

Umeclidinium/Vilanterol bei der Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD)

C. Burghuber, H. Olschewski und M. Studnicka

ZUSAMMENFASSUNG

Umeclidinium/Vilanterol ist ein Kombinationspräparat, bestehend aus einem langwirksamen Muscarinrezeptor-Antagonisten (Long-Acting Muscarinic Antagonist, LAMA) und einem selektiven, ebenfalls langwirksamen Beta-2-Agonisten (Long-Acting Beta-2 Agonist, LABA). Dabei handelt es sich um ein Kombinationspräparat mit zwei Bronchodilatoren mit langer Wirkdauer zur Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD).

Umeclidinium/Vilanterol wurde in einem klinischen Studienprogramm untersucht. Dabei hat das Kombinationspräparat bei mittlerer und schwerer COPD (GOLD II-IV) im Vergleich zu den Einzelsubstanzen und zu Tiotropium (18 µg) eine signifikant stärkere Erhöhung des forcierten expiratorischen Einsekundenvolumens (FEV₁) gezeigt. Neben der Lungenfunktion wurde eine Reihe symptombezogener Parameter untersucht. Während die Kurzatmigkeit nur im Vergleich zu Plazebo signifikant verbessert werden konnte, wurde bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch eine signifikante Steigerung im Vergleich zu den Einzelsubstanzen und in einer Studie zu Tiotropium (18 µg) erzielt. Die Anwendung einer Bedarfsmedikation wurde im Vergleich zu Plazebo und Umeclidinium signifikant reduziert, im Vergleich zu Tiotropium (18 µg) wurde sie reduziert. Hinsichtlich der Belastungsdauer wurden mit Umeclidinium/Vilanterol ebenfalls Verbesserungen erzielt. Die Untersuchungen zu Nebenwirkungen haben ein im Allgemeinen gutes Verträglichkeitsprofil ergeben.

Die einmal tägliche Verabreichung des Kombinationspräparats Umeclidinium/Vilanterol erfolgt mittels eines patientenfreundlichen Trockenpulver-Inhalatorsystems.

1. Einleitung

Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) ist mittlerweile zur dritthäufigsten Todesursache weltweit vorgertückt (*Lozano et al. 2012*). Die Prävalenz in einzelnen Ländern ist unterschiedlich und wurde zwischen 11 bis 26 % erhoben, wobei von einer beträchtlichen Dunkelziffer auszugehen ist (*Buist et al. 2007, Soriano et al. 2009*). In Deutschland kann man von einer Prävalenz von 13 % ausgehen (*Geldmacher et al. 2008*).

Die mit COPD in Zusammenhang stehende Mortalität nimmt mit dem GOLD-Stadium zu. In der aktuellen ECLIPSE-Studie konnte allerdings in den GOLD-Stadien II und III kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (*Agusti et al. 2013*). Das wichtigste Symptom der COPD ist die Dyspnoe. Wie eine in 17 europäischen Ländern durchgeführte Untersuchung gezeigt hat, leiden 73 % der COPD-Patienten

Eigenschaften von Umeclidinium / Vilanterol

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist 55/22 µg Umeclidinium/Vilanterol inhalativ einmal täglich zur gleichen Tageszeit.

Aufnahme und Verteilung

	Umeclidinium	Vilanterol
Bioverfügbarkeit (absolut)	13 %	27 %
C _{max}	5–15 min	5–15 min
Steady State	Nach 7–10 Tagen; 1,5–1,8-fache Akkumulation	Nach 6 Tagen; bis zu 2,4-fache Akkumulation
Verteilungsvolumen (i.v.)	861	1651
Plasmaproteinbindung	89 %	94 %
Clearance (i.v.)	1511/h	1081/h
t _{1/2}	19h	11h

Metabolisierung und Elimination

Die Metabolisierung von Umeclidinium bzw. Vilanterol erfolgt in erster Linie durch CYP2D6 bzw. CYP3A4. Beide Substanzen sind auch Substrate des P-Glykoprotein-(P-gp)-Transporters. Umeclidinium wird zu 58 % mit den Faeces und zu 22 % mit dem Harn ausgeschieden, Vilanterol zu 30 % mit den Faeces und zu 70 % mit dem Harn.

Quelle: Fachinformation 2014 (Kap. Pharmakokinetik)

aller Stadien darunter (Kessler et al. 2011, GOLD 2014). Zwar nehmen Häufigkeit und Ausmaß der Dyspnoe mit dem Schweregrad zu, es leiden aber auch 32 % der Patienten mit leichter Obstruktion der Atemwege (GOLD I) darunter (Müllerová et al. 2014). Abgesehen davon ist COPD mit einer gravierenden Einschränkung der Lebensqualität verbunden – mit eingeschränkter Mobilität, funktionellen, mnestischen und emotionalen Störungen, Angststörungen und Depressionen.

Langwirksame Bronchodilatoren nehmen in der Therapie der COPD traditionell eine zentrale Stellung ein (GOLD 2014). Wenn mit einer Monotherapie kein ausreichender Effekt erzielt werden kann, wird eine Kombinationstherapie mit Bronchodilatoren verschiedener Wirkmechanismen empfohlen. Für die Risikogruppen B (starke Symptomatik/geringes Risiko), C (schwache Symptomatik/hohes Risiko) und D (starke Symptomatik/hohes Risiko) empfehlen die überarbeiteten GOLD-Leitlinien (2014) vor allem die Kombination von langwirksamen Muscarinrezeptor-Antagonisten und Beta-2-Agonisten. Die Datenlage weist darauf hin, dass sich damit die bronchodilatatorische Wirkung maximieren und die Nebenwirkungen minimieren lassen.

Zur Einschätzung der therapeutischen Wirksamkeit werden neben dem expiratorischen Einsekundenvolumen zunehmend patientenbezogene Parameter wie Dyspnoe, Gebrauch von Bedarfsmedikationen oder Exazerbationen herangezogen (van der Molen & Cazzola 2012, Wedzicha et al. 2013).

2. Wirkmechanismus

Umeclidiniumbromid ist ein langwirksamer Muscarinrezeptor-Antagonist (Long-Acting Muscarinic Antagonist, LAMA). Die Strukturformel ist in **Abb. 1** dargestellt. Es handelt sich um ein Chinuclidinderivat mit Ähnlichkeit zu Atropin und einer vergleichbaren Affinität zu allen fünf Subtypen von Muscarin-

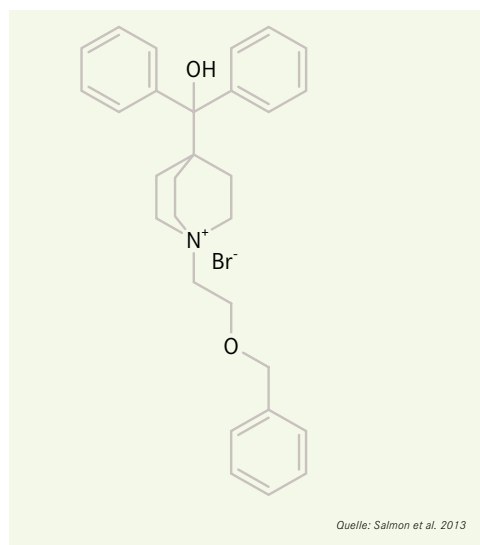


Abbildung 1. Chemische Struktur von Umeclidiniumbromid

rezeptoren. Die bronchodilatatorische Wirkung kommt durch eine kompetitive Hemmung der Bindung von Acetylcholin an den Subtyp M_3 der Muscarinrezeptoren der glatten Bronchialmuskulatur zustande (Salmon et al. 2013). Die Bindung an den Subtyp $M1$ auf submukösen Drüsen reduziert die Schleimsekretion (Spina 2014). Die Blockierung der M_2 -Muscarinrezeptoren der glatten Bronchialmuskulatur könnte indirekt an der Wirkung beteiligt sein, weil die M_2 -Rezeptoren die Muskelrelaxation durch Beta-2-Rezeptoren hemmen.

Vilanteroltrifenat ist ein selektiver Beta-2-Agonist mit langer Wirkdauer (Long-Acting Beta-2 Agonist, LABA). Die Strukturformel ist in **Abb. 2** dargestellt. Beta-2-Agonisten bewirken u.a. eine Relaxation der glatten Muskulatur wie der Bronchialmuskulatur, wo Beta-2-Rezeptoren in großer Zahl vorhanden sind (Cazzola et al. 2013a). Der Wirkmechanismus von Beta-2-Agonisten ist zumindest teilweise auf die Stimulation der intrazellulären Adenylatcyclase zurückzuführen, die die Umwandlung von Adenosin triphosphat (ATP) in zyklisches 3',5'-Adenosinmonophosphat (zyklisches AMP) katalysiert. Ein erhöhter Spiegel von zyklischem AMP bewirkt eine Entspannung der glatten Muskulatur sowie eine Hemmung der Freisetzung von Mediatoren der allergischen Sofortreaktion aus den Zellen, insbesondere aus Mastzellen.

