

Fluticasonfuroat/Vilanterol bei der Behandlung von Asthma und COPD

C. M. Kähler und M. Petrovic

ZUSAMMENFASSUNG

Fluticasonfuroat/Vilanterol ist ein Kombinationspräparat, bestehend aus einem Kortikosteroid und einem selektiven Beta-2-Agonisten mit langer Wirkdauer (Long-Acting Beta-2 Agonist, LABA). Gegenüber ähnlichen Kombinationen hat Fluticasonfuroat/Vilanterol eine länger anhaltende Wirksamkeit, so dass eine einmal tägliche Anwendung ausreichend ist.

Die Kombination wurde in einem umfangreichen klinischen Studienprogramm sowohl bei Asthma als auch bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) untersucht.

Bei Patienten mit persistierendem Asthma verbesserte zusätzliches Vilanterol die Lungenfunktion gegenüber Fluticasonfuroat- bzw. -propionat allein. Das forcierte expiratorische Einsekundenvolumen (FEV_1) war gegenüber Kortikoid-Monotherapie erhöht, Bedarfsmedikationen waren seltener erforderlich, und schwere Asthmaexazerbationen waren verringert. Bei leichten Asthmatikern konnte eine bronchoprotektive Wirkung bei Allergenprovokation gezeigt werden. In einer direkten Vergleichsstudie erwies sich die einmal tägliche Anwendung von Fluticasonfuroat/Vilanterol als gleichwertig mit der zweimal täglichen Gabe von Fluticasonpropionat/Salmeterol.

Auch bei COPD wurden klinisch relevante Verbesserungen der Lungenfunktion und eine Reduktion der jährlichen Rate von moderaten und schweren Exazerbationen demonstriert. In einer Vergleichsstudie mit Fluticasonfuroat/Vilanterol versus Fluticasonpropionat/Salmeterol wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich des FEV_1 über 24 Stunden, des FEV_1 -Talwertes an Tag 85 und auch des vom Patienten mittels St.-George's-Respiratory-Questionnaire beurteilten respiratorischen Gesundheitszustandes beobachtet. Damit wurde die Äquivalenz beider Therapien gezeigt.

Das Nebenwirkungsspektrum ist mit dem anderer derartiger Präparate vergleichbar.

Seit November 2013 steht ein patientenfreundliches Trockenpulver-Inhalatorsystem mit den Wirkstoffen Fluticasonfuroat und Vilanterol zur Behandlung von Asthma bzw. COPD zur Verfügung.

1. Einleitung

Asthma gehört zu den häufigsten chronischen Erkrankungen weltweit und weist eine stark steigende Prävalenz auf. Man geht davon aus, dass die Zunahme derzeit bei 50% je Dekade liegt, begleitet von anderen Erkrankungen aus dem allergischen Formenkreis. Wie die Global Initiative for Asthma (GINA) anführt, gehen jetzt schon enorm viele Lebensjahre in Gesundheit und Wohlbefinden (disability-adjusted life years, DALYs) durch Asthma verloren. Wiewohl heute effektive Therapien zur Verfügung stehen, ist die Erkrankung bei der Mehrheit der Betroffenen nicht ausreichend kontrolliert, was mit häufigeren Spitalsaufenthalten und Notfallbehandlungen einhergeht. In den europäischen Ländern gilt dies für 53,5% der Patienten (Stand 2010; Demoly et al. 2012). Wie Erhebungen zeigen, nehmen diese Patienten zum Teil gravierende Einschränkungen ihrer Lebensqualität in Kauf, um unter an-

derem Asthmatrigger zu vermeiden (Price et al. 2014). Ähnliches gilt für die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease, COPD). Auch hier ist eine weltweite Zunahme zu verzeichnen und darüber hinaus ein Anstieg in der damit assoziierten Mortalität.

Ein Ansatzpunkt, diese Problematiken zu entschärfen, liegt in der Weiter- und Neuentwicklung von Behandlungsoptionen, die den Bedürfnissen der Patienten entgegenkommen.

2. Wirkmechanismus

Fluticasonfuroat ist ein synthetisches, dreifach fluoriertes Kortikosteroid (siehe Abb. 1). Als solches durchdringt es die Zellmembran und bindet im Zytoplasma an inaktive Glukokortikoidrezeptorproteine. Diese werden dadurch aktiviert und wandern in den Zellkern, wo sie das Beta-2-Rezeptor-

Eigenschaften von Fluticasonfuroat/Vilanterol

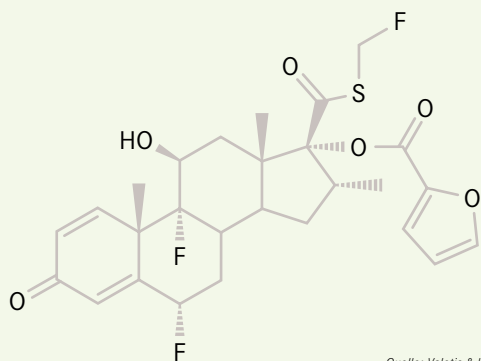
Dosierung

Als Anfangsdosis bei Asthma werden für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren 92/22 μ g Fluticasonfuroat/Vilanterol empfohlen. Im Bedarfsfall kann die Dosis auf 184/22 μ g erhöht werden. Die empfohlene Dosis bei COPD bei Erwachsenen beträgt 92/22 μ g.

	Fluticasonfuroat	Vilanterol
Bioverfügbarkeit (absolut)	15,2%	27,3%
t_{\max}	30-60min	10min
Verteilungsvolumen (i. v.)	661 l	165 l
Plasmaproteinbindung	>99,6%	93,9%
$t_{1/2}$	24h	16,0h (Asthma) 21,3h (COPD)

Metabolisierung und Elimination

Die Metabolisierung beider Substanzen erfolgt in erster Linie durch CYP3A4. Fluticasonfuroat wird weitaus überwiegend mit den Faeces ausgeschieden, Vilanterol zu 30% mit den Faeces und zu 70% mit dem Harn.



Quelle: Valotis & Högger 2007

Abbildung 1: Chemische Struktur von Fluticasonfuroat

Gen aktivieren (Collins *et al.* 1988; Adcock *et al.* 1996). Die Zahl der Beta-2-Rezeptoren in der Zellmembran steigt. Weiters wird die Expressionsrate zahlreicher in den Entzündungsprozess involvierter Proteine bzw. Botenstoffe beeinflusst.

Vilanteroltrifenat ist ein selektiver Beta-2-Agonist mit langer Wirkdauer (Long-Acting Beta-2 Agonist, LABA; siehe Abb. 2). Der Wirkmechanismus ist zumindest teilweise auf die Stimulation der intrazellulären Adenylatcyclase, die die Umwandlung von Adenosintriphosphat (ATP) in zyklisches 3',5'-Adenosinmonophosphat (cAMP) katalysiert, zurückzuführen. Ein erhöhter Spiegel von zyklischem AMP führt nicht nur zu einer Entspannung der glatten Muskulatur, sondern auch zu einer Reduktion der Freisetzung von Entzündungsbotschaften der allergischen Sofortreaktion, insbesondere aus Mastzellen.

Zwischen Kortikosteroiden und LABAs kommt es zu additiven und synergistischen molekularen Interaktionen, die sich auf mehreren Ebenen manifestieren (Collins *et al.* 1988; Adcock *et al.* 1996; Barnes 2002; Giembycz *et al.* 2008; Black *et al.* 2009; Tamm *et al.* 2012).

LABAs erhöhen die Ansprechbarkeit der Glukokortikoidrezeptoren („Priming“) und unterstützen die Translokation aktivierter Rezeptoren in den Zellkern (siehe Abb. 3). Anders gesagt: LABAs interagieren mit der Signalübertragung der Kortikosteroide und tragen damit zu einer Erhöhung der Transkriptionsrate antiinflammatorischer Botenstoffe bei (Usmani *et al.* 2005; Lovén *et al.* 2007; Kaur *et al.* 2008). Darüber hinaus fördern LABAs per se die Bildung antiinflammatorischer Botenstoffe (Lovén *et al.* 2007). Kortikosteroide wiederum tragen dazu bei, dass die bei Langzeitbehandlung mit LABAs auftretende Hemmung der Rezeptor-Genexpression hinten gehalten wird (Mak *et al.* 1995).

