TORCH – Studie zur Kombinationstherapie aus inhalativem Kortikosteroid und lang wirksamen Beta-Agonisten bei COPD

Verbessert eine inhalative Therapie die COPD-Prognose?

Die 2007 veröffentlichte TORCH-Studie war die erste und die bislang größte prospektive wissenschaftliche Untersuchung zum Effekt einer medikamentösen Therapie auf den Einfluss einer pharmakologischen Intervention auf die Mortalität von Patienten mit COPD.

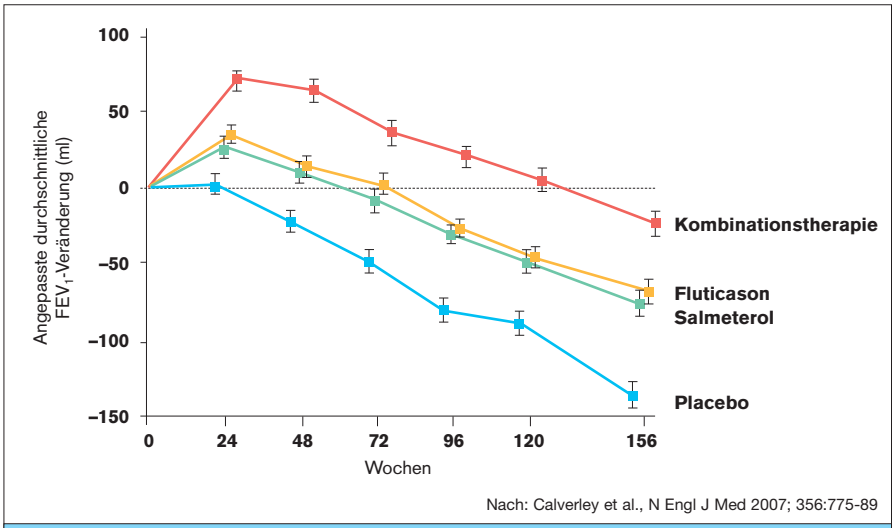
Die medikamentöse Basistherapie der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) besteht aus inhalativen Bronchodilatatoren (Beta-Agonisten, Anticholinergika – Evidenz A). Lang wirksame Beta-Agonisten sind effektiver als kurz wirksame (Evidenz A), weiters sollte die Gabe von inhalativen Kortikosteroiden bei symptomatischen Patienten mit einer FEV_1 < 50 % (GOLD-Stadien III und IV) sowie bei Patienten mit rezidivierenden Exazerbationen erfolgen (Evidenz A).

TORCH-Studie[1]

Studienziel: In der doppelblind randomisierten Studie gingen britische Autoren der Frage nach, inwieweit eine Langzeitbehandlung mit 50 µg Salmeterol plus 500 µg Fluticasonpropionat 2-mal täglich als Kombinationsspray im Vergleich mit Placebo und den beiden Einzelsubstanzen Salmeterol und Fluticason die Prognose der COPD in einem Beobachtungszeitraum von 3 Jahren beeinflussen kann.
An der Studie nahmen 6.112 Patienten aus 42 Ländern mit 444 Zentren teil.

Ergebnisse: Das primäre Studienziel, nämlich eine signifikante Senkung der Mortalität, wurde mit einem p = 0,052 nicht erreicht: von den 875 innerhalb des Beobachtungszeitraums verstorbenen Studienteilnehmern gehörten 12,6 % der Gruppe mit einer Kombinationstherapie, 15,2 % der Placebogruppe, 13,5 % der Salmeterol-Gruppe und 16,0 % der nur mit Fluticason behandelten Gruppe an.
Der primäre Endpunkt wurde aufgrund des P-Wertes von 0,052 nur knapp verfehlt, deshalb gilt es folgende Punkte herauszustreichen:

- *Mortalität:* Das Mortalitätsrisiko lag in der Gruppe mit Kombinationstherapie gegenüber der Placebogruppe um 2,6 % niedriger, einer Mortalitätsreduktion von 17,5 % entsprechend. Dies ist ein Effekt, der nicht vernachlässigbar ist und in der Argumentation mit dem Patienten, ein entsprechendes Kombinationspräparat einzunehmen, von Gewicht sein könnte – dies entspricht einer Lebensverlängerung von ungefähr 1,5 Jahren!
- *Exazerbationen:* Die Rate an jährlichen Exazerbationen konnte von 1,13 unter Placebo auf 0,85 unter der Kombinationstherapie gesenkt werden, entsprechend einer Reduktion von fast 25 %. Dies kann einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf und die Prognose des Patienten haben. Sehr wahrscheinlich führt diese Reduktion auch zu Verringerung der Krankenhausaufenthalte und somit der Gesamtkosten, wobei hier eine Kosten-Nutzen-Analyse noch ausständig ist.
- *Lungenfunktion:* Die Lungenfunktion in Form der FEV_1 (Forced Exspiratory Volume in 1 sec) war unter der Kombinationstherapie signifikant verbessert. Diese Verbesserung scheint sich zu Beginn der Studie innerhalb der ersten Monate einzustellen. Der anschließende FEV_1-Verlust scheint in allen 3 Gruppen (Kombination, Placebo, Einzelsubstanzen) annähernd parallel zu verlaufen, wobei die Differenz nach 3 Jahren erhalten bleibt (**> Abb.**).
- *Lebensqualität:* Als weiterer sekundärer Endpunkt konnte eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (p < 0,001) erreicht werden. Diese Veränderung könnte Auswirkungen auf Patienten mit COPD, die häufig unter Unsicherheit, Angst und Depressionen leiden, bewirken. Nicht nur der Einfluss auf die körperliche (In-)Aktivität sei hier angesprochen, unter dem



Nach: Calverley et al., N Engl J Med 2007; 356:775-89

Abb.: TORCH-Studie: Entwicklung der Lungenfunktion über 3 Jahre

DR. RALF HARUN ZWICK
1.Internen Lungenabteilung,
Otto Wagner Spital, Wien

ein Großteil der COPD-Patienten leidet, sondern schlussendlich auch auf das soziale Leben.

Bezüglich okulärer und ossärer Nebenwirkungen bestanden keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen, wohl aber hinsichtlich des Auftretens von vermehrten Pneumonien, die unter Fluticason (18,9 %) und der Kombinationstherapie (19,6 %) signifikant häufiger verzeichnet wurden als unter Placebo (12,3 %).

DISKUSSION: In einem begleitenden Editorial[2] kommt Prof. Rabe zu dem Schluss, lang wirksame Beta-Agonisten seien die Gewinner, eine Monotherapie mit inhalativen Steroiden aufgrund der Komplikationen der Verlierer und eine Kombinationstherapie aus Kortikosteroiden und Beta-Agonisten biete keinen statistisch signifikanten Vorteil bezüglich des Überlebens. Wegen der günstigen Daten bezüglich Allgemeinbefinden, Häufigkeit von Exazerbationen und Schutz vor einer Verschlechterung der Lungenfunktion hätte die Kombinationstherapie jedoch den Empfehlungen der Fachgesellschaften folgend ihre Indikation bei Patienten mit schwerer Verlaufsform und häufigen Exazerbationen, doch müsste dann ein erhöhtes Pneumonierisiko für die Patienten in Kauf genommen werden. ■

1 Calverley P.M.A. et al., Salmeterol and Fluticasone propionate and survival in chronic obstructive lung disease. N Engl J Med 2007; 356:775-89
2 Rabe K. F., Treating COPD – The TORCH Trial, p Value and the Dodo, N Engl J Med 2007; 356:852-54, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

FACT-BOX

- Für die TORCH-Studie gilt, dass aufgrund der Größe und Dauer, der signifikanten Verbesserungen bezüglich Lebensqualität, Compliance und vielleicht sogar der Mortalität die Kombinationstherapie von Salmeterol/Fluticasonpropionat ihre Indikation bei Patienten mit hochgradiger COPD und häufigen Exazerbationen hat.
- Doch muss wahrscheinlich ein erhöhtes Pneumonierisiko für die Patienten in Kauf genommen werden.