So wie das Zusammenspiel von sympathischem und parasympathischem Nervensystem bei der Regulation des Tonus der Bronchialmuskulatur noch nicht bis ins Detail geklärt ist, sind nach wie vor Fragen zum Zusammenwirken unterschiedlicher Bronchodilatoren offen. Eine wesentliche Rolle dabei dürften Interaktionen zwischen den Muscarin- und den Beta-2-Rezeptoren selbst spielen (Meurs et al. 2013a, b). Weiters könnte es zu einer Verringerung der Kollagenproduktion und der Entzündungsreaktionen kommen (Ahmedat et al. 2012, Profita et al. 2012). Muscarinrezeptor-Antagonisten und Beta-2-Agonisten dämpfen beide die Transforming-Growth-Factor-(TGF)-Beta-1-vermittelte Entzündungsreaktion bei COPD.

Tatsache ist, dass unter einer kombinierten Therapie die Exposition und der Effekt zunehmen, wie zum Beispiel in einer randomisierten Crossover-Studie mit gesunden japanischen Probanden gezeigt werden konnte. Die kombinierte Verabreichung von Umeclidinium (UMEC, 500 µg) und Vilanterol (VI, 50 µg) bewirkte

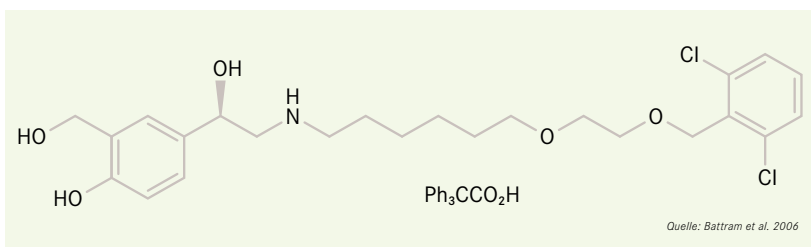


Abbildung 2. Chemische Struktur von Vilanteroltrifenat

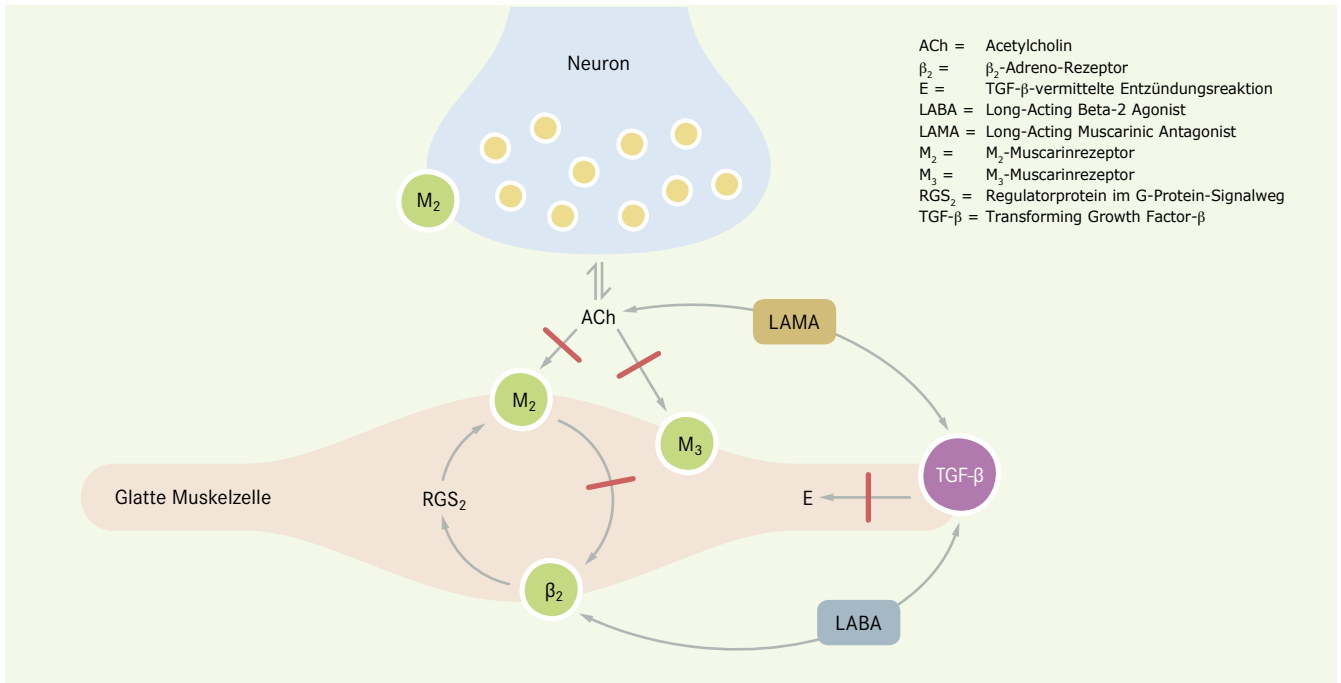


Abbildung 3. Synergismus zwischen LAMAs und LABAs: Grundlagen Quelle: Johnson 1998

eine um ca. 30 % höhere C_{max} von UMEC, die C_{max} von VI blieb im Vergleich zur Monotherapie zwar unverändert, die AUC erhöhte sich aber um etwa 39 % (Kelleher et al. 2012).

Der erhöhte klinische Nutzen einer Kombinationstherapie von Muscarinrezeptor-Antagonisten und Beta-2-Agonisten bei mittlerer und schwerer COPD wurde mehrfach durch Parameter wie Bronchodilatation, Exazerbationsrate, Dyspnoe und Symptomkontrolle belegt (Spina 2014, Scott & Hair 2014). Auf welchen molekularen Mechanismen dieser Synergismus jedoch beruht, wird derzeit noch diskutiert (Cazzola et al. 2013b).

Eine wesentliche Rolle dabei dürften Interaktionen zwischen den Muscarin- und den Beta-2-Rezeptoren selbst spielen (Meurs et al. 2013a, b, siehe Abb. 3). Weiters könnte es zu einer Verringerung der Kollagenproduktion und der Entzündungsreaktionen kommen (Ahmedat et al. 2012, Profita et al. 2012). Muscarinrezeptor-Antagonisten und Beta-2-Agonisten dämpfen beide die Transforming-Growth-Factor-(TGF)-Beta-1-vermittelte Entzündungsreaktion bei COPD.

3. Pharmakokinetik

Die Daten zur Pharmakokinetik gehen u. a. auf die Publikationen von Kelleher et al. (2012) und Goyal et al. (2014) zurück und sind in der Fachinformation (2014) zusammengefasst (siehe Tab. 1).

Arzneimittelinteraktionen

Beta-2-Blocker können die Wirkung von Beta-2-Agonisten wie VI abschwächen oder aufheben. Die gleichzeitige Anwendung von Beta-2-Blockern sollte daher nach Möglichkeit vermieden wer-

den. Die Anwendung von Beta-1-selektiven Medikamenten führt zu keiner Abschwächung der Wirkung von Beta-2-Agonisten.

Klinisch bedeutsame Arzneimittelwechselwirkungen mit Wirkstoffen, die auf molekulare Transporter wie CYPs oder P-gp einwirken, sind aufgrund der niedrigen Plasmakonzentrationen von UMEC/VI unwahrscheinlich. CYP2D6-Inhibitoren bzw. genetische Defekte („schlechte Metabolisierer“) beeinflussen die AUC von UMEC nicht stark genug, um klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen hervorzurufen. Starke CYP3A4-Inhibitoren wie Clarithromycin, Itraconazol, Ketokonazol oder Ritonavir hingegen können die Metabolisierung von VI hemmen und dessen systemische Exposition bedeutsam erhöhen. Bei gesunden Probanden kam es bei gleichzeitiger Verabreichung von UMEC/VI und Ketocozazol (400 mg) zu einem Anstieg der AUC und / von VI um 65 bzw. 22 %, wobei aber keine nachteilige Beeinflussung von Herzfrequenz, Blutkalium oder QT-Intervall festgestellt wurde. Da Nebenwirkungen aber nicht ausgeschlossen werden können, ist bei der Kombination mit starken CYP3A4-Inhibitoren Vorsicht geboten. Bei einer Kombination von UMEC/VI und mäßigen P-gp- und CYP3A4-Inhibitoren sind keine klinisch relevanten Veränderungen der Pharmakokinetik der beiden Wirkstoffe zu erwarten. Das bei Patienten mit COPD und kardiovaskulärer Komorbidität häufig eingesetzte Verapamil weist eine mäßige inhibitorische Wirkung auf den P-gp-Transporter und auf CYP3A4 auf und wurde von Mehta et al. (2013) im Hinblick darauf untersucht. Der beobachtete Anstieg der AUC von UMEC auf das 1,4-Fache wurde als