Kortikosteroide und LABAs in Kombination hemmen die Proliferation glatter Muskelzellen *in vitro* stärker als die jeweiligen Einzelsubstanzen (Roth *et al.* 2002). Es kommt zur Aktivierung von Transkriptionsfaktoren wie CEBP α und #945. Die niedrige Expressionsrate von CEBP α und #945 in glatten Muskelzellen der Atemwege ist ein Merkmal asthmatischer Erkrankungen (Borger *et al.* 2009). In gesunden Zellen wurde eine daraus resultierende erhöhte Expressionsrate des Kinaseinhibitors p21, der den Zellzyklus unterbricht, festgestellt. Allerdings dürften bronchiale glatte Muskelzellen von Asthmatikern Unterschiede in der Signalübertragung aufweisen (Roth *et al.* 2012a; b).

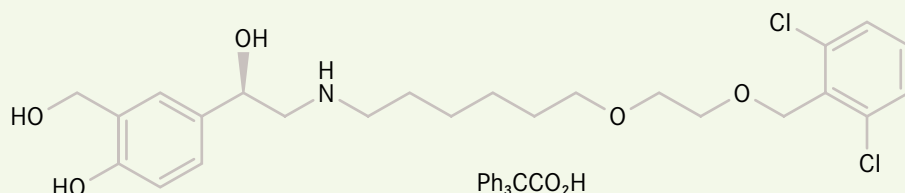
Quelle: Battram *et al.* 2006

Abbildung 2: Chemische Struktur von Vilanteroltrifenat

Die Umbauprozesse im Zug der Atemwegsobstruktion umfassen unter anderem die Verdickung der Basalmembran durch subepitheliale Fibrose. Diese wird unter anderem von profibrotischen Zytokinen (Interleukin (IL-)11 und 17), dem Transforming Growth Factor- β (TGF- β) sowie #946 gesteuert, die in den Atemwegen von Asthmatikern erhöht sind. Kortikosteroide allein können den TGF- β - sowie #946-Spiegel nicht senken und damit auch die Ablagerung von Kollagen I und III nicht bremsen (Chakir et al. 2003). LABAs aber können die Ablagerung von Kollagen I, III und IV hemmen (Roth et al. 2012b).

3. Pharmakokinetik

Die Daten zur Pharmakokinetik wurden der Fachinformation (2013) entnommen (siehe Tab. 1).

Interaktionen

Aufgrund der niedrigen Plasmakonzentrationen von Fluticasonfuroat/Vilanterol sind klinisch bedeutsame Arzneimittelwechselwirkungen unwahrscheinlich. Dennoch sollte die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren wie Ketoconazol oder Ritonavir vermieden werden, da die Möglichkeit einer erhöhten systemischen Exposition der beiden Wirkstoffe besteht. Obgleich Vilanterol ein Substrat von P-Glykoprotein (P-gp) ist, gibt es keine Hinweise auf einen signifikanten Effekt von P-gp-Inhibitoren auf die Pharmakologie des Wirkstoffs. Analoge Studien zur Pharmakologie von Fluticason wurden nicht durchgeführt.

Jedenfalls sollte Fluticasonfuroat/Vilanterol nicht gleichzeitig mit anderen Beta-2-Agonisten angewendet werden, da potenzielle Nebenwirkungen dadurch verstärkt werden können. Beta-2-Blocker wiederum können die Wirkung der Agonisten abschwächen oder aufheben. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Beta-2-Blockern nach Möglichkeit vermieden werden.

4. Pharmakodynamik

Kortikosteroide besitzen ein breites Spektrum von Wirkungen auf verschiedene Zelltypen und beeinflussen zahlreiche Botenstoffe wie an Entzündungsvorgängen beteiligte Zytokine und Chemokine. Fluticasonfuroat ist das inhalative Kortikosteroid (ICS) mit der bisher größten Affinität zu Glukokortikoidrezeptoren und längsten Retentionszeit in den Atemwegen (Salter et al. 2007, Valotis & Högger 2007, Biggadike et al. 2008, Rossios et al. 2011), woraus eine starke und 24 Stunden anhaltende antiphlogistische Wirkung resultiert.

Beta-2-Agonisten bewirken u.a. eine Relaxation der glatten Muskulatur wie der Bronchialmuskulatur, wo Beta-2-Rezeptoren in großer Zahl vorhanden sind (Cazolla et al. 2013). Vilanterol ist ein neuer, hochselektiver Beta-2-Agonist mit langer Wirkdauer (LABA), dessen bronchodilatatorische Wirkung sehr rasch eintritt und mindestens 24 Stunden anhält (Battram et al. 2006; Barrett et al. 2010, Slack et al. 2013, Lörvall et al. 2012).

Bei gemeinsamer Verabreichung von Kortikosteroiden und LABAs kommt es zu synergistischen Effekten, wobei die Verstärkung der antiphlogistischen Wirkung eine zentrale Rolle spielt. Dies wurde in vitro und in vivo in einer Reihe von Entzündungszellen nachgewiesen, die für die Pathophysiologie

sowohl von Asthma als auch von COPD relevant sind (Adcock et al. 1996, Loven et al. 2007, Haque et al. 2013). Bei einer Kombinationstherapie ist die erforderliche Kortikosteroiddosis geringer (Barnes 2002, Giembycz et al. 2008, Tamm et al. 2012). In-vitro-Daten zeigen zum Beispiel, dass LABAs eine Dosisreduktion auf ein Zehntel erlauben (Kaur et al. 2008). Überdies können Kortikosteroide wie Fluticasonfuroat die Retention von LABAs in den Atemwegen erhöhen (Horvath et al. 2007).

5. Wirksamkeit

5.1. Asthma

Die Wirksamkeit von Fluticasonfuroat/Vilanterol bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit persistierendem Asthma wurde in mehreren Studien, darunter drei randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studien (HZA106827, HZA106829 und HZA106837), bei über 3.200 Patienten untersucht.

5.1.1. Vergleich FF/VI vs. FF oder FP (Studie HZA106829)

Fluticasonfuroat/Vilanterol (FF/VI), Fluticasonfuroat (FF) und Fluticasonpropionat (FP) wurden von O'Byrne et al. (2014) verglichen. Die randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie wurde an 63 Zentren in sechs Ländern durchgeführt. Die insgesamt 588 Teilnehmer wurden in drei Gruppen (FF/VI 184/22 μ g, FF 184 μ g, FP 500 μ g) im Verhältnis 1:1:1 randomisiert, die Studiendauer betrug 24 Wochen. FF/VI und FF wurden einmal täglich (QD) angewendet, FP zweimal täglich (BID). Eingeschlossen waren Asthmatiker älter als zwölf Jahre, die mindestens zwölf Wochen ein inhalatives Kortikosteroid mit oder ohne LABA angewendet hatten.

Primärer Endpunkt war die Änderung des FEV₁-Talwerts (FEV₁, forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen) vor Bronchodilatator-Gabe und Medikation am Ende der Behandlungsphase gegenüber dem Ausgangswert bei Fortschreiben des zuletzt beobachteten Wertes (Last Observation Carried Forward, LOCF). Ein weiterer koprimärer Endpunkt war das gewichtete mittlere serielle FEV₁ über 0 bis 24 Stunden nach Medikation, das bei einer Untergruppe von Patienten am Ende der Behandlungsphase berechnet wurde. Ein sekundärer Endpunkt mit ausreichender Teststärke war die prozentuale Änderung der 24-Stunden-Phasen ohne Bedarfsmedikation während der Behandlung gegenüber dem Ausgangswert. Mit FF/VI konnte gegenüber FF und FP ein signifikanter Behandlungsunterschied bei den koprimären Endpunkten erreicht werden (siehe Tab. 2). Der sekundäre Endpunkt, eine signifikante Änderung der 24-Stunden-Phasen ohne Bedarfsmedikation, wurde nur in der Gruppe FF/VI vs. FF mit einem Behandlungsunterschied von 11,7% erreicht ($p < 0,001$).

