol oder Placebo.¹⁶ Die größte Zahl von Studienabbrüchen gab es in der Placebogruppe (10,8 % versus 5,8 % bis 7,2 % mit Indacaterol). Über eine Verschlechterung der COPD wurde bei 21,8 % der Placebo-Patienten aber nur etwa 18 % der Indacaterol-Patienten berichtet.

Eine Analyse der Daten von 4635 COPD-Patienten, die im Rahmen von 3 Phase-III-Studien 6 Monate oder länger mit Indacaterol, Placebo oder anderen Bronchodilatoren (Formoterol, Salmeterol, Tiotropium) behandelt wurden, ergab kein erhöhtes Risiko für kardio- oder zerebrovaskuläre unerwünschte Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod) mit Indacaterol im Vergleich zu Placebo.²⁰ Auch die Zahl der Anstiege der QT-Zeit im EKG um mehr als 60 ms war mit allen aktiven Behandlungen gering (0,3 %/0,1 % vs. 0,3 % mit 150 μg /300 μg Indacaterol vs. Placebo).

Diskussion

Ein umfangreiches Studienprogramm mit verschiedenen Kurz- und Langzeitstudien belegt den großen klinischen Wert der COPD-Behandlung mit dem einmal täglich zu applizierenden β_2 -Sympathomimetikum Indacaterol. Die Studien demons-

Expertenkommentar

von Prof. Dr. Jens Schreiber, Universitätsklinikum Magdeburg, Abt. Pneumologie

„Grundlage der medikamentösen Behandlung der chronisch obstruktiven Bronchitis (COPD) ist eine effektive Bronchodilatation. Indacaterol (Onbrez[®]) ist eine wichtige Innovation und substanzielle Verbesserung in der Therapie dieser Erkrankung. Als ultralang wirksames β_2 -Sympathomimetikum ermöglicht es eine effektive, sehr schnell einsetzende und über 24 Stunden anhaltende Bronchodilatation bei einmal täglicher Anwendung.“

Bei der Bewertung dieses Medikaments kann auf eine sehr umfassende Datenlage zurückgegriffen werden, die übereinstimmend neben der beschriebenen Effektivität vor allem eine sehr hohe Sicherheit und gute Verträglichkeit belegt. Abgesehen von einem meist geringen Reizhusten unmittelbar nach Inhalation waren die Nebenwirkungen auf Plazeboniveau. Insbesondere gibt es keine Hinweise auf kardiovaskuläre Risiken und keine Anhaltspunkte für eine Tachyphylaxie.

Wichtig ist die Reduktion des Exazerbationsrisikos durch Indacaterol. Sie betrug in der INVOLVE-Studie 23 % bei der 300 μg -Dosierung. Dieser Effekt ist bedeutsam, da akute Exazerbationen potenziell lebensbedrohliche Ereignisse sind und häufige Exazerbationen die Krankheitsprogression beschleunigen. In mehreren Studien wurde Indacaterol mit den langwirksamen β_2 -Sympathomimetika Formoterol und Salmeterol verglichen. Hier zeigte die neue ultralang wirksame Substanz in wesentlichen Zielparametern eine Überlegenheit, die über die Tatsache der nur einmal täglichen Anwendung hinausging.

Die zweite wichtige bronchodilatatorische Substanzgruppe zur Therapie der COPD sind Vagolytika. Als langwirksamer Vertreter steht gegenwärtig Tiotropium zur Verfügung. Die Substanz hat eine vergleichbare Wirkdauer bei langsamerem Wirkeintritt. Auch für Tiotropium wurde eine signifikante und relevante Reduktion des Risikos akuter COPD-Exazerbationen nachgewiesen. Beide Therapieprinzipien sind ideale Kombinationspartner in der COPD-Therapie. Die Einführung eines Kombinationspräparats aus einem ultralang wirksamen β_2 -Sympathomimetikum und einem Vagolytikum wird erwartet.