Tabelle 1: Pharmakokinetik von Umeclidinium und Vilanterol

	Umeclidinium	Vilanterol
Resorption	Die absolute Bioverfügbarkeit von inhalativem UMEC betrug im Durchschnitt 13%, wobei der Beitrag der oralen Resorption vernachlässigbar war.	Die absolute Bioverfügbarkeit von inhalativem VI betrug im Durchschnitt 27%, wobei der Beitrag der oralen Resorption vernachlässigbar war.
Verteilung	Das mittlere Verteilungsvolumen von UMEC nach i.v. Gabe beträgt 86l. Die In-vitro-Plasmaproteinbindung betrug im Schnitt 89%.	Das mittlere Verteilungsvolumen von VI nach i.v. Gabe beträgt im Steady-State 165l. Die Plasmaproteinbindung betrug im Schnitt 94%.
	Obwohl beide Substanzen Substrate von G-Glykoprotein (P-gp) sind, wird es aufgrund ihrer guten Resorbierbarkeit für unwahrscheinlich gehalten, dass P-gp-Inhibitoren die Exposition verändern.	
Metabolismus	Die Metabolisierung erfolgt in erster Linie durch CYP2D6. UMEC wird hauptsächlich oxidativ durch Hydroxylierung bzw. O-Dealkylierung und einer folgenden Konjugation (Glukuronidierung usw.) abgebaut. Dabei entsteht eine Reihe von Metaboliten mit reduzierter oder bis dato unbekannter pharmakologischer Aktivität. Die systemische Exposition gegenüber den Metaboliten ist gering.	Die Metabolisierung erfolgt in erster Linie durch CYP3A4. VI wird hauptsächlich durch O-Dealkylierung zu einer Reihe von Metaboliten mit deutlich reduzierter β_1 - und β_2 -Agonistenaktivität abgebaut. Die systemische Exposition gegenüber den Metaboliten ist gering.
Elimination	Bei i.v. Verabreichung betrug die Plasmaclearance 151l/h. Etwa 58% der Dosis wurden über die Faeces und 22% über den Harn ausgeschieden. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) nach inhalativer Verabreichung an gesunden Probanden über 10 Tage betrug im Schnitt 19 Stunden.	Bei i.v. Verabreichung betrug die Plasmaclearance 108l/h. Nach oraler Verabreichung fanden sich 30% der Dosis in den Faeces und 70% im Harn. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) nach inhalativer Verabreichung an gesunden Probanden über 10 Tage betrug im Schnitt 11 Stunden.
Spezielle Patientengruppen		
Ältere Patienten	Die Pharmakokinetik von UMEC und VI ist bei COPD-Patienten unter und über 65 Jahren vergleichbar. Da die festgestellten Unterschiede wahrscheinlich keine klinische Relevanz besitzen, wird auf eine Dosisanpassung verzichtet. Bei Umeclidinium geht eine Alterszunahme von zehn Prozent ab 60 Jahren mit einer rund siebenprozentigen Reduktion der Clearance (Apparent Inhaled Clearance, CL/F) einher. Bei Vilanterol kam es zwischen 41 und 84 Jahren zu einem Anstieg der AUC ₍₀₋₂₄₎ um 37%. Bei einem höheren Alter als 84 Jahre und einem geringen Körpergewicht (35kg) ist die AUC voraussichtlich um 35% höher als der Erwartungswert für die Population (60 Jahre, COPD, 70kg). C _{max} bleibt unverändert.	
Kinder und Jugendliche bis 18 Jahren	Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren liegt kein klinischer Nutzen im Anwendungsgebiet COPD vor.	
Alter, ethnische Herkunft, Geschlecht, Gewicht	Eine populationspharmakokinetische Analyse hat keinen Hinweis ergeben, dass eine Dosisanpassung erforderlich ist.	
Adipöse Patienten	Für adipöse Patienten liegen keine spezifischen Untersuchungsergebnisse vor.	
Schwangerschaft und Stillzeit	Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei Expositionen gezeigt, die aber klinisch nicht relevant sind. Aufgrund fehlender Erfahrungen in der Anwendung bei Schwangeren sollte die Gabe von UMEC/VI nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung in Betracht gezogen werden. Die Daten zum Übergang von UMEC und VI in die Muttermilch sind beschränkt. Da aber andere Beta-2-Agonisten in der Muttermilch nachweisbar sind, kann ein Risiko für das Kind nicht ausgeschlossen werden.	
Patienten mit Leberinsuffizienz	Bei mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh B) hat sich nach Verabreichung eines Präparats mit doppelter UMEC-Dosis kein Hinweis auf eine höhere systemische Exposition der Substanzen ergeben. Auch die Proteinbindung dürfte sich zu gesunden Probanden nicht unterscheiden. Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh C) wurden nicht untersucht.	
Patienten mit Niereninsuffizienz	Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion hat sich nach Verabreichung des Präparats mit doppelter UMEC-Dosis kein Hinweis auf eine höhere systemische Exposition der Substanzen ergeben. Auch die Proteinbindung dürfte sich im Vergleich zu gesunden Probanden nicht unterscheiden.	
Engwinkelglaukom oder Harnverhaltung	Bei Patienten mit Engwinkelglaukom oder Harnverhaltung ist aufgrund der antimuscarinergen Wirkung des Präparats besondere Vorsicht geboten.	
Laktasemangel, hereditäre Galaktoseintoleranz oder Glukose-Galaktose-Malabsorption	Patienten mit Laktasemangel, hereditärer Galaktoseintoleranz oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten aufgrund des Gehalts von 25mg Laktose je Dosis dieses Präparat nicht anwenden.	

Quellen: Goyal et al. 2012, Fachinformation 2014, Kelleher et al. 2014

nicht klinisch relevant eingestuft, die systemische Exposition durch VI wurde nicht erhöht.

Die gleichzeitige Anwendung von UMEC /VI und anderen LAMAs oder LABAs wurde nicht untersucht, wird aber nicht empfohlen, da die Nebenwirkungen verstärkt werden können.

Die gleichzeitige Anwendung kaliumsenkender Präparate wie Methylxanthin-Derivate, Steroide oder nicht kaliumsparende Diuretika kann eine durch Beta-2-Agonisten hervorgerufene Hypokaliämie verstärken.

4. Pharmakodynamik

4.1. Umeclidinium

Die kompetitive und reversible antagonistische Wirkung von UMEC auf Muscarinrezeptoren wurde in tierischen und humanen Zellkulturen sowie Organpräparaten nachgewiesen (*Salmon et al. 2013*). Präklinische In-vitro- und In-vivo-Studien haben weiters gezeigt, dass UMEC eine durch Metacholin oder Acetylcholin induzierte Bronchokonstriktion dosisabhängig und für eine Dauer von 24 Stunden aufheben kann (*Salmon et al. 2013, Lainé et al 2009, 2011*). Die Wirkung tritt relativ langsam ein (*Decramer et al. 2013*).

Die Bindungsstärke von LAMAs an die fünf Subtypen des Muscarinrezeptors ist vergleichbar. Die Inhibitionskonstanten liegen zwischen 0,05 und 0,16nmol/l (*Salmon et al. 2013*). Bei der Dissoziationsgeschwindigkeit hingegen gibt es Hinweise auf Unterschiede (*Spina 2014*). Während die Bindung zum M₃-Muscarinrezeptor lange anhält, löst sich der M₂-Muscarinrezeptor-LAMA-Komplex offenbar rascher. M₂-Muscarinrezeptoren finden sich besonders zahlreich in kardialen Gewebe.

Der bronchodilatatorische Effekt von UMEC bei COPD-Patienten wurde unter anderem von Tal-Singer et al. (2013) gezeigt.

4.2 Vilanterol

Vilanterol hat sich an Organpräparaten von Meerschweinchen als potenter Beta-2-Rezeptoragonist mit raschem Wirkungseintritt und langer Wirkdauer – mindestens 24h – erwiesen (*Ford et al. 2010, Battram et al. 2006*). Eine in vivo durch Histamin induzierte Bronchokonstriktion wird effektiv gelöst. Untersuchungen an humanen Organpräparaten führten zu analogen Ergebnissen (*Barrett et al. 2010*). Die Affinität zu humanen Beta-2-Rezeptoren ist mehr als 1.000-mal größer als zu Beta-1- oder Beta-3-Rezeptoren (*Slack et al. 2013*). Der bronchodilatatorische Effekt bei COPD-Patienten wurde unter anderem von Kempford et al. (2013) nachgewiesen.

4.3. Umeclidinium/Vilanterol

Die überlegene Wirkung des Kombinationspräparats gegenüber den einzelnen Wirkstoffen und Plazebo über 24h wurde anhand der expiratorischen Einsekundenkapazität (FEV₁) an gesunden Probanden nachgewiesen (*Kelleher et al. 2012*). Die Maximaldifferenz wurde nach sechs Stunden gemessen und betrug im Ver-

gleich zu Plazebo 287 ml (95 % CI: 14; 560). Hinweise auf eine Toleranz im Sinne einer Tachyphylaxie haben sich nicht ergeben. Die bei Beta-Agonisten auftretende Senkung des Serumkaliums wurde in der Studie von Kelleher et al. (2012) mit einer Dosis von 500/50 µg UMEC/VI ebenfalls nachgewiesen. Es kommt tatsächlich zu einer – allerdings geringfügigen – Reduktion des Serumkaliums in den ersten vier Stunden nach Verabreichung. Die größte Differenz (-0,15mmol/l [95 % CI: -0,22, -0,08]) wurde zwischen der Monotherapie mit UMEC, die mit einer leichten Erhöhung im Vergleich zu Plazebo verbunden ist, und der Kombinationstherapie festgestellt.