5.1.2. Vergleich FF/VI vs. FF bzw. Plazebo (Studie HZA106827)

In einer vorangegangenen randomisierten, doppelblinden, Parallelgruppenstudie (HZA106827) wurde FF/VI (92/22 μ g, n=201) mit FF (92 μ g, n=205) bzw. Plazebo (n=203) verglichen (Bleecker et al. 2012). Alle Prüfpräparate wurden über insgesamt zwölf Wo-

Tabelle 1: Pharmakokinetik von Fluticasonfuroat und Vilanterol

	Fluticasonfuroat	Vilanterol
Resorption	Die Bioverfügbarkeit von Fluticasonfuroat betrug im Durchschnitt 15,2%, wobei die systemische Exposition vor allem auf die Resorption des in der Lunge freigesetzten Anteils des Arzneimittels bedingt ist. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt lediglich 1,26%. Die AUC ist bei Patienten mit COPD um 46% geringer als bei Gesunden.	Die Bioverfügbarkeit von Vilanterol betrug im Durchschnitt 27,3%, wobei die systemische Exposition vor allem auf die Resorption des in der Lunge freigesetzten Anteils des Arzneimittels bedingt ist. Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei >2%. Die AUC ist bei Patienten mit COPD um 24% größer als bei Gesunden.
Verteilung	Das Verteilungsvolumen von Fluticasonfuroat nach i.v. Gabe beträgt im Steady-State 661l. Die Assoziation mit Erythrozyten ist gering, die Plasmaproteinbindung mit >99,6% hoch.	Das Verteilungsvolumen von Vilanterol nach i.v. Gabe beträgt im Steady-State 165l. Die Assoziation mit Erythrozyten ist gering, die Plasmaproteinbindung mit 93,9% hoch.
	Wiewohl beide Substanzen Substrate von G-Glycoprotein (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 CYP3A4.	
	Fluticasonfuroat wird hauptsächlich durch Hydrolyse der S-Fluormethyl-Carbothioat-Gruppe zu Metaboliten mit deutlich reduzierter Kortikosteroidaktivität abgebaut.	Vilanterol wird hauptsächlich durch O-Dealkylierung zu einer Reihe von Metaboliten mit deutlich reduzierter β -1- und β -2-Agonistenaktivität abgebaut.
Elimination	101 bzw. 90% einer oralen bzw. intravenösen Verabreichung werden über die Faeces ausgeschieden. Der über den Harn ausgeschiedene Anteil liegt bei 1 bzw. 2%.	Nach oraler Verabreichung finden sich 70% der Dosis im Harn und 30% in den Faeces.
Spezielle Patientengruppen		
Ältere Patienten	Bei Asthma-Patienten wurde in Phase-III-Studien kein Einfluss des Alters festgestellt.	
	Das Alter von COPD-Patienten zeigte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Fluticasonfuroat.	Die Kinetik von Vilanterol wies bei COPD-Patienten altersabhängige Unterschiede auf. Zwischen 41 und 84 Jahren kam es 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. Da diese Unterschiede wahrscheinlich keine klinische Relevanz besitzen, wird auf eine Dosisanpassung verzichtet.
Kinder und Jugendliche bis 12 Jahren	Für Kinder und Jugendliche unter 12 Jahren liegen keine Daten vor.	
Geschlecht, Gewicht und BMI	Populationspharmakokinetische Analysen bei Asthma- und COPD-Patienten ergaben keinen Hinweis auf einen Einfluss von Geschlecht, Körpergewicht und BMI auf die Pharmakokinetik sowohl von Fluticasonfuroat als auch Vilanterol.	
Schwangerschaft und Stillzeit	Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei Expositionen gezeigt, die klinisch nicht relevant sind. Aufgrund der begrenzten Erfahrungen zur Anwendung bei Schwangeren sollte die Gabe von Fluticasonfuroat/Vilanterol nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung in Betracht gezogen werden. Auch zum Übertritt von Fluticasonfuroat und Vilanterol in die Muttermilch sind die verfügbaren Daten beschränkt. Da aber andere Kortikosteroide und Beta-2-Agonisten in der Milch nachweisbar sind, kann ein Risiko für das Kind nicht ausgeschlossen werden.	
Patienten mit Leberinsuffizienz	Bei leichter, mäßiger oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh A, B oder C) kam es nach wiederholter Gabe von Fluticasonfuroat/Vilanterol über sieben Tage zu einem Anstieg der systemischen Exposition von Fluticasonfuroat bis zum Dreifachen der $AUC_{(0-24)}$. Bei mäßiger Leberinsuffizienz war dies mit einer Abnahme des Serumcortisolspiegels um durchschnittlich 34%, verglichen mit gesunden Probanden, verbunden (184/22 μ g Fluticasonfuroat/Vilanterol). Die dosisnormalisierte systemische Exposition von Fluticasonfuroat war bei mäßiger und schwerer Leberinsuffizienz vergleichbar.	Bei Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh A, B oder C) kam es nach wiederholter Gabe von Fluticasonfuroat/Vilanterol über sieben Tage zu keinem Anstieg der systemischen Exposition von Vilanterol. Bei leichter und mäßiger Leberinsuffizienz wurden 22, bei schwerer 12,5 μ g Vilanterol eingesetzt. Es wurden keine klinisch relevanten Auswirkungen auf systemische beta-adrenerge Wirkungen (Herzfrequenz oder Serumkalium) festgestellt.
Patienten mit Niereninsuffizienz	Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Auch bei einer Kreatinin-Clearance <30ml/min wurde keine signifikant erhöhte systemische Wirkung der beiden Substanzen festgestellt. Die Auswirkungen einer Hämodialyse wurden nicht untersucht.	

Tabelle 2: Wirksamkeit von Fluticasonfuroat/Vilanterol

Studie (Referenz)	HZA106829 (O'Byrne et al. 2014)		HZA106827 (Bleecker et al. 2012)	
	FF/VI 184/22 QD versus FF 184 QD	FF/VI 184/22 QD versus FP 500 BID	FF/VI 92/22 QD versus FF 92 QD	FF/VI 92/22 QD versus Plazebo QD
Änderung FEV₁-Talwert gegenüber dem Ausgangswert (LOCF)				
Behandlungsunterschied (ml)	193	210	36	172
95% KI	108; 277	127; 294	-48; 120	87; 258
p-Wert	<0,001	<0,001	0,405	<0,001
Gewichtetes mittleres serielles FEV₁ über 0 bis 24 Stunden nach Medikation				
Behandlungsunterschied (ml)	136	206	116	302
95% KI	1; 270	73; 339	-5; 236	178; 426
p-Wert	0,048	0,003	0,06	<0,001
Änderung der 24-Stunden-Phasen ohne Bedarfsmedikation gegenüber dem Ausgangswert				
Behandlungsunterschied (%)	11,7	6,3	10,6	19,3
95% KI	4,9; 18,4	-0,4; 13,1	4,3; 16,8	13,0; 25,6
p-Wert	<0,001	0,067	<0,001	<0,001

BID=zweimal täglich; FEV₁=Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; FF=Fluticasonfuroat, VI=Vilanterol, FP=Fluticasonpropionat, KI=Konfidenzintervall; LOCF=Fortschreiben des zuletzt beobachteten Wert (last observation carried forward); QD = einmal täglich

chen einmal täglich angewendet. In dieser Studie trat bei denselben koprimary Endpunkten wie in Studie HZA106829 nur versus Plazebo ein signifikanter Unterschied auf, nicht jedoch im Vergleich mit FF. Der sekundäre Endpunkt wies in beiden Gruppen einen signifikanten Behandlungsunterschied auf. Am Ende dieser Studie wurde das gewichtete mittlere FEV₁ über 24 Stunden beurteilt. Im gesamten 24-Stunden-Verlauf lag die Bronchodilatation unter FF/VI signifikant über dem Plazeboniveau (siehe Abb. 4).

5.1.3. Vergleich FF/VI vs. FF bei schweren Asthmaexazerbationen (Studie HZA106837)

In einer randomisierten, doppelblinden Vergleichsstudie wurde der Einfluss einer einmal täglichen Gabe von FF/VI (92/22µg) im Vergleich zu FF (92µg) auf die Rate schwerer Asthmaexazerbationen untersucht (Bateman et al. 2014). Eingeschlossen waren insgesamt 2.019 Patienten (FF/VI n=1.009, FF n=1.010) mit mindestens einer Exazerbation im vorangegangenen Jahr, die mit oralen Kortikosteroiden behandelt werden musste. Die Studiendauer lag zwischen 24 und 76 Wochen, wobei die Mehrzahl der Patienten mindestens 52 Wochen lang behandelt wurde. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zur ersten schweren Asthmaexazerbation. Diese war definiert als Verschlechterung des Asthmas, die eine mindestens drei Tage lange Therapie mit systemischen Kortikosteroiden, eine stationäre Behandlung oder einen asthma bedingten Besuch der Notfallambulanz, bei dem systemische Kortikosteroide verschrieben wurden, erforderte. Das Risiko, eine schwere Asthmaexazerbation zu erleiden, konnte durch FF/VI im Vergleich zu FF allein um 20% reduziert werden (Hazard Ratio 0,795, p=0,036, 95%-KI 0,642; 0,985).