In meiner täglichen Praxis stellt Indacaterol eine ganz wesentliche Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten der COPD dar. Für viele Patienten hat die Behandlung zu einer wesentlichen Verbesserung der Lebensqualität geführt.“

trieren die schnell einsetzende, 24 Stunden anhaltende Wirkung der Substanz. Bereits die erste Indacaterol-Dosis steigert innerhalb von 5 Minuten das FEV_1 und damit die Bronchodilatation signifikant im Vergleich zu Placebo. Das höhere FEV_1 besteht bis zur nächsten Inhalation nach 24 Stunden fort. Das Tal- FEV_1 ist noch nach 23 Stunden kurz vor Applikation der nächsten Dosis mit 150 μg oder 300 μg Indacaterol signifikant höher als mit Placebo, Salmeterol oder Formoterol. Indacaterol hat bei COPD eine über Monate anhaltende, zuverlässige Wirkung. Auch nach einem Jahr kommt es zu keiner Tachyphylaxie. Die nach 12 Wochen erreichte Besserung der FEV_1 -Werte und der Klinik hält mindestens 52 Wochen an. In der INVOLVE-Studie blieb die Wirkung über diesen Zeitraum konstant.¹⁸

Die Phase-III-Studien zeigten, dass die 24-Stunden-Wirkdauer von Indacaterol nicht nur einen Compliance-Vorteil bedeutet, sondern dass Indacaterol im Vergleich zu den zweimal täglich zu applizierenden β_2 -Sympathomimetika Salmeterol und Formoterol auch die Bronchien stärker dilatiert (signifikant besseres Tal- FEV_1), relativ zu Salmeterol den Gesundheitszustand (SGRQ) verbessert und relativ zu Formoterol die Dyspnoe (TDI) reduziert.

Die Verbesserung der klinischen und spirometrischen Parameter mit Indacaterol im Vergleich zu den bisher üblichen zweimal täglich zu inhalierenden β_2 -Sympathomimetika beruht möglicherweise auf generellen Vorteilen einer stabilen Langzeit-Bronchodilatation. In der INTIME-Studie¹³ setzte zudem die Wirkung von Indacaterol signifikant schneller ein

als die Wirkung von Tiotropium. Ein wichtiger Unterschied von Indacaterol gegenüber Tiotropium ist das Fehlen anticholinergischer Nebenwirkungen wie z. B. der Mundtrockenheit.

Die Reduktion des Inhalationsintervalls mit Indacaterol auf nur noch eine Applikation pro Tag stellt eine erhebliche Vereinfachung der COPD-Langzeittherapie dar. Der Patient muss nur noch einmal täglich an seine Medikation denken, die Compliance steigt und damit auch die Lebensqualität dank der höheren Effektivität der Therapie. Erwähnt werden sollte außerdem der speziell für Indacaterol entwickelte Inhalator (Breezehaler[®]), der die Bedienungssicherheit und die einfache Anwendung noch einmal verbessert.

Schlussfolgerungen

Die Behandlung der COPD hat durch die EMA-Zulassung von Indacaterol als erstem einmal täglich applizierbarem Bronchodilatator aus der Substanzklasse der β_2 -Sympathomimetika eine sinnvolle Erweiterung und Effizienzsteigerung erfahren. Indacaterol stellt eine echte Alternative zu den Muskarin-Antagonisten dar, nicht zuletzt aufgrund des unterschiedlichen Wirkmechanismus und des daraus resultierenden Sicherheitsprofils ohne anticholinerge Nebenwirkungen. Mehrere Studien belegen eine erhebliche Verbesserung der Lungenfunktion und eine klinisch messbare Wirksamkeit bei mittelschwerer bis schwerer COPD und demonstrieren wichtige klinisch relevante Vorteile gegenüber den zweimal täglich zu applizierenden β_2 -Sympathomimetika.