In einer weiteren Studie haben Kelleher et al. (2013) die Auswirkungen der Wirkstoffe auf die kardiale Elektrophysiologie getestet. Eingeschlossen waren 103 gesunde Probanden, die zehn Tage lang einmal täglich 113/22 oder 500/100 µg UMEC/VI beziehungsweise Plazebo erhielten. Die maximale mittlere Verlängerung des QT-Intervalls im Vergleich zu Plazebo korrigiert mit der Fridericia-Formel (QTcF) betrug zehn Minuten nach Anwendung von 113/22 µg des Kombinationspräparats 4,3 msec (90 % CI: 2,2; 6,4). Damit wurde in dieser Dosierung kein klinisch relevantes proarrhythmisches Potenzial aufgrund von Verlängerungen des QT-Intervalls beobachtet. 30 Minuten nach Anwendung von 500/100 µg UMEC/VI war das QTcF-Intervall um 8,2 msec (90 % CI: 6,2; 10,2) länger. Dabei entspricht die Dosis von UMEC dem Acht- und diejenige von VI dem Vierfachen der empfohlenen Dosis.

Bezüglich der Herzfrequenz wurde eine dosisabhängige Zunahme beobachtet. Im Vergleich zu Plazebo betrug die maximale mittlere Differenz der Herzfrequenz zehn Minuten nach Anwendung von 113/22 bzw. 500/100 µg UMEC/VI nach Korrektur für den Ausgangswert 8,4 Schläge/Minute (90 % CI: 7,0; 9,8) und 20,3 Schläge/Minute (90 % CI: 18,9; 21,7).

In Langzeit-EKGs über 24 Stunden wurden in einer sechsmonatigen Studie bei 53 COPD-Patienten, die einmal täglich mit 55/22 µg UMEC/VI behandelt wurden, und in einer weiteren sechsmonatigen Studie bei 55 Patienten, die einmal täglich eine Dosis von 113/22 µg erhielten, keine klinisch signifikanten Wirkungen auf den Herzrhythmus festgestellt. Dasselbe geht aus einer zwölfmonatigen Studie hervor, in der 226 Patienten einmal täglich 113/22 µg UMEC/VI erhielten (*Fachinformation 2014*).

5. Wirksamkeit

5.1. Phase-II-Studien

5.1.1. Umeclidinium und Vilanterol als Monotherapie

Eine vierwöchige inhalative Verabreichung von 125, 250 bzw. 500 µg UMEC einmal täglich führte zu einer signifikanten Steigerung der FEV₁-Talwerte bei COPD-Patienten im Vergleich zu Plazebo (*Decramer et al. 2011*). Der Wirkstoff zeigte in weiteren Phase-II-Studien eine dosisabhängige Erhöhung des FEV₁-Tal-

werts und damit seine Eignung zur einmal täglichen Verabreichung (Church et al. 2012a, b, Donohue et al. 2012). In der Untersuchung von Donohue et al. (2012) wurde die Wirkung der einmal täglichen Verabreichung von 62,5, 125, 250, 500 und 1.000 µg bzw. der zweimal täglichen Verabreichung von 62,5, 125 und 500 µg UMEC mit der Einmalgabe von 18 µg Tiotropium (TIO) und Plazebo verglichen. Die einmalige Verabreichung führte im Vergleich zu Plazebo in allen Dosierungen zu einer signifikanten Erhöhung des FEV₁-Talwerts, wobei die am Tag 15 gemessenen Werte zwischen 95 und 186 ml über Plazebo lagen (p = 0,006). Bei zweimaliger Verabreichung von UMEC wurden im Vergleich zu Plazebo Erhöhungen der FEV₁-Talwerte von 79 bis 172 ml (p = 0,03) festgestellt, mit TIO (18 µg) waren es 105 ml (p = 0,003). Die zweimal tägliche Verabreichung von UMEC brachte keinen Vorteil, zudem hielten die bronchodilatatorischen Effekte deutlich länger als 24 Stunden an. Die inhalative Verabreichung von VI erbrachte bei Dosierungen von 3, 6,25, 12,5, 25 und 50 µg einmal pro Tag eine signifikante Steigerung der FEV₁-Talwerte (Hananian et al. 2012).

5.2. Phase-III-Studien

In der Fachinformation (2014) werden acht klinische Phase-III-Studien zur Wirksamkeit von einmal täglich angewendetem UMEC/VI angeführt, die teilweise noch nicht publiziert sind. Die Zahl der Studienteilnehmer mit der Diagnose COPD wird insgesamt mit 6.835 angegeben. Davon waren 5.618 Patienten

in fünf sechsmonatigen Studien eingeschlossen, von denen zwei plazebo- und drei mit TIO (18 µg) verumkontrolliert waren. Insgesamt 655 Patienten nahmen an zwei dreimonatigen Studien teil, bei denen auch die körperliche Leistungsfähigkeit untersucht wurde. Eine ergänzende zwölfmonatige Studie umfasste 562 Patienten. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 2** zusammengefasst. In der Folge werden Daten aus einigen publizierten Studien dargestellt, die auch in Übersichtsarbeiten von Cazzola et al. (2013b), Feldman & Edin (2013), Gras (2014) und Scott & Hair (2014) erwähnt werden.

5.2.1. Lungenfunktion

Bei COPD ist zumindest eine Erhöhung des FEV₁-Talwerts (trough FEV₁) um 100 ml notwendig, um einen klinisch relevanten Unterschied bezüglich der Kurzatmigkeit zu erzielen (Donohue 2005). Zwei sechsmonatige Studien mit verschiedenen Konzentrationen der einmal täglich verabreichten Kombinationstherapie wurden im Vergleich zu den Einzelsubstanzen und Plazebo durchgeführt. Sowohl in der Dosierung 62,5/25 (Donohue et al. 2013a) als auch in der Dosierung 125/25 µg (Celli et al. 2014) konnten die FEV₁-Talwerte bei COPD-Patienten mit UMEC/VI signifikant und im Vergleich zu den Monosubstanzen stärker erhöht werden (**siehe Abb. 4 und Tab. 3**).

In der Studie von Donohue et al. (2013a; NCT1313650, DB2113373) waren 1.532 Patienten (Intention To Treat, ITT)

Tabelle 2: Lungenfunktion, Symptomatik und Lebensqualität

Behandlungsvergleiche mit Umeclidinium / Vilanterol 55/22 µg	Behandlungsunterschied ¹ (95 %-Konfidenzintervalle, p-Wert)			
	FEV ₁ -Talwert (ml)	TDI Gesamtscore	SGRQ Gesamtscore	Gebrauch von Notfallmedikation ³
UMEC/VI (n = 413) versus Plazebo (n = 280)	167 (128; 207) <0,001	1,2 (0,7; 1,7) <0,001	-5,51 (-7,88; -3,13) <0,001*	-0,8 (-1,3; -0,3) 0,001*
UMEC/VI (n = 413) versus 55 µg UMEC (n = 418)	52 (17; 87) 0,004	0,3 (-0,2; 0,7) 0,244	-0,82 (-2,90; 1,27) 0,441	-0,6 (-1,0; -0,1) 0,014*
UMEC/VI (n = 413) versus 22 µg VI (n = 421)	95 (60; 130) <0,001	0,4 (-0,1; 0,8) 0,117	-0,32 (-2,41; 1,78) 0,767	0,1 (-0,3; 0,5) 0,675
UMEC/VI (n = 454) versus 18 µg TIO (n = 451) (Studie ZEP117115)	112 (81; 144) <0,001	n.b.	-2,10 (-3,61; -0,59) 0,006	-0,5 (-0,7; -0,2) <0,001
UMEC/VI (n = 207) versus 18 µg TIO (n = 203) (Studie DB2113360)	90 (39; 141) <0,001	0,1 ² (-0,4; 0,5)	0,75 (-2,12; 3,63) 0,607	-0,7 (-1,2; -0,1) 0,022
UMEC/VI (n = 217) versus 18 µg TIO (n = 215) (Studie DB2113374)	60 (10; 109) 0,018*	0,817	-0,17 (-2,85; 2,52) 0,904	-0,6 (-1,2; 0,0) 0,069

UMEC = Umeclidinium; VI = Vilanterol; TIO = Tiotropium; FEV₁ = Forciertes Expiratorisches Lungenvolumen; TDI = Transition Dyspnea Index; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire; n = Patientenzahl in der „Intent-to-Treat“-Population; n.b. = nicht bestimmt

¹ Mittelwert der kleinsten Quadrate; ² Gepoolte Daten aus den Studien DB2113360 und DB2113374; ³ Differenz der Mittelwerte der Anzahl der Sprühstöße pro Tag über die Wochen 1 bis 24

*In dieser Studie wurde das Testverfahren der statistischen Hierarchisierung angewendet. Das Ergebnis lag unter einem anderen Test, der keine statistische Signifikanz erreichte. Deshalb kann nicht sicher von einer statistischen Signifikanz dieses Vergleichs ausgegangen werden.