Die Rate schwerer Asthmaexazerbationen pro Jahr betrug in der FF-Gruppe 0,19, was einem Ereignis in etwa fünf Jahren entspricht. In der FF/VI-Gruppe lag diese Rate bei 0,14 und damit bei einem Ereignis in etwa 7,5 Jahren. Das entspricht einer Reduktion der Rate schwerer Asthmaexazerbationen bei den mit Fluticasonfuroat/Vilanterol behandelten Patienten um 25% im Vergleich zu Fluticasonfuroat-Monotherapie (p=0,014; siehe Abb. 5).

Als sekundärer Endpunkt wurde die adjustierte mittlere Änderung des FEV₁-Talwerts gegenüber dem Ausgangswert untersucht. Die 24 Stunden anhaltende bronchodilatatorische Wirkung von Fluticasonfuroat/Vilanterol blieb während einer einjährigen Behandlungszeit bestehen, ohne dass eine Abnahme der Wirksamkeit erkennbar war. FF/VI führte in den Wochen 12, 36 und 52 sowie am Endpunkt im Vergleich zu FF durchgängig zu Verbesserungen des FEV₁-Talwerts von 83ml bis 95ml (p<0,001, 95% KI 52; 126ml am Endpunkt). Am Ende der Behandlung waren 44% der Patienten in der FF/VI-Gruppe gut kontrolliert (ACQ7≤0,75), in der FF-Gruppe hingegen waren es 36% der Patienten (p<0,001, 95% KI 1,23; 1,82).

5.1.4. Allergenprovokation (Studie HZA113126)

Fluticasonfuroat/Vilanterol hat vor allem in der Dosierung 92/22µg in einer plazebokontrollierten Studie mit Allergenprovokation bei Patienten mit leichtem Asthma eine bronchoprotektive Wirkung gezeigt (Oliver et al. 2013). Eine Stunde nach der Gabe von FF/VI 92/22µg, FF 92µg, Vilanterol 22µg oder Plazebo erfolgte die Provokation mit inhalativem Allergen, bei dem es sich je nach individuellem Screeningergebnis um Haus-

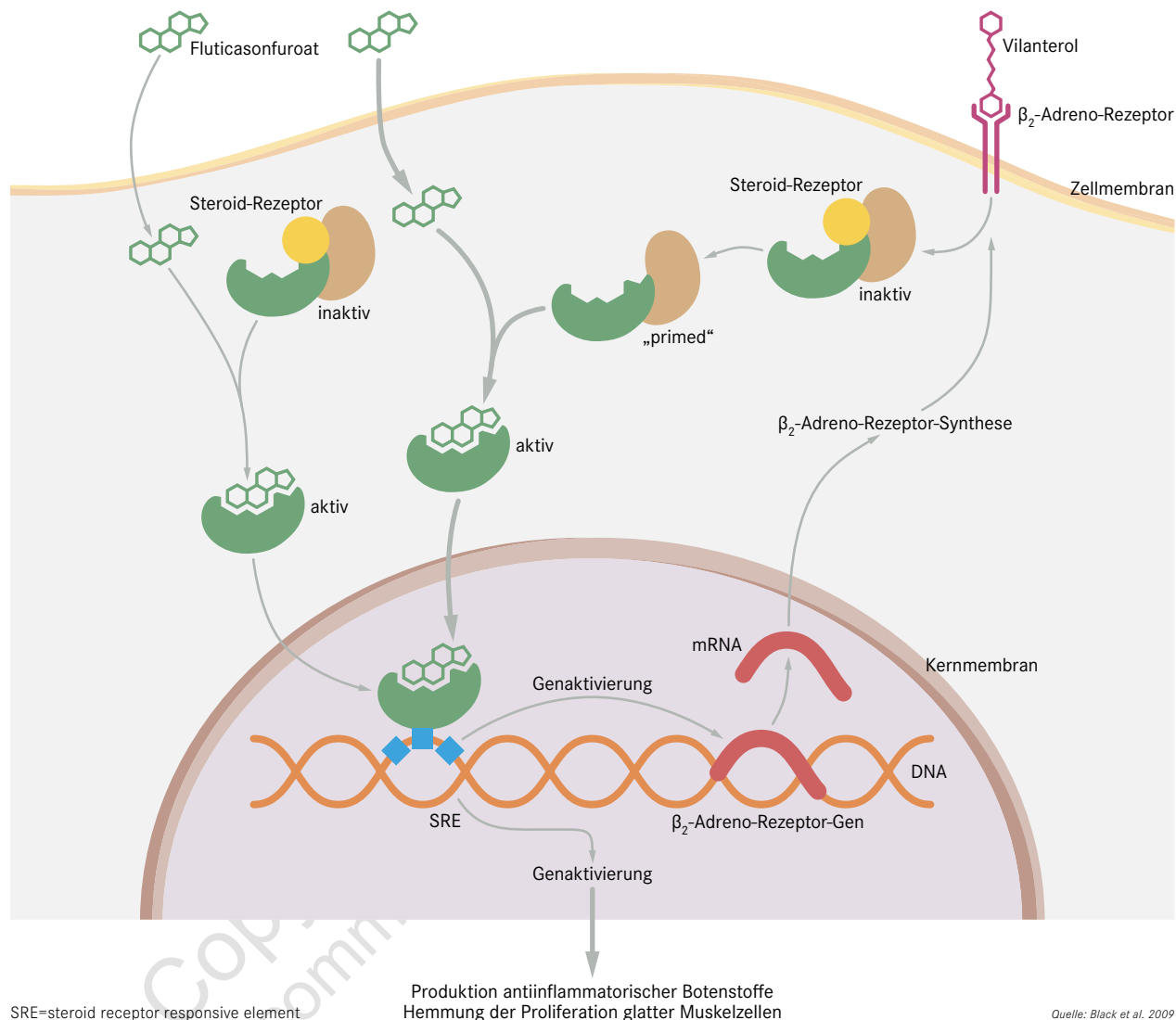


Abbildung 3: Synergismus zwischen Kortikosteroiden und LABAs: Grundlagen

staubmilben, Katzenschuppen oder Birkenpollen handelte. Die verzögerte asthmatische Reaktion wurde durch FF/VI 92/22µg und FF 92µg im Vergleich zu Vilanterol 22µg praktisch aufgehoben. Die schützende Wirkung vor allergeninduzierter bronchialer Hyperreaktivität war bei FF/VI 92/22µg am stärksten ausgeprägt.

5.1.5. Vergleich mit Fluticasonpropionat/ Salmeterol (Studie HZA113091)

Die Wirksamkeit von FF/VI (92/22µg, 1x/d) im Vergleich zu FP/ Salmeterol (250/50µg, 2x/d) wurde in einer multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Studie von Woodcock et al. (2013) untersucht. Eingeschlossen waren insgesamt 806 erwachsene und jugendliche Patienten mit persistierendem Asthma, die Studiendauer betrug 24 Wochen. Die adjustierten mittleren Zunahmen des gewichteten mittleren FEV₁ von 0 bis 24 Stunden gegenüber dem Ausgangswert von 341 (FF/VI) und 377ml (FP/

Salmeterol) zeigten, dass beide Behandlungen zu einer Verbesserung der Lungenfunktion führen. Der adjustierte mittlere Behandlungsunterschied von 37ml zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant (p=0,162). Das Asthma-Quality-of-Life-+12-Questionnaire (AQLQ+12), der Asthma Control Test™ und der European Quality of Life-5-Dimensions-Test (EQ-5D) zeigten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied, sodass Fluticasonfuroat/Vilanterol 92/22µg 1x/d und FP/Salmeterol 2x/d als ebenbürtig zu betrachten sind.

5.1.6. Vergleich morgendliche vs. abendliche Anwendung (Studie HZA114624)

In einer doppelblinden, plazebokontrollierten Cross-over-Studie bei 26 Patienten mit persistierendem Asthma wurde zwischen der morgendlichen und abendlichen Verabreichung von FF/VI kein Unterschied hinsichtlich des gewichteten seriellen FEV₁ über 0 bis 24 Stunden festgestellt (Kempford et al. 2013).