Fazit für die Praxis

- Indacaterol ist das erste ultralang wirkende β_2 -Sympathikomimetikum und eine alternative Therapieoption zu den langwirkenden Muskarin-Antagonisten.
- Indacaterol wirkt zuverlässig über 24 Stunden und erlaubt eine einmal tägliche Applikation.
- Die Indacaterol-Wirkung setzt schnell ein: Schon 5 Minuten nach der ersten Inhalation ist das FEV₁ signifikant erhöht.
- Indacaterol ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit COPD indiziert.
- Langzeitstudien über 52 Wochen haben die anhaltende klinische Wirksamkeit von Indacaterol in Bezug auf FEV₁ und Dyspnoe sowie die Verbesserung von Gesundheitszustand (SGRQ) und Lebensqualität bewiesen.
- Indacaterol senkt das Risiko für COPD-Exazerbationen signifikant.
- Indacaterol führt zu keiner Tachyphylaxie. Die Wirkung nach einem Jahr Indacaterol-Behandlung ist mit der nach 12 Wochen vergleichbar.
- Indacaterol hat ein günstiges Sicherheitsprofil: Die Raten schwerer unerwünschter Ereignisse waren in den Placebo- und Indacaterol-Gruppen vergleichbar. Indacaterol besitzt keine relevanten kardiovaskulären Risiken.

Literatur

- 1 Mannino DM, Bulat AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007; 370: 741-750
- 2 Lopez AD, Shibuya K, Rao C et al., Chronic obstructive pulmonary disease: Current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27: 397-412
- 3 Vincken W, von Noord JA, Greefhorsts AM et al., Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002; 19: 209-216
- 4 Battram C, Charlton SJ, Cuenoud B et al., In vitro and in vivo pharmacological characterization of 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one (indacaterol), a novel inhaled beta(2) adrenoceptor agonist with a 24-h duration of action. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 317: 762-770
- 5 Balint B, Watz H, Amos C et al., Onset of action of indacaterol in patients with COPD: comparison with salbutamol and salmeterol-flucatisone. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010; 5: 311-318
- 6 Fachinformation Onbrez® Breezhaler®, Stand Dezember 2010
- 7 Pascoe S, Reynolds C, Pleskow W et al., Safety, tolerability and pharmacokinetics of single escalating doses of indacaterol, a once-daily beta2-agonist bronchodilator, in subjects with COPD. *Int J Clin Pharmacol* 2011; 49: 153-161
- 8 Bauwens O, Ninane V, Van de Maele B et al., 24-hour bronchodilatory efficacy of single doses of indacaterol in subjects with COPD: comparison with placebo and formoterol. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 463-470
- 9 Rennard S, Bantje, T, Centanni S et al., A dose-ranging study of indacaterol in obstructive airways disease, with a tiotropium comparison. *Respir Med* 2008; 102: 1033-1044
- 10 Beier J, Chanez P, Martinot JB et al., Safety, tolerability and efficacy of indacaterol, a novel once-daily beta(2)-agonist, in patients with COPD: a 28-day randomised, placebo controlled clinical trial. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20: 740-749
- 11 Barnes PJ, Pocock SJ, Magnussen H et al., Integrating indacaterol dose selection in a clinical study in COPD using an adaptive seamless design. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23: 165-171
- 12 Chapman KR, Rennard SI, Dogra A et al., Long-term Safety and Efficacy of Indacaterol, a Novel Long-acting {beta}2-Agonist, in Subjects with COPD: a Randomized, Placebo-controlled Study. *Chest* 2011 Feb 24. [Epub ahead of print]
- 13 Vogelmeier C, Ramos-Barbon D, Jack D et al., Indacaterol provides 24-hour bronchodilation in COPD: a placebo-controlled blinded comparison with tiotropium. *Resp Res* 2010; 11: 135
- 14 Vogelmeier C, Magnussen H, LaForce C et al., Profiling the bronchodilator effects of the novel ultra-long acting β_2 -agonist indacaterol against established treatments in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir* 2011; published online 30 June 2011
- 15 Feldman G, Siler T, Prasad N et al., Efficacy and safety of indacaterol 150 μ g once-daily in COPD: a double-blind, randomised, 12-week study. *BMC Pulmonary Medicine* 2010; 10: 11
- 16 Donohue JF, Fogarty C, Lötval J et al., Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 155-162
- 17 Kornmann O, Dahl R, Centani S et al., Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2001; 37: 273-279
- 18 Korn S, Kerwin E, Atis S et al., Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: a 12-week study. *Respir Med* 2011; 105: 719-726
- 19 Dahl R, Chung KF, Buhl R et al., Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled β_2 -agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010; 65: 473-479
- 20 Worth H, Chung KF, Felser JM et al., Cardio- and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD. *Respir Med* 2011; 105: 571-579