Quelle: Fachinformation 2014

Tabelle 3: Sechsmonatige Zulassungsstudien bei mäßiger bis schwerer COPD

Referenz	Studie	Behandlungsgruppen
Decramer et al. 2014	DB2113360, Studie 3	UMEC/VI 125/25 µg (n=214), UMEC/VI 62,5/25 µg (n=212), TIO 18 µg (n=208), VI 25 µg (n=209)
Celli et al. 2014	DB2113361, Studie 2	UMEC/VI 125/25 µg (n=403), VI 25 µg (n=404), UMEC 125 µg (n=407), Plazebo (n=275)
Donohue et al. 2013a	DB2113373, Studie 1	UMEC/VI 62,5/25 µg (n=413), VI 25 µg (n=421), UMEC 62,5 µg (n=418), Plazebo (n=280)
Decramer et al. 2014	DB2113374, Studie 4	UMEC 125 µg (n=222), UMEC/VI 62,5/25 µg (n=217), UMEC/VI 125/25 µg (n=215), TIO 18 µg (n=215)
Respir Med (accepted)	ZEP117115, Studie 5	UMEC/VI 62,5/25 µg (n=454), TIO 18 µg (n=451)

UMEC = Umeclidinium, TIO = Tiotropium, VI = Vilanterol
 Quelle: Feldman & Edin 2013

mit mittlerer bis schwerer COPD (GOLD II-IV) eingeschlossen. Primärer Endpunkt war die Veränderung des FEV₁-Talwerts am Tag 169 (23–24h post-dose) im Vergleich zu Plazebo. Der mittlere Anstieg (least square changes) betrug für die Kombinationstherapie mit UMEC/VI (62,5/25), UMEC (62,5) und VI (25 µg) 167, 115 und 72 ml (p < 0,001).

Die Wirkung der Kombinationstherapie war signifikant besser als diejenige der Monotherapien. Mit der Kombinationstherapie waren die 0 bis 6 Stunden gewichteten FEV₁-Talwerte (sekundärer Endpunkt der Studie) am Tag 168 im Vergleich zu UMEC

um 52 und im Vergleich zu VI um 95 ml höher (p = 0,004). Die maximale absolute Erhöhung der gewichteten FEV₁-Werte in den ersten sechs Stunden an den Tagen 1 und 168 lagen mit der Kombinationstherapie bei 273 und 320 ml und waren damit höher als diejenigen der Monotherapien bzw. Plazebo (p ≤ 0,001).

In der Studie von Celli et al. (2014, NCT01313637) waren 1.489 Patienten (ITT) mit mittlerer bis schwerer COPD (GOLD II–IV) eingeschlossen. Primärer Endpunkt war auch hier die Veränderung des FEV₁-Talwerts am Tag 169 im Vergleich zu Plazebo. Der mittlere Anstieg betrug für die Kombinationstherapie mit UMEC/VI (125/25), UMEC (125) und VI (25 µg) 283, 160 und 124 ml (p < 0,001). Der mit der Kombinationstherapie erzielte Anstieg war im Vergleich zu einer Monotherapie mit UMEC um 79 ml und im Vergleich zu VI um 114 ml höher (p < 0,001). Die maximalen Erhöhungen der gewichteten FEV₁-Werte in den ersten sechs Stunden an den Tagen 1 und 168 lagen mit der Kombinationstherapie bei 308 und 341 ml und waren damit höher als diejenigen bei den Monotherapien und Plazebo (p ≤ 0,001).

In zwei sechsmonatigen Studien wurde die einmal täglich verabreichte Kombinationstherapie mit 62,5/25 bzw. 125/25 µg UMEC/VI mit Monotherapien von VI (25 µg), UMEC (125 µg) und TIO (18 µg) verglichen. In diesen Studien von Decramer et al. (2014) waren 843 und 849 Patienten (ITT) mit mittlerer bis schwerer COPD (GOLD II-IV) eingeschlossen (siehe Tab. 3). Primärer Endpunkt war die Veränderung des FEV₁-Talwerts am Tag 169. Der mittlere Anstieg war bei den Kombinationstherapien signifikant höher als bei TIO (18 µg). Mit 125/25 bzw. 62,5/25 µg UMEC/VI wurde derselbe mittlere Anstieg des FEV₁-Talwerts von etwa 210 ml erreicht, mit TIO (18 µg) waren es 121 und 149 ml. Die maximale Erhöhung der gewichteten

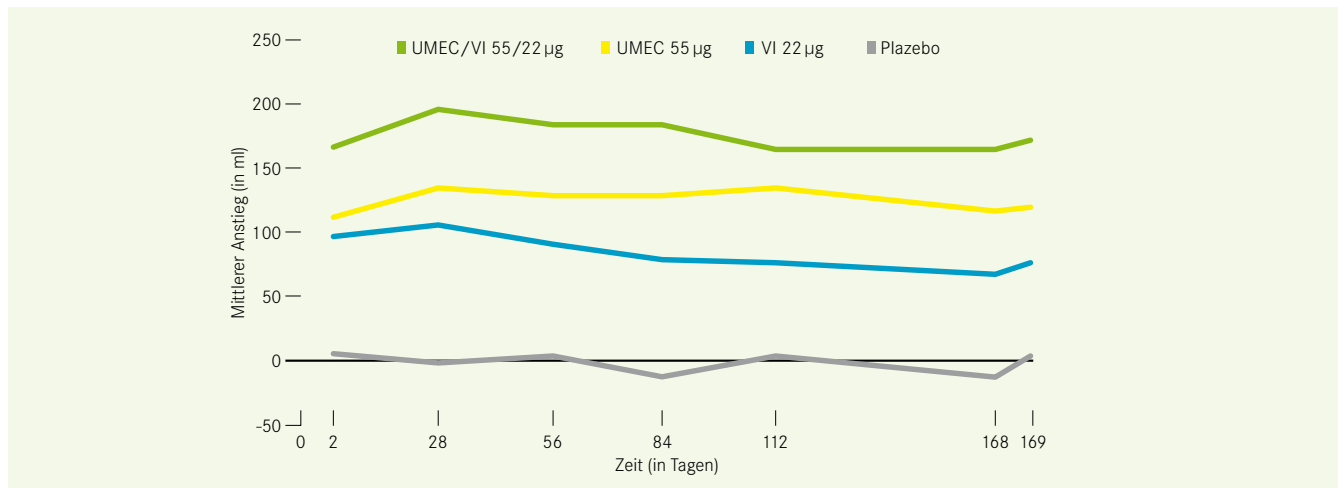


Abbildung 4. Wirkung von Umeclidinium/Vilanterol auf die Lungenfunktion (FEV₁) Der mittlere Anstieg des forcierten expiratorischen Einsekundenvolumens (FEV₁) am Tag 169 betrug im Vergleich zu Plazebo bei der Kombinationstherapie mit Umeclidinium/Vilanterol (55/22 µg) 167 ml (95 % CI 128–207; p < 0,001). Bei der Therapie mit UMEC/VI (55/22 µg) wurde gegenüber der Monotherapie mit UMEC ein Anstieg von 52 ml (95 % CI 17–87; p = 0,004) verzeichnet, gegenüber der Monotherapie mit VI (22 µg) waren es 95 ml (95 % CI 60–130; p < 0,001).

UMEC = Umeclidinium, VI = Vilanterol Quelle: Donohue et al. 2013a, Fachinformation 2014

Tabelle 4: Häufige und gelegentliche Nebenwirkungen von Umeclidinium/Vilanterol

Systemorganklasse	Nebenwirkung(en)	Häufigkeit*
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der Harnwege; Sinusitis; Nasopharyngitis; Pharyngitis; Infektion der oberen Atemwege	häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	häufig
Herzkrankungen	Vorhofflimmern; supraventrikuläre Tachykardie; idioventrikulärer Rhythmus; Tachykardie; supraventrikuläre Extrasystolen	gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Husten; Schmerzen im Oropharynx	häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation; trockener Mund	häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	gelegentlich

* Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) Quelle: Fachinformation 2014

FEV₁-Werte in den ersten sechs Stunden war bei den Kombinationstherapien signifikant besser als bei den Monotherapien.

In einer ähnlich angelegten Studie (n = 869) wurde die einmal täglich verabreichte Kombinationstherapie mit 62,5/25 bzw. 125/25 µg UMEC/VI mit Monotherapien von UMEC (125 µg) und TIO (18 µg) verglichen (Decramer et al. 2014). Mit der Ausnahme, dass die Unterschiede bezüglich der FEV₁-Talwerte zwischen den Kombinationstherapien mit UMEC/VI (62,5/25 bzw. 125/25 µg) und der Monotherapie mit UMEC nicht signifikant waren, wurden vergleichbare Ergebnisse erzielt. Die maximale Erhöhung der gewichteten FEV₁-Werte in den ersten sechs Stunden war bei den Kombinationstherapien wieder signifikant höher als bei den Monotherapien.

5.2.2. Symptombezogene Ergebnisse

Kurzatmigkeit (Dyspnoe)

Das Ausmaß der Kurzatmigkeit (Dyspnoe) kann bei COPD-Patienten mithilfe des Transition Dyspnea Index (TDI) ermittelt werden, der von starker Verschlechterung (-3) bis starker Verbesserung (+3) reicht. Eine Änderung von mindestens einer Einheit im TDI-Gesamtscore wird als klinisch relevant erachtet (Witek & Mahler 2003). Eine sechsmonatige Kombinationstherapie mit 62,5/25 bzw. 125/25 µg UMEC/VI führte im Vergleich zu Placebo zu einem signifikanten Anstieg des TDI-Scores (Donohue et al. 2013a, Celli et al. 2014), wobei die höhere Dosis keinen wesentlichen Unterschied erbrachte.