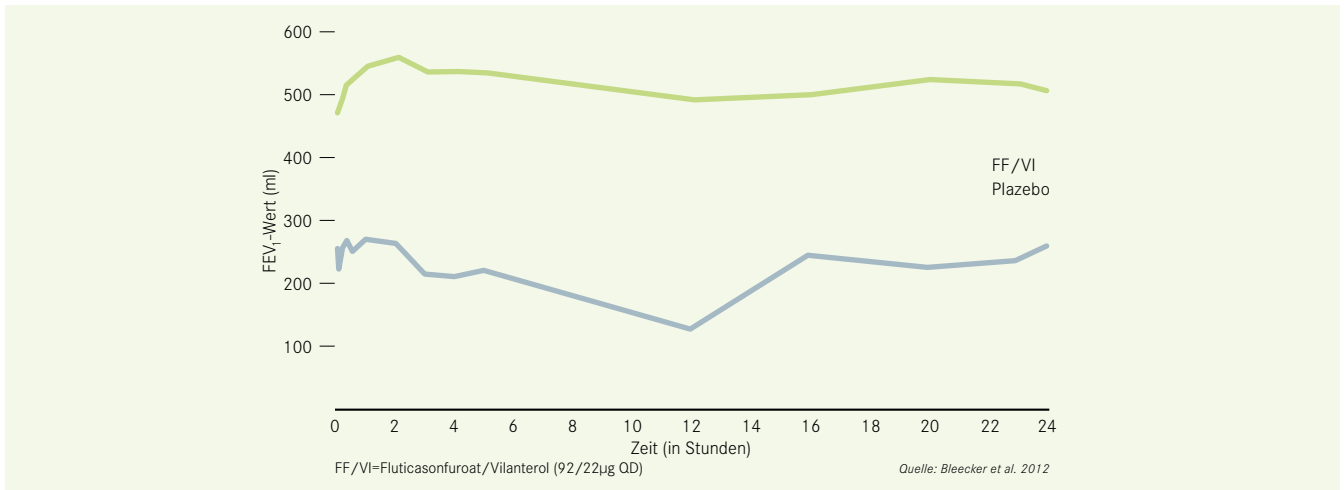


Abbildung 4: Studie HZA106827: FEV₁ im 24-Stunden-Verlauf

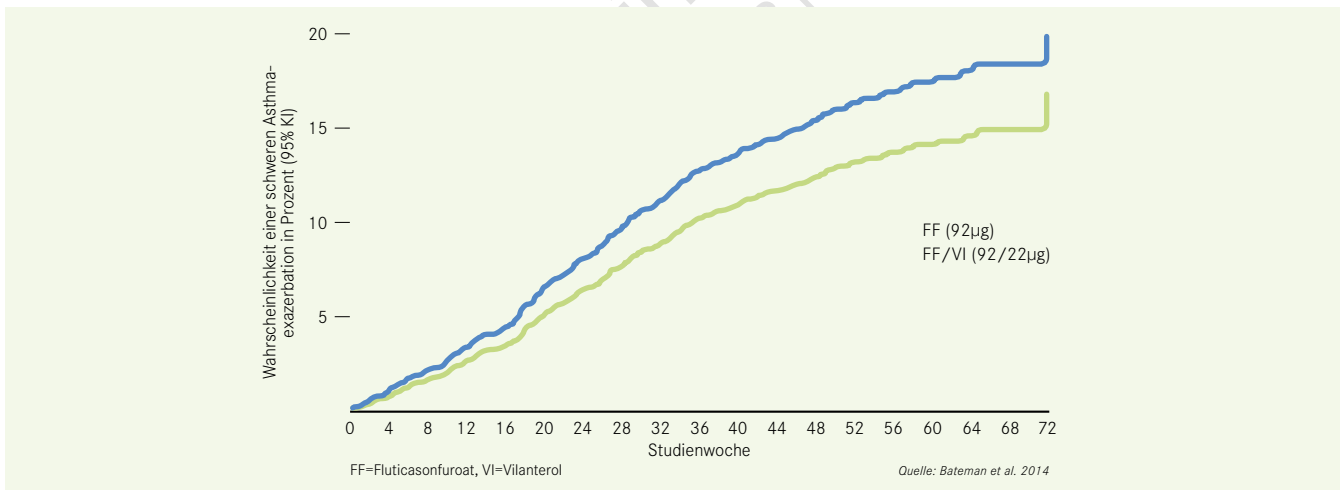


Abbildung 5: Studie HZA106837: Schwere Asthmaexazerbationen im Verlauf

5.2. Chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

In fünf randomisierten, doppelblinden Studien mit über 5.500 Probanden wurde FF/VI auf seine Wirksamkeit bei COPD untersucht. In diesen Studien wurden Lungenfunktion, Dyspnoe sowie mäßige und schwere Exazerbationen bestimmt. In der Studie von Agusti et al. (2014) erwies sich FF/VI (92/22µg, 1x/d) auch als gleichwertig mit FP/Salmeterol (500/50µg, 2x/d).

5.2.1. Studien HZC112206, HZC112207 und HZC110946

Fluticasonfuroat und Vilanterol wurden als Mono- und als Kombinationstherapie in zwei sechsmonatigen multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und plazebokontrollierten Studien bei insgesamt 2.254 COPD-Patienten verglichen (HZC112206, Kerwin et al. 2013 und HZC112207, Martinez et al. 2013). Alle Prüfpräparate wurden einmal täglich an-

gewendet. Eine zusammenfassenden Analyse zeigte für FF/VI 92/22µg klinisch bedeutsame Verbesserungen der Lungenfunktion. Am Tag 169 war der adjustierte mittlere FEV₁-Talwert bei FF/VI 92/22µg und Vilanterol gegenüber Placebo um 129ml (95% KI: 91; 167ml, p<0,001) bzw. 83ml (95% KI: 46; 121ml, p<0,001) erhöht. Der Unterschied zwischen FF/VI 92/22µg und Vilanterol betrug 46ml (95% KI 8; 83ml, p=0,017).

Die primären Endpunkte waren das gewichtete mittlere FEV₁ über 0 bis 4 Stunden nach Medikation an Tag 168 und die Änderung des FEV₁-Talwerts vor Medikation gegenüber dem Ausgangswert an Tag 169. Das adjustierte gewichtete mittlere FEV₁ über 0 bis 4 Stunden am Tag 168 wurde durch FF/VI 92/22µg um 193ml (95% KI: 156; 230ml, p<0,001) und durch Vilanterol um 145ml (95% KI: 108; 181ml, p<0,001) im Vergleich zu Placebo erhöht. Im Vergleich zur FF-Monotherapie betrug die Erhöhung 148ml (95% KI 112; 184ml, p=0,001). Das mittlere FEV₁ vor Bronchodilatator-Gabe hatte 43,6% des Normwerts betragen.

Tabelle 3: Ergebnisse der Studien HZC102871 und HZC102970

Studie bzw. Endpunkt	VI 22µg	FF/VI		
		46/22µg	92/22µg	184/22µg
HZC102871 (n=1.622)				
jährliche Rate moderater/schwerer Exazerbationen	1,05	0,92	0,70	0,90
Verhältnis zu VI		0,9	0,7	0,9
p-Wert		NA	NA	NA
HR für die Zeit bis zur nächsten Exazerbation		0,9	0,7	0,9
p-Wert		NA	NA	NA
HZC102970 (n=1.633)				
jährliche Rate moderater/schwerer Exazerbationen	1,14	0,92	0,90	0,79
Verhältnis zu VI		0,8	0,8	0,7
p-Wert		0,0398	0,0244	0,0004
HR für die Zeit bis zur nächsten Exazerbation		0,9	0,8	0,7
p-Wert		0,1767	0,0365	0,0001
Gepoolte Analyse (n=3.255)				
jährliche Rate moderater/schwerer Exazerbationen	1,11	0,93	0,81	0,85
Verhältnis zu VI		0,8	0,7	0,8
p-Wert		0,0141	<0,0001	0,0003
HR für die Zeit bis zur nächsten Exazerbation		0,9	0,8	0,8
p-Wert		0,1140	0,0002	0,0001