Die in der Fachinformation (2014) gelisteten Ergebnisse sind in **Tabelle 2** dargestellt. Die Verbesserungen der TDI-Gesamtscores im Vergleich zu den Monotherapien mit UMEC bzw. VI und TIO (18 µg) waren nicht signifikant. Der Anteil der Patienten, die nach sechs Monaten mit dem minimalen klinisch bedeutsamen Unterschied (Minimum Clinically Important Difference, MCID) von einer Einheit ansprachen, war mit der Kombinationstherapie in der empfohlenen Dosis 55/22 µg UMEC/VI am größten und betrug 58 %. In der UMEC- bzw. Vilanterol-Gruppe lag er bei 53 % bzw. 51 %, in der Placebogruppe bei 41 %.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur Einschätzung des Einflusses von Lungenerkrankungen bzw. deren Behandlung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde der St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) entwickelt (Jones 2005). Die SGRQ-Scores reichen von bestenfalls 0 bis schlechtestenfalls 100. Als minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied gelten vier Einheiten.

Eine sechsmonatige Kombinationstherapie mit 62,5/25 bzw. 125/25 µg UMEC/VI führte im Vergleich zu Placebo zu einem signifikanten Abfall des SGRQ-Scores (Donohue et al. 2013a, Celli et al. 2014).

Die in der Fachinformation (2014) gelisteten Ergebnisse sind in **Tabelle 2** dargestellt. Im Vergleich zu den Monotherapien und Placebo wurden Verbesserungen des SGRQ-Scores erreicht. Im Vergleich zu TIO (18 µg) war der Anstieg in einer der drei angeführten Studien signifikant, in zweien nicht.

Der Anteil der Patienten, die nach sechs Monaten eine MCID aufwiesen, war in der Gruppe mit der Kombinationstherapie in der empfohlenen Dosis 55/22 µg UMEC/VI am größten und betrug 49 %. In der UMEC- bzw. Vilanterol-Gruppe lag er bei 44 bzw. 48 %, in der Placebogruppe bei 34 %. In den verumkontrollierten Studien war der Anteil in den UMEC/VI-Gruppen um drei bis sieben Prozent, also nicht signifikant, höher als in den 18-µg-Tiotropium-Gruppen.

Anwendung einer Bedarfsmedikation

Der Rückgang in der Anwendung einer Bedarfsmedikation von kurzwirksamen Beta-2-Agonisten (Short-Acting Beta Agonists, SABA) wird als Indikator für die Wirksamkeit von COPD-Therapien eingesetzt (Mahler et al. 2002).

Eine sechsmonatige Kombinationstherapie mit 62,5/25 bzw. 125/25 µg UMEC/VI führte im Vergleich zu Placebo zu einem signifikanten Rückgang von Bedarfsmedikationen (Donohue et al. 2013a, Celli et al. 2014). Der Rückgang war im Vergleich zu den Monotherapien und TIO (18 µg) ebenfalls stärker ausgeprägt (Anzueto et al. 2013).

Die in der Fachinformation (2014) gelisteten Ergebnisse sind

in **Tabelle 2** dargestellt. Die Therapie mit 55/22 µg UMEC/VI reduzierte die Anwendung der Bedarfsmedikation mit Salbutamol im Vergleich zu Placebo und UMEC. Die Patienten kamen längere Zeit ohne Bedarfsmedikation aus, nämlich 36,1 vs. 21,7 % der Tage. Auch im Vergleich zu TIO (18 µg) war die Notwendigkeit einer Notfalltherapie mit der Kombinationstherapie geringer, in zwei der drei Studien signifikant. Die Tage ohne Bedarfsmedikation lagen mit der Kombinationstherapie zwischen 17,6 und 21,5 %, in der 18-µg-Tiotropium-Gruppe zwischen 11,7 und 13,4 %.

COPD-Exazerbationen

Grundsätzlich wurden in die Studien zu UMEC/VI nur stabile COPD-Patienten aufgenommen. Häufige Exazerbationen in der Vorgeschichte waren ein Ausschlusskriterium, ebenso das Auftreten einer Exazerbation im Untersuchungszeitraum. Die Auswertung dieses Kriteriums ergab in zwei Studien mit sechsmonatiger Kombinationstherapie mit 62,5/25 bzw. 125/25 µg UMEC/VI im Vergleich zu Placebo eine Exazerbationsrate von 8 versus 14 % (Donohue et al. 2013, Celli et al. 2014).

In der Fachinformation (2014) wird eine Verringerung des Risikos für COPD-Exazerbationen bei Therapie mit 55/22 µg UMEC/VI gegenüber Placebo um 50 % angegeben (Hazard Ratio (HR) 0,5; p = 0,004). Dabei wurde das Verfahren der statistischen Hierarchisierung angewendet. Das Ergebnis lag unter einem Test, der keine statistische Signifikanz erreichte. Deshalb kann nicht sicher von einer statistischen Signifikanz dieses Vergleichs ausgegangen werden.

Körperliche Belastbarkeit und Lungenvolumen

Die Belastungsdauer wurde in zwei Studien mit UMEC/VI mithilfe des Endurance ShuttleWalk Test (ESWT; Gloeckl et al. 2013) gemessen. Die Angaben wurden Maltais et al. (2013) und der Fachinformation (2014) entnommen. Während es in der Studie (NCT01323660) mit 55/22 µg UMEC/VI drei Stunden nach Anwendung zu einer signifikanten und anhaltenden Verbesserung der Belastungsdauer (Exercise Endurance Time, EET) kam, waren in der zweiten Studie (NCT01328444) zwar Verbesserungen zu beobachten, diese waren allerdings statistisch nicht signifikant. Die bei der Kombinationstherapie beobachteten Verbesserungen bei den Parametern für das Lungenvolumen (Inspiratorische Kapazität, Residualvolumen, funktionelle Residualkapazität) waren in der ersten Studie signifikant, in der zweiten nicht. Das Ergebnis lag unter einem Test, der keine statistische Signifikanz erreichte. Deshalb kann nicht von einer statistischen Signifikanz dieses Vergleichs ausgegangen werden.

5.3. Studien zum Inhalatorsystem Ellipta®

Umeclidinium/Vilanterol wird in einem eigenen Zweistreifen-Trockenpulver-Inhalatorsystem appliziert. Die Bedeutung der Funktionsweise des Inhalators für Compliance und damit den Therapieerfolg wird in mehreren Analysen hervorgehoben. Man

geht davon aus, dass Schwierigkeiten bei der Applikation für einen beträchtlichen Anteil der mangelnden Therapieerfolge mit entsprechenden gesundheitlichen und gesundheitsökonomischen Folgen verantwortlich sind (Price et al. 2013). Eine Studie bei 1.233 Asthmapatienten hat gezeigt, dass die Anwendung eines inhalativen Kortikosteroids einmal täglich die Compliance im Vergleich zu einer zweimal täglichen Anwendung signifikant erhöht (Price et al. 2010). In mehreren Studien zu Fluticasonfuroat/Vilanterol wurde auch die Einschätzung der Patienten betreffend den Inhalator erhoben. Dabei hat sich gezeigt, dass 98 % der Patienten am ersten Tag der Anwendung in der Lage waren, den Inhalator korrekt einzusetzen – ebenso nach sechs Wochen (Riley et al. 2013).

6. Verträglichkeit

Die Verträglichkeit wurde in einer randomisierten Crossover-Phase-I-Studie bei gesunden Probanden untersucht (NCT00976144; Kelleher et al. 2012). Die 16 Teilnehmer erhielten entweder UMEC (500 µg), VI (50 µg), UMEC/VI (500/50 µg) oder Placebo. Es wurden keine schweren Nebenwirkungen oder Todesfälle berichtet. Die auftretenden leichten Nebenwirkungen wurden nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang gebracht.

Die Verträglichkeit bei COPD-Patienten wurde von Feldman et al. (2012; NCT01039675) untersucht. Von den 51 Teilnehmern erhielten 42 Personen 500/25 µg UMEC/VI einmal täglich, davon berichteten elf Patienten über Nebenwirkungen. In der Placebogruppe wurden bei einem Studienteilnehmer Nebenwirkungen registriert. Es kam zu keinen schwerwiegenden Ereignissen. Das Präparat wurde als gut verträglich eingestuft.