FF=Fluticasonfuroat, HR=Hazard ratio; NA=nicht anwendbar; VI=Vilanterol

Quelle: Dransfield et al. 2013

Tabelle 4: Ergebnisse der Studie HZC113107

Änderung ab Baseline	FF/VI (92/22µg QD) (n=266)	FP/SAL (500/50µg BID) (n=262)	Unterschied [95% KI]
FEV ₁ 0-24h (ml) ¹	130 ± 222	108 ± 221	22* [-18; 63]
FEV ₁ -Talwert an Tag 85 (ml) ²	111 ± 241	88 ± 241	23 [-20; 66]
SGRQ-Score in Woche 12	-4,3 ± 11,8	-3,0 ± 11,8	-1,3 [-3,5; 0,8]

1 primärer Endpunkt, 2 sekundärer Endpunkt; * p=0,282

BID=zweimal täglich; FEV₁=Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; FF=Fluticasonfuroat, FP=Fluticasonpropionat; QD=einmal täglich; SAL=Salmeterol;

SGRQ=St.-George's-Respiratory-Questionnaire; VI=Vilanterol

Quelle: Agusti et al. 2013

In der Studie HZC110946 wurde eine über 24 Stunden anhaltende Verbesserung der Lungenfunktion gezeigt (Boscia et al. 2012). Am Ende der vierwöchigen Studie war das gewichtete mittlere FEV₁ gegenüber Placebo signifikant gesteigert (plus 283ml nach 2 Stunden und plus 147ml nach 25 Stunden, jeweils p<0,001).

5.2.2. Studien HZC102871 und HZC102970

Die Wirksamkeit dreier verschiedener Dosierungen von Fluticasonfuroat/Vilanterol (184/22, 92/22 und 46/22µg) gegen Vilante-

rol als Monopräparat (22µg) wurde in zwei identisch angelegten Studien untersucht (Dransfield et al. 2013). Die Dauer der randomisierten, doppelblinden Studien mit Parallelgruppen betrug zwölf Monate mit einer Run-in-Phase von vier Wochen. Die Prüfpräparate wurden einmal täglich angewendet. Insgesamt nahmen an den beiden Studien, die in 350 Zentren in 30 Ländern durchgeführt wurde, 3.255 COPD-Patienten teil. Das mittlere FEV₁ vor Bronchodilatator-Gabe betrug 46,1 bzw. 45,7% des Normwerts.

Primärer Endpunkt war die jährliche Rate moderater und schwerer Exazerbationen, definiert als Verschlechterung der

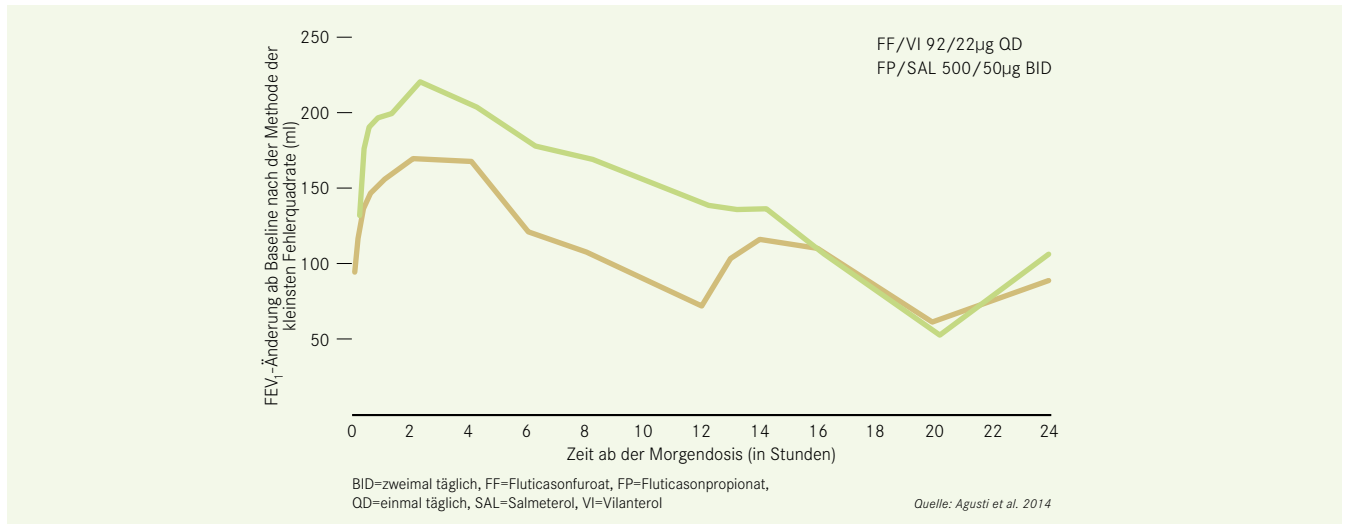


Abbildung 6: Studie HZC113107: FEV₁-Änderung ab Baseline über 24 Stunden in der ITT-Population (Tag 84)

Symptome, die eine Behandlung mit oralen Kortikosteroiden und/oder Antibiotika oder eine stationäre Krankenhauseinweisung erforderte. Die gepoolte Analyse der beiden Studien hat gezeigt, dass eine Behandlung mit FF/VI 92/22µg mit einer niedrigeren jährlichen Rate moderater/schwerer COPD-Exazerbationen einhergeht als eine Monotherapie mit Vilanterol 22µg (siehe Tab. 3). Der adjustierte mittlere FEV₁-Talwert wurde durch FF/VI 92/22µg im Vergleich zu Vilanterol 22µg um 42ml verbessert (95% KI: 19; 64 ml, p<0,001). Die 24 Stunden anhaltende bronchodilatatorische Wirkung von FF/VI blieb ab der ersten Gabe die ganze Behandlungszeit bestehen.

In der Studie HZC102970 erwies sich FF/VI bei der Senkung der Anzahl moderater/schwerer COPD-Exazerbationen in allen Stärken wirksamer als Vilanterol allein. Die adjustierte mittlere jährliche Rate an moderaten und schwereren Exazerbationen konnte abhängig von der Dosierung um 19, 21 respektive 31% signifikant reduziert werden. Zwischen den Dosierungen 184/22 und 92/22µg zeigte sich kein signifikanter Unterschied. In der Studie HZC102871 konnte FF/VI nur in der Dosierung 92/22µg eine Verringerung der Anzahl moderater/schwerer COPD-Exazerbationen erzielen. Die adjustierte mittlere jährliche Rate an moderaten und schwereren Exazerbationen konnte um 34% signifikant reduziert werden. Mit einer Hazard Ratio von 0,72 konnte die Zeit bis zur nächsten Exazerbation um 28% signifikant verlängert werden.

Ein markanter Unterschied zwischen der Kombinationstherapie Fluticasonfuroat/Vilanterol und der Monotherapie mit Vilanterol liegt im Einfluss auf die Exazerbationsrate bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren bzw. Vorerkrankungen. Insgesamt 2.009 (62%) der Teilnehmer am Screening gehörten diesem Personenkreis an, wobei am häufigsten Hypertonie (46%), Hypercholesterinämie (29%) und Diabetes mellitus (12%) festgestellt wurden. FF/VI 92/22µg konnte die jährliche Rate moderater/schwerer COPD-Exazerbationen im Vergleich zu Vilanterol 22µg um 30% stärker senken (0,83 vs. 1,18; 95% KI 16; 42%,

p<0,001). Auch bezüglich des adjustierten mittleren FEV₁-Talwerts erwies sich die Kombinationstherapie in dieser Untergruppe als wesentlich effektiver, wie die Differenz von 44ml zeigt (95% KI: 15; 73ml, p=0,003).

5.2.3. Studie HZC113107

In einer zwölfwöchigen Studie bei 528 COPD-Patienten (HZC113107; Agusti et al. 2014) ergaben sich sowohl mit einmal täglich morgens angewendetem FF/VI (92/22µg QD) als auch mit zweimal täglich angewendetem Fluticasonpropionat/Salmeterol (FP/SAL 500/50µg BID) Verbesserungen der Lungenfunktion gegenüber dem Ausgangswert. Die adjustierten mittleren Zunahmen des gewichteten mittleren FEV₁ von 0–24 Stunden gegenüber dem Ausgangswert von 130ml (FF/VI) und von 108ml (FP/SAL) zeigten, dass beide Behandlungen zu einer generellen Verbesserung der Lungenfunktion über 24 Stunden führten (siehe Abb. 6 und Tab. 4).