In einer randomisierten, multizentrischen, doppelblinden und placebokontrollierten Phase-III-Langzeitsicherheitsstudie wurden COPD-Patienten 52 Wochen lang untersucht (NCT01316887, Donohue et al. 2013b). Die 562 Teilnehmer erhielten entweder UMEC/VI (125/25 µg), UMEC (125 µg) oder Placebo. Da die Daten zur Sicherheit aus Phase-II-Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen der 113 und der 55 µg-Dosis gezeigt hatten, die Inzidenz und Häufigkeit von Nebenwirkungen aber generell mit der Dosis steigt, wurde für diese Studie die höhere Dosierung gewählt. Leichte Nebenwirkungen wurden in allen Studiengruppen mit der gleichen Häufigkeit beobachtet, wobei Kopfschmerzen mit acht bis elf Prozent an erster Stelle lagen. So wie in der Phase-I-Sicherheitsstudie wurden auch hier keine klinisch relevanten Unterschiede bei Vitalzeichen oder Laborwerten festgestellt. Von den fünf im Untersuchungszeitraum eingetretenen Todesfällen waren vier in der UMEC- und einer in der Placebogruppe zu verzeichnen. Keiner war mit der Studienmedikation assoziierbar. In der UMEC/VI-Gruppe wurden mit acht Prozent weniger durch Nebenwirkungen bedingte Studienabbrüche verzeichnet als in der Umeclidinium-Gruppe (9 %) und der Placebogruppe (12 %).

Das in der Fachinformation angeführte Sicherheitsprofil von UMEC/VI beruht auf den im Rahmen des klinischen Entwick-

lungsprogramms erhobenen Daten von 6.855 COPD-Patienten. Davon erhielten 2.354 Teilnehmer aus Phase-III-Studien das Präparat 24 Wochen oder länger. In den 24-wöchigen Studien erhielten 1.296 Patienten die empfohlene Dosis von 55/22 μg , 832 eine Dosis von 113/22 μg . Die erhöhte Dosis wurde auch in einer zwölfmonatigen Studie mit 226 Teilnehmern eingesetzt. Alles in allem wurde Nasopharyngitis mit neun Prozent am häufigsten als Nebenwirkung erfasst. Eine Auflistung aller Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von $\geq 1:1.000$ findet sich in **Tabelle 4**.

Bei Anwendung von Muscarinrezeptor-Antagonisten und Beta-2-Agonisten können kardiovaskuläre Nebenwirkungen wie Herzrhythmusstörungen (z.B. Vorhofflimmern, Tachykardie) auftreten. Da Patienten mit klinisch bedeutsamer, unkontrollierter kardiovaskulärer Erkrankung von den klinischen Studien zu UMEC/VI ausgeschlossen waren, sollte das Präparat bei schweren kardiovaskulären Erkrankungen mit Vorsicht angewendet werden.

Beta-2-Agonisten können bei manchen Patienten eine vorübergehende, aber signifikante Hypokaliämie verursachen, die unter Umständen mit unerwünschten kardiovaskulären Wirkungen verbunden sein kann. Bei Einhaltung der empfohlenen Dosierung wurden in den klinischen Studien zu UMEC/VI keine diesbezüglichen Vorfälle beobachtet. Bei gleichzeitiger Anwendung anderer Medikamente, die ebenfalls Hypokaliämie verursachen können, ist Vorsicht geboten.

Beta-2-Agonisten können bei manchen Patienten einen vorübergehenden, aber klinisch relevanten Anstieg des Blutzuckerspiegels verursachen. Bei Einhaltung der empfohlenen Dosierung wurden in den klinischen Studien zu UMEC/VI keine diesbezüglichen Vorfälle beobachtet. Bei Patienten mit Diabetes sollte der Blutzuckerspiegel bei Anwendung des Präparats aber engmaschiger überwacht werden.

Bei Patienten mit konvulsiven Erkrankungen oder Thyreotoxikose sollte UMEC/VI nur mit Vorsicht angewendet werden.

7. Dosierung und Verabreichung

Die empfohlene Dosis beträgt 55/22 μg einmal am Tag, was auch der Höchstdosis entspricht. Bei älteren Patienten (> 65 Jahre), Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Patienten mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh A und B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung sollte täglich zur selben Zeit erfolgen. Wird eine Dosis ausgelassen, sollte die nächste Anwendung am nächsten Tag zur üblichen Zeit erfolgen. Wird der Inhalator im Kühlschrank aufbewahrt, ist er vor Anwendung mindestens eine Stunde auf Raumtemperatur zu bringen.

8. Zulassungsstatus

Umeclidinium/Vilanterol als einzeldosiertes Pulver zur Inhalation ist in Deutschland für die regelmäßige Behandlung von chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) bei Erwachsenen zugelassen, bei denen ein inhalatives Kombinationspräparat aus langwirksamem Muscarinrezeptorantagonist und Beta-2-Agonist angezeigt ist.

9. Beurteilung und Aussichten

Aufgrund der steigenden Prävalenz von COPD (*Lozano et al. 2012*) sind vermehrte Anstrengungen in Richtung Prävention und Therapie erforderlich. Umeclidinium/Vilanterol ist eines der ersten zugelassenen Kombinationspräparate mit zwei gleichzeitig verabreichten, langwirksamen Bronchodilatoren zur Behandlung von COPD. Das Kombinationspräparat hat im Vergleich mit den Einzelsubstanzen und im Vergleich mit Tiotropium (18 μg) eine signifikante Verbesserung des forcierten expiratorischen Einsekundenvolumens gezeigt. Es wurde eine Erhöhung der FEV₁-Talwerte festgestellt sowie eine absolute Erhöhung der gewichteten FEV₁-Werte in den ersten sechs Stunden. Ein minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied wurde jedoch nicht erreicht.

In den Zulassungsstudien von Umeclidinium/Vilanterol wurde auch der steigenden Bedeutung von Parametern, die über die Messung der Lungenfunktion hinausgehen, Rechnung getragen. Bezüglich der Lebensqualität wurde in einer Studie eine signifikante Verbesserung gegenüber Tiotropium (18 μg) festgestellt, wobei das Kriterium des klinisch bedeutsamen Unterschieds ebenfalls nicht erreicht wurde.

Um die oftmals leider schlechte Therapieadhärenz von COPD-Patienten zu verbessern, gelten nur einmal täglich anzuwendende Präparate als aussichtsreich (*Cazzola et al. 2013b; Feldman & Edin 2013*). Somit lassen sich vom Kombinationspräparat Umeclidinium/Vilanterol Vorteile hinsichtlich der Therapieadhärenz erwarten. Um den Beitrag von Umeclidinium/Vilanterol zum therapeutischen Spektrum der COPD wirklich einschätzen zu können, sind weitere Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit wünschenswert. Es ist damit zu rechnen, dass die derzeit laufenden Langzeitstudien für Umeclidinium/Vilanterol diese Informationen zugänglich machen.

Generell wäre es von Interesse, die Mechanismen der synergistischen Effekte zwischen LAMAs und LABAs weiter aufzuklären. Eine genauere Kenntnis dieser Mechanismen könnte letztlich auch Möglichkeiten einer individuellen Therapie und damit einer personalisierten Medizin für COPD-Patienten eröffnen.

Die Autoren

Univ.-Prof. Dr. Otto Burghuber
I. Interne Lungenabteilung
Sozialmedizinisches Zentrum Baumgartner Höhe,
Otto-Wagner-Spital und Pflegezentrum
Baumgartner Höhe 1, 1140 Wien
E-Mail: otto.burghuber@wienkav.at

Univ.-Prof. Dr. Horst Olschewski
Universitätsklinik für Innere Medizin
Klinische Abteilung für Pulmologie
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz
E-Mail: horst.olschewski@medunigraz.at

Univ.-Prof. Dr. Michael Studnicka
Universitätsklinik für Pneumologie/Lungenheilkunde
Salzburger Landeskliniken – Universitätsklinikum Salzburg
Müllner Hauptstraße 48, 5020 Salzburg
E-Mail: m.studnicka@salk.at

Abkürzungen

ATP	AdenosinTriPhosphat
AUC	Area Under the Curve
CI	Confidence Interval
C_{max}	Maximale Plasmakonzentration
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CYP	Cytochrom P450
EET	Exercise Endurance Time
ESWT	Endurance Shuttlewalk Test
FEV ₁	Expiratorische Einsekundenkapazität
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
ITT	Intention To Treat
LABA	Long-Acting Beta-2 Agonist
LAMA	Long-Acting Muscarinic Antagonist
MCID	Minimum Clinically Important Difference
$t_{1/2}$	Terminale Halbwertszeit
TDI	Transition Dyspnea Index
TIO	Tiotropium
UMEC	Umeclidiniumbromid
VI	Vilanteroltrifenat

Literatur

Agusti A, Edwards LD, Celli B, et al.: Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort; *Eur Respir J* 2013; 42: 636-646

Ahmedat AS, Warnken M, Juergens UR, et al.: β_2 -adrenoreceptors and muscarinic receptors mediate opposing effects on endothelin-1 expression in human lung fibroblasts; *Eur J Pharmacol* 2012; 691: 218-224

Anzueto A, Decramer M, Kaelin T, et al.: The efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol compared with tiotropium or vilanterol over 24 weeks in subjects with COPD; *Am J Respir Crit Care Med* 2013 (109th IntConf Am Thorac Soc 2013); 187: A4268

Barrett VJ, Morrison V, Sturton RG, et al.: Pharmacological characterisation of GW642444, a long-acting β_2 -agonist (LABA) with rapid onset and long duration, on isolated large and small human airways; *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: A4453