Der adjustierte mittlere Behandlungsunterschied von 22ml (95% KI: -18; 63ml) zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant (p=0,282). Der St.-George's-Respiratory-Questionnaire (SGRQ) verbesserte sich in beiden Gruppen, zeigte allerdings keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Somit erwies sich die Kombination FF/VI 92/22µg in der einmal täglichen Dosierung einer zweimal täglichen Applikation der Kombination FP/SAL (500/50µg) als ebenbürtig.

5.3. Studien zum Inhalatorsystem Ellipta®

Fluticasonfuroat/Vilanterol wird in einem eigenen Zweistreifen-Trockenpulver-Inhalatorsystem dargeboten. 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 gesundheitli-

Tabelle 5: Nebenwirkungen von Fluticasonfuroat/Vilanterol

Systemorganklasse	Nebenwirkung(en)	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie; Infektion der oberen Atemwege; Bronchitis; Influenza Candidiasis im Mund o. Rachenraum	häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	sehr häufig
Herzerkrankungen	Extrasystolen	gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nasopharyngitis	sehr häufig
	Schmerzen im Oropharynx; Sinusitis; Pharyngitis; Rhinitis; Husten; Dysphonie	häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen	häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie; Rückenschmerzen Frakturen	häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden	Fieber	häufig

Quelle: Fachinformation 2014

chen und gesundheitsökonomischen Folgen sind (Price et al. 2013). Eine Studie bei 1.233 Asthmapatienten hat gezeigt, dass die Anwendung eines inhalativen Kortikosteroids 1x/d die Compliance im Vergleich zu einer Anwendung 2x/d 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 und Komplikationen

Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms für die Asthmatherapie wurden insgesamt 7.034 Patienten in eine zusammenfassende Beurteilung der Nebenwirkungen eingeschlossen (Bleecker et al. 2012, Busse et al. 2013, Woodcock et al. 2013, Bateman et al. 2014, O'Byrne et al. 2014). Für die Behandlung von COPD wurden die Daten von insgesamt 6.237 Patienten ausgewertet (Boscia et al. 2012, Lötvall et al. 2012, Kerwin et al. 2013, Martinez et al. 2013, Agusti et al. 2014).

Die häufigsten in den klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen und Nasopharyngitis. Das Sicherheitsprofil bei Asthma- und COPD-Patienten ist ähnlich, ausgenommen ein häufigeres Auftreten von Pneumonien und Frakturen bei Patienten mit COPD (siehe Tab. 5).

In der gepoolten Analyse von COPD-Patienten (n=3.255) war die Inzidenz an Pneumonien in den FF/VI-Gruppen rund verdoppelt gegenüber der Vilanterol-Gruppe. Die Anzahl an Pneumonien pro 1.000 Patientenjahre betrug in den Dosisgruppen 184/22 bzw. 92/22 µg 97,9 bzw. 85,7 versus 42,3 in der Vilanterol-Gruppe. Für schwere Pneumonien war die korrespondierende Anzahl an Ereignissen pro 1.000 Patientenjahre entsprechend 33,6, 35,5 und 7,6, während für schwerwiegende

Pneumonien die korrespondierende Fallzahl pro 1.000 Patientenjahre 35,1, 42,9 und 12,1 angegeben wird (Fachinformation 2014).

Mit <1% lag die Häufigkeit im Bereich der üblicherweise mit einer Kortikosteroidtherapie assoziierten Frakturen. Betreffend Pneumonien werden derzeit zwei Post-Authorization-Safety-Studien durchgeführt.

Die Inzidenz von Knochenfrakturen war in allen COPD-Behandlungsgruppen insgesamt niedrig. Allerdings war die Inzidenz in allen FF/VI-Gruppen etwas höher (2%) als in der VI-Gruppe (<1%). In der zusammenfassenden Analyse von elf Studien bei Asthma (n=7.034) war die Inzidenz von Frakturen <1%, und diese waren meist mit einem Trauma verbunden.

7. Dosierung und Verabreichung

Asthma. Für Erwachsene und Jugendliche ab zwölf Jahren, die eine niedrige bis mittlere Dosis eines inhalativen Kortikosteroids in Kombination mit einem langwirksamen Beta-2-Agonisten benötigen, wird eine Anfangsdosis von 92/22 µg einmal am Tag empfohlen. Im Allgemeinen wird innerhalb von 15 Minuten eine Verbesserung der Lungenfunktion verspürt. Bei Bedarf kann die Dosis auf 184/22 µg erhöht werden.

COPD. Die Dosis für Erwachsene ab 18 Jahren beträgt 92/22 µg Fluticasonfuroat/Vilanterol einmal am Tag. Eine Dosis von 184/22 µg bringt keinen Zusatznutzen. Im Allgemeinen wird innerhalb von 16 bis 17 Minuten eine Verbesserung der Lungenfunktion verspürt.

Dosisreduktion. Bei älteren Patienten (>65 Jahre) und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit Einschränkungen der Leberfunktion sollte die Anwendung mit Vorsicht erfolgen. Für Patienten mit

mäßiger oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion beträgt die Höchstdosis 92/22 µg. Kontraindiziert ist Fluticasonfuroat/Vilanterol bei Überempfindlichkeit gegenüber einem der beiden Wirkstoffe.

Verabreichung. Die Anwendung sollte täglich zur selben Zeit erfolgen. Nach der Inhalation sollte der Mund mit Wasser ausgespült werden, ohne das Wasser zu schlucken. 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

Fluticasonfuroat/Vilanterol als einzeldosiertes Pulver zur Inhalation ist in Österreich für die regelmäßige Behandlung von Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen ab zwölf Jahren zugelassen, bei denen ein Kombinationspräparat aus langwirksamem Beta-2-Sympathomimetikum und inhalativem Kortikosteroid angezeigt ist. Die Zulassung für die symptomatische Behandlung von COPD beschränkt sich auf Erwachsene mit einem $FEV_1 < 70\%$ des Normwerts nach Anwendung eines Bronchodilatators, die trotz regelmäßiger bronchodilatatorischer Therapie Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen.

9. Bewertung und Aussichten

Seit 13. November 2013, nach Zulassung von Fluticasonfuroat/Vilanterol (92/22 µg bzw. 184/22 µg) für die gesamte Europäische Union, steht nun ein weiteres Kombinationspräparat zur symptomatischen Behandlung von Asthma und COPD bei Erwachsenen zur Verfügung.

Durch eine einmal tägliche Dosis, welche eine 24-Stunden-Wirksamkeit bietet, wird die Applikationsfrequenz gegenüber den auf dem Markt befindlichen Kombinationspräparaten gesenkt. Damit sollen Patientenzufriedenheit und Compliance gesteigert werden.

Die beschriebenen Zulassungsstudien gelangten zu dem Schluss, dass sich Fluticasonfuroat/Vilanterol in beiden Dosierungen bei der Verbesserung des FEV_1 bei Patienten mit Asthma als wirksam erwiesen hat. Auch die Anzahl an Asthmaschüben wurde wirksam gesenkt. Selbst wenn dieser Rückgang geringfügig war, wird er als klinisch relevant und als den Wirkungen anderer Arzneimittel zur Inhalation mit einer Kombination aus Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten ähnlich erachtet. Die Daten aus den COPD-Studien haben hinreichend nachgewiesen, dass Fluticasonfuroat/Vilanterol (92/22 µg) eine klinisch relevante Wirkung auf die Senkung von COPD-Exazerbationen hatte.

In Bezug auf das Sicherheitsprofil des Arzneimittels wurde festgestellt, dass die häufigsten Nebenwirkungen (unter anderem ein potenziell erhöhtes Risiko einer Pneumonie), die im Zusammenhang mit Fluticasonfuroat/Vilanterol berichtet wurden, jenen anderer COPD- und Asthma-Behandlungen ähnlich waren.

Die Studiendaten von Fluticasonfuroat/Vilanterol sind somit vielversprechend. Ob die Studienlage die klinische Realität wi-

derspiegelt, werden zukünftige Anwendungsstudien nachweisen müssen.

Abkürzungen

ATP	Adenosintriphosphat
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CYP	Cytochrome P450
DALYs	disability-adjusted life years
FEV_1	Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen
FF	Fluticasonfuroat
FF/VI	Fluticasonfuroat/Vilanterol
FP	Fluticasonpropionat
HR	Hazard ratio
IC	Inhibitorische Konzentration
ICS	Inhalatives Kortikosteroid
LABA	long-acting beta-2 agonist
SAL	Salmeterol

Die Autoren

Ao. Univ.-Prof. Dr. Christian M. Kähler
Schwerpunkt Pneumologie
Univ.-Klinik für Innere Medizin 6
Department für Innere Medizin
Medizinische Universität Innsbruck

Dr. Milos Petrovic
Abteilung für Atmungs- und Lungenerkrankungen
Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum, Rosenhügel,
Wien

Literatur

1. Adcock IM, Stevens DA & Barnes PJ: Interactions of glucocorticoids and β_2 -agonists; *Eur Respir J* 1996; 9: 160-168
2. Agusti A, de Teresa L, De Backer W, et al.: A comparison of the efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol with twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in moderate to very severe COPD; *Eur Respir J* 2014; 43: 763-772
3. Barnes PJ: Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β_2 -agonists and corticosteroids; *Eur Respir J* 2002; 19: 182-191
4. 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
5. Bateman ED, O'Byrne PM, Busse WW, et al.: Once-daily fluticasone furoate (FF)/vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone; *Thorax* 2014; 69: 312-319
6. 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
7. Biggadike K, Bledsoe RK, Hassel AM, et al.: X-ray crystal structure of the novel enhanced-affinity glucocorticoid agonist fluticasone furoate in the glucocorticoid receptor-ligand binding domain; *J Med Chem* 2008; 51: 3349-3352

8. Black JL, Oliver BGG & Roth M: Molecular mechanisms of combination therapy with inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists; *CHEST* 2009; 136: 1095-1100
9. Bleecker ER, Lötval J, O'Byrne, et al.: Efficacy of fluticasone furoate (FF) as a monotherapy and in combination with vilanterol (VI) over 12 weeks in patients with persistent asthma; *Eur J Respir* 2012; 40 (Suppl. 56): P2091
10. Borger P, Miglino N, Baraket M, et al.: Impaired translation of CCAAT/enhancer binding protein alpha mRNA in bronchial smooth muscle cells of asthmatic patients; *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 639-645
11. Boscia JA, Pudi KK, Zvarich MT, et al.: Effect of once-daily fluticasone furoate/vilanterol on 24-hour pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized, three-way, incomplete block, crossover study; *Clin Ther* 2012; 34: 1655-1666
12. Busse WW, O'Byrne PM, Bleecker ER, et al.: Safety and tolerability of the novel inhaled corticosteroid fluticasone furoate in combination with the β_2 agonist vilanterol administered once daily for 52 weeks in patients ≥ 12 years old with asthma: a randomised trial; *Thorax* 2013; 68: 513-520
13. Chakir J, Shannon J, Molet S, et al.: Airway remodeling-associated mediators in moderate to severe asthma: effect of steroids on TGF- β , IL-11, IL-17, and type I and type III collagen expression; *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1293-1298
14. Collins S, Caron MG & Lefkowitz RJ: Beta-adrenergic receptors in hamster smooth muscle cells are transcriptionally regulated by glucocorticoids; *J Biol Chem* 1988; 263: 9067-9070
15. Demoly P, Annunziata K, Gubba E, et al.: Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years; *Eur Respir Rev* 2012; 21: 66-74
16. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, et al.: Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials; *Lancet Respir Med* 2013; 1: 210-223
17. Fachinformation Relvar® Ellipta®, Fluticasonefuroate/Vilanterol, Glaxo Group Limited, EMA: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002673/WC500157633.pdf
18. Giembycz MA, Kaur M, Leigh R, et al.: A holy grail of asthma management: toward understanding how long-acting β_2 -adrenoceptor agonists enhance the clinical efficacy of inhaled corticosteroids; *Br J Pharmacol* 2008; 153: 1090-1104
19. Horvath G, Mendes ES, Schmid N, et al.: The effect of corticosteroids on the disposal of long-acting beta2-agonists by airway smooth muscle cells; *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1103-1109
20. Kaur M, Chivers JE, Giembycz MA, et al.: Long-acting beta2-adrenoceptor agonists synergistically enhance glucocorticoid-dependent transcription in human airway epithelial and smooth muscle cells; *Mol Pharmacol* 2008; 73: 203-214
21. Kempford RD, Oliver A, Bal J, et al.: The efficacy of once-daily fluticasone furoate/vilanterol in asthma is comparable with morning or evening dosing; *Resp Med* 2013; 107: 1873-1880
22. Kerwin EM, Scott-Wilson C, Sanford L, et al.: A randomised trial of fluticasone furoate/vilanterol (50/25 mg; 100/25 mg) on lung function in COPD; *Respir Med* 2013; 107: 560-569
23. Lötval J, Bakke PS, Bjermer L, et al.: Efficacy and safety of 4 weeks' treatment with combined fluticasone furoate/vilanterol in a single inhaler given once daily in COPD: a placebo-controlled randomised trial; *BMJ Open* 2012; 2: e000370
24. Lötval J, Bateman ED, Bleecker ER, et al.: 24h duration of the novel LABA vilanterol trifenate in asthma patients treated with ICSs; *Eur Respir J* 2012; 40: 570-579.
25. Lovén J, Svitacheva N, Jerre A, et al.: Anti-inflammatory activity of beta2-agonists in primary lung epithelial cells is independent of glucocorticoid receptor; *Eur Respir J* 2007; 30: 848-856
26. Mak JC, Nishikawa M, Shirasaki H, et al.: Protective effects of a glucocorticoid on downregulation of pulmonary beta 2-adrenergic receptors in vivo; *J Clin Invest* 1995; 96: 99-106
27. Martinez FJ, Boscia J, Feldman G, et al.: Fluticasone furoate/vilanterol (100/25; 200/25 mg) improves lung function in COPD: A randomised trial; *Respir Med* 2013; 107: 550-559
28. O'Byrne PM, Bleecker ER, Bateman ED, et al.: Once-daily fluticasone furoate alone or combined with vilanterol in persistent asthma; *Eur Respir J* 2014; 43: 773-782
29. Oliver A, Bjermer L, Quinn D, et al.: Modulation of allergen-induced bronchoconstriction by fluticasone furoate and vilanterol alone or in combination; *Allergy* 2013; 68: 1136-1142
30. 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
31. Price D, Dale P, Elder E, et al.: Types, frequency and impact of asthma triggers on patients' lives: a quantitative study in five European countries; *J Asthma* 2014; 51: 127-135
32. Price D, Robertson A, Bullen K, et al.: Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study; *BMC Pulm Med* 2010; 10: 1
33. 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
34. Rossios C, To Y, To M, et al.: Long-acting fluticasone furoate has a superior pharmacological profile to fluticasone propionate in human respiratory cells; *Eur J Pharmacol* 2011; 670: 244-251
35. Roth M, Johnson PR, Rüdiger JJ, et al.: Interaction between glucocorticoids and beta2 agonists on bronchial airway smooth muscle cells through synchronised cellular signalling; *Lancet* 2002; 360: 1293-1299
36. Roth M, Zhong J, Borger P, et al.: Formoterol reduces asthmatic airway smooth muscle cell proliferation through p27 (Kip) which is supported by steroids; *Eur Respir J* 2012a; 40: abstract 4834
37. Roth M, Zhong J, S'ng C, et al.: Formoterol and fluticasone reduce the deposition of pro-inflammatory collagens; *Eur Respir J* 2012b; 40: abstract 2182
38. Salter M, Biggadike K, Matthews JL, et al.: Pharmacological properties of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate in vitro and in an in vivo model of respiratory inflammatory disease; *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 293: 660-667
39. Slack RJ, Barrett VJ, Morrison VS, et al.: In vitro pharmacological characterization of vilanterol, a novel long-acting b2-adrenoceptor agonist with 24-hour duration of action; *J Pharmacol Exp Ther* 2013; 344: 218-230
40. Tamm M, Richards DH, Beghé B, et al.: Inhaled corticosteroid and long-acting β_2 -agonist pharmacological profiles: effective asthma therapy in practice; *Respir Med* 2012; 106 Suppl 1: S9-19
41. Usmani OS, Ito K, Manechotesuwan K, et al.: Glucocorticoid receptor nuclear translocation in airway cells after inhaled combination therapy; *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 704-712
42. Valotis A & Högger P: Human receptor kinetics and lung tissue retention of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate; *Resp Research* 2007; 8: 54-62
43. Woodcock A, Bleecker ER, Lötval J, et al.: Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol combination in adult and adolescent patients with persistent asthma: A randomized trial; *CHEST* 2013; 144: 1222-1229