Batram 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 β_2 adrenoceptor agonist with a 24-h duration of action; *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 317: 762-770

Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al.: International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study; *Lancet* 2007; 370: 741-750

Cazzola M, Page CP, Rogliani P, et al.: β_2 -agonist therapy in lung disease; *Am J Respir Crit Care Med* 2013a; 187: 690-696

Cazzola M, Segreti A, Matera MG: New developments in the combination treatment of COPD: focus on umeclidinium/vilanterol; *Drug Des Dev Ther* 2013b; 7: 1201-1208

Celli B, Crater G, Kilbride S, et al.: Once-Daily Umeclidinium/Vilanterol 125/25 μ g Therapy in COPD; *Chest* 2014; 145: 981-991

Church A, Beerah M, Brooks J, et al.: Umeclidinium (GSK573719) dose response and dosing interval in COPD; *Eur Respir J* 2012a (Annu Congr Eur Respir Soc (ERS) 2012); 40(Suppl. 56): Abstract P2121

Church A, Kalberg C, Shah P, et al.: An analysis of the dose response of umeclidinium (GSK573719) administered once or twice

daily in patients with COPD; *Chest* 2012b (Ann Meet Am Coll Chest Physicians (ACCP) 2012); 142: Abstract 672A

Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, et al.: Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials; *Lancet Respir Med* 2014; 2: 472-486

Decramer M, Maltais F, Feldman G, et al.: Bronchodilation of umeclidinium, a new long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients; *Respir Physiol Neurobiol* 2013; 185: 393-399

Decramer M, Maltais F, Feldman G, et al.: Dose-related efficacy of GSK573719, a new long-acting muscarinic receptor antagonist (LAMA) offering sustained 24-hour bronchodilation, in COPD; *Eur Respir J (Annu Congr Eur Respir Soc (ERS) 2011)*; 38(Suppl. 55): Abstract P878

Donohue JF, Anzueto A, Brooks J, et al.: A randomized, double-blind dose-ranging study of the novel LAMA GSK573719 in patients with COPD; *Resp Med* 2012; 106: 970-979

Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, et al.: Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD; *Resp Med* 2013a; 107: 1538-1546

Donohue JF, Niewoehner D, Brooks J, et al.: Long-term safety and tolerability of umeclidinium/vilanterol and umeclidinium in COPD; *Eur Respir J* 2013b (Annu Congr Eur Respir Soc (ERS) 2013); 42(Suppl. 57): Abstract P760

Donohue JF: Minimal clinically important differences in COPD lung function; *COPD* 2005; 2: 111-124.

Fachinformation Anoro® Ellipta®, Umeclidinium/Vilanterol, Glaxo Group Limited, EMA: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002751/WC500168424.pdf

Feldman G, Walker RR, Brooks J, et al.: 28-Day safety and tolerability of umeclidinium in combination with vilanterol in COPD: A randomized placebo-controlled trial; *Pulm Pharmacol Ther* 2012; 25: 465-471

- Feldman GJ & Edin A: The combination of umeclidinium bromide and vilanterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current evidence and future prospects; *Ther Adv Respir Dis* 2013; 7: 311-319
- Ford AJ, Hughes S, Morrison V, et al.: In vitro and in vivo pharmacological characterisation of GW642444, a novel long-acting beta 2 agonist (LABA), with fast onset and long duration in the guinea-pig. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 (106th IntConf Am Thorac Soc 2010); 181 (Abstract issue): Abstract 5677
- Geldmacher H, Biller H, Herbst A, et al.: Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland; *Dtsch med Wochenschr* 2008; 133(50): 2609-2614
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease
- Gloeckl R, Marinov B & Pitta F: Practical recommendations for exercise training in patients with COPD; *Eur Respir Rev* 2013; 22: 128, 178-186
- Goyal N, Beerah M, Kalberg C et al.: Population Pharmacokinetics of Inhaled Umeclidinium and Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease; *Clin Pharmacokinet* 2014; 53: 637-648
- Gras J: Umeclidinium/Vilanterol fixed-dose combination for COPD; *Drugs Today* 2014; 50: 231-238
- Hanania NA, Feldman G, Zachgo W, et al.: The efficacy and safety of the novel long-acting beta 2 agonist vilanterol in COPD patients: a randomized placebo-controlled trial; *Chest* 2012; 142: 119-127
- Johnson M: The beta-adrenoreceptor; *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: S146-153
- Jones PW: St. George's Respiratory Questionnaire: MCID; *COPD* 2005; 2: 75-79
- Kelleher D, Tombs L, Crater G, et al.: A placebo- and moxifloxacin-controlled thorough QT study of umeclidinium monotherapy and umeclidinium/vilanterol combination in healthy subjects (abstract); *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: A1487
- Kelleher DL, Mehta RS, Jean-Francois BM et al.: Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Umeclidinium and Vilanterol Alone and in Combination: A Randomized Crossover Trial; *PLoS One* 2012; 7: e50716
- Kempford R, Norris V & Siederer S: Vilanteroltrifenatate, a novel inhaled long-acting beta2 adrenoceptor agonist, is well tolerated in healthy subjects and demonstrates prolonged bronchodilation in subjects with asthma and COPD; *Pulm Pharmacol Ther* 2013; 26: 256-264
- Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, et al.: Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study; *Eur Respir J* 2011; 37: 264-272
- Lainé DI, Luttmann MA, Foley JJ, et al.: The pre-clinical pharmacology of the inhaled muscarinic antagonist GSK573719 predicts one-daily clinic dosing; *Eur Respir J (Ann Congr Eur Respir Soc (ERS) 2011)* 2011; 38(Suppl. 55): Abstract 3450
- Lainé DI, McClelland B, Thomas S, et al.: Discovery of novel 1-azoniabicyclo[2.2.2]octane muscarinic acetylcholine receptor antagonists; *J Med Chem* 2009; 52: 2493-2505
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al.: Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010; *Lancet* 2012; 380: 2095-2128
- Mahler DA, Wire P, Horstman D, et al.: Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease; *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1084-1091
- Maltais F, Singh S, Donald A, et al.: Effects of a combination of vilanterol and umeclidinium on exercise endurance in subjects with COPD: two randomised clinical trials (abstract no. P761); In: 23rd Annual Congress of the European Respiratory Society, Barcelona, 7-11 Sep 2013
- Mehta R, Kelleher D, Preece A et al.: Effect of verapamil on systemic exposure and safety of umeclidinium and vilanterol: a randomized and open-label study; *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8: 159-167
- Meurs H, Dekkers BG, Maarsingh H, et al: Muscarinic receptors on airway mesenchymal cells: novel findings for an ancient target; *Pulm Pharmacol Ther* 2013b; 26: 145-155
- Meurs H, Oenema TA, Kistemaker LE, et al.: A new perspective on muscarinic receptor antagonism in obstructive airway diseases; *Curr Opin Pharmacol* 2013a; 13: 316-323
- Müllerová H, Lu C, Li H, et al.: Prevalence and burden of breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease managed in primary care; *PLoS One* 2014; 9: e85540.
- Price D, Bosnic-Anticevich S, Briggs A, et al.: Inhaler competence in asthma: Common errors, barriers to use and recommended solutions; *Respir Med* 2013; 107: 37-46
- Price D, Robertson A, Bullen K, et al.: Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasonefuroate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study; *BMC Pulm Med* 2010; 10: 1
- Profita M, Bonanno A, Montalbano AM, et al.: β_2 long-acting and anticholinergic drugs control TGF- β_1 -mediated neutrophilic inflammation in COPD; *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822: 1079-1089
- Riley J, Tabberer M, Richard N, et al.: Use of a new dry powder inhaler to deliver umeclidinium/vilanterol in the treatment of COPD; Annual Congress of the European Respiratory Society (ERS) 2013; Poster No. P4145
- Salmon M, Luttmann MA, Foley JJ, et al.: Pharmacological characterization of GSK573719 (umeclidinium): a novel, long-acting, inhaled antagonist of the muscarinic cholinergic receptors for treatment of pulmonary diseases; *J Pharmacol Exp Ther* 2013; 345: 260-270
- Scott LJ & Hair P: Umeclidinium/Vilanterol: First Global Approval; *Drugs* 2014; 74: 389-395
- Slack FJ, Barrett VJ, Morrison VS, et al.: In vitro pharmacological characterization of vilanterol, a novel long-acting β_2 -adrenoceptor agonist with 24-hour duration of action; *J Pharmacol Exp Ther* 2013; 344: 218-230
- Soriano JB, Zielinski J & Price D: Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease; *Lancet* 2009; 374: 721-732
- Spina D: Current and novel bronchodilators in respiratory disease; *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20: 73-86
- Tal-Singer R, Cahn A, Mehta R, et al.: Initial assessment of single and repeat doses of inhaled umeclidinium in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Two randomised studies; *Eur J Pharmacol* 2013; 701: 40-48
- van der Molen T & Cazzola M: Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes; *Prim Care Respir J* 2012; 21: 101-108
- Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al.: Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study; *Lancet Respir Med* 2013; 1: 199-209
- Witek TJ & Mahler DA: Minimal important difference of the transition dyspnea index in a multinational clinical trial; *Eur Respir J* 2003; 21: 267-272