

Indacaterol er en én gang dagligt inhaleret β_2 -agonist til behandling af kronisk obstruktiv lungesygdom

Charlotte Suppli Ulrik

OVERSIGTSARTIKEL

Hvidovre Hospital,
Hjerte-lungemedicinsk
Afdeling

RESUME

Målet med farmakologisk behandling af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) er bedst mulig sygdomskontrol, og det vigtigste element heri er bronkodilatorer. I denne korte oversigt gennemgås prækliniske og kliniske data om indacaterol – en β_2 -agonist doseret til inhalation én gang dagligt – specielt med hensyn til klinisk effekt. De foreliggende KOL-studier viser, at indacaterol har klinisk betydende effekt på bl.a. livskvalitet, åndenød, FEV1-niveau, dynamisk hyperinflation og eksacerbationsrate. Indacaterol forventes at få en betydende plads i vedligeholdelsesbehandlingen af KOL.

The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)-*guidelines* [1] anbefaler fast behandling med mindst én langtidsvirkende bronkodilator, β_2 -agonist eller antikolinergikum til alle patienter med moderat eller sværere KOL. Generelt anses bronkodilatorer for at være det vigtigste element i behandlingen af KOL [1, 2]. Komplians med behandlingsregimerne er et meget væsentligt problem i behandlingen af kroniske sygdomme inkl. KOL [3, 4], og det er veldokumenteret, at et simplificeret behandlingsregime medfører bedre komplians [5]. Simplificering af den farmakologiske behandling af KOL ved reducere doseringshyppigheden til et minimum og samtidig opretholdelse af bedst mulig sygdomskontrol vil derfor sandsynligvis være af stor betydning. Implementering af langtidsvirkende lægemidler, specielt med dosering én gang dagligt, må derfor ses som et vigtigt skridt i retning af bedre behandlingskomplians.



FAKTABOKS

Bronkodilatorer anses for at være det vigtigste element i behandlingen af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).

Indacaterol er en inhaleret langtidsvirkende β_2 -agonist, der doseres én gang dagligt.

Hos patienter med KOL har indacaterol klinisk betydende effekt på livskvalitet, åndenød, forbrug af bronkodilator efter behov, FEV1-niveau og eksacerbationsrate.

Indacaterol anvendes til vedligeholdelsesbehandling af patienter med KOL.

I denne korte oversigt fokuseres der på indacaterol, en ny β_2 -agonist doseret til inhalation én gang dagligt til behandling af KOL.

MATERIALE OG METODER

Der blev udført en systematisk litteratursøgning i PubMed i januar og juni 2010 med ordene indacaterol, indacaterol og COPD (*chronic obstructive pulmonary disease*), indacaterol og tiotropium, indacaterol og formoterol samt indacaterol og salmeterol. Dette gav 93 søgesvar, hvoraf relevante abstrakter og artikler blev gennemgået. Der blev desuden foretaget søgning i publicerede abstrakter fra de internationale lungemedicinkongresser i 2009 og 2010. Der foreligger intet Cochrane-review. Alle fundne randomiserede undersøgelser af indacaterol til behandling af patienter med KOL er medtaget i artiklen.

AKTIVITETSPROFIL OG DOSERING AF INDACATEROL

Indacaterol er en tilnærmelsesvis fuld β_2 -agonist med en hurtigt indsættende virkning, svarende til formoterols og salbutamols, og vedvarende bronkodilaterende effekt målt ved stigning i FEV1, i en fuld 24-timers-periode, hvorfor doseringen er én gang dagligt [6, 7]. Betydende bronkodilaterende effekt af indacaterol kan påvises fem minutter efter inhalationen [8, 9].

Dosisinterval på 75-600 mikrogram dagligt for indacaterol er baseret på tidlige kliniske studier, hvor den bronkodilaterende effekt bl.a. er sammenlignet med effekten af formoterol [7, 8, 10]. Efterfølgende har Barnes *et al* [11] ved sammenligning med formoterol og tiotropium påvist, at én daglig indacateroldosis på 150 mikrogram giver den bedst mulige virknings-bivirknings-profil, men dosisøgning til 300 mikrogram dagligt er påvist at give yderligere bronkodilaterende effekt, vurderet ud fra bl.a. stigning i dal-FEV1 på dag 15 (hhv. 180 ml og 220 ml).

Nedregulering af β_2 -receptorerne ved længerevarende fast behandling, og heraf følgende takyfyllaksi er ikke beskrevet for indacaterol [6, 12, 13], sandsynligvis pga. højere *intrinsic*-aktivitet [14, 15].

Eksperimentelle studier med isoleret humant bronkievæv viser, at indacaterol og formoterol ikke hæmmer den isoprenalininducerede bronkierelaksa-

tion [16] og dermed ikke interfererer med effekten af korttidsvirkende β_2 -agonister [14, 17].

I en række studier har man påvist, at langtidsvirkende β_2 -agonister kan være associeret med tremor, hovedpine, indre uro, palpitationer, forlængelse af det frekvensorienterede QT (QTc)-interval og stigning i glukose- og kaliumniveau [18-20]. Behandling af KOL-patienter med indacaterol én gang dagligt i doser op til 800 mikrogram er veltålt [6, 10]. I et prospektivt, randomiseret, sammenlignende studie med 163 KOL-patienter, der blev behandlet med hhv. placebo, 400 mikrogram eller 800 mikrogram indacaterol, kunne der ikke påvises statistisk signifikante forskelle i hjertefrekvens og QTc-interval [10, 21]. Dette er i overensstemmelse med resultaterne af prækliniske studier, der tyder på, at for en given grad af bronkodilatation har indacaterol en bedre kardiovaskulær sikkerhedsprofil end formoterol og salmeterol [14, 21]. Mindre, formentlig klinisk ubetydende forskelle er observeret i serum-kalium, blodglukose og blodtryk [10], hvilket svarer til tidligere fund i studier med astmapatienter [22, 23].

Den hyppigste bivirkning af indacaterol er kortvarig hoste [21, 24]. Hosten ophører inden for to minutter efter dosisadministration og er ikke associeret med bronkospasme [6, 10]. Hyppigheden af hoste stiger med stigende dosis [8, 10] og forekommer hos ca. 10% af patienterne ved dosering af 300 mikrogram dagligt [6, 10, 21], men synes at aftage mod placebo-niveau inden for de første fire ugers behandling [8, 10]. Hyppigheden af hoste er højere hos kvinder og rygere end hos hhv. mænd og tidligere rygere [8].

KLINISKE STUDIER AF INDACATEROL

FEV1

I flere studier af indacaterol er der påvist en stigning fra *baseline* i FEV1 på 110-160 ml inden for fem minutter efter inhalation [8, 25], og gennemsnitlige *peak*-forbedringer i forhold til *baseline* på 250-310 ml efter første dosis [10, 13, 23], og 250-330 ml ved ligevægtstilstand [10, 23, 25]. En stigning i FEV1 på mindst 120 ml anses for at være klinisk betydende, hvilket bør have in mente ved vurdering af de foreliggende studier.

I et studie med 155 KOL-patienter er der påvist en stigning i dal-FEV1 på 210-230 ml mere ved behandling med indacaterol end med placebo [10], og ligeledes har man i et overkrydsningsstudie med 68 patienter påvist en 200 ml's forbedring i dal-FEV1 (efter 24 timer) med indacaterol sammenlignet med 110 ml med salmeterol (doseret som 50 mikrogram to gange dagligt) [26]. I en åben forlængelse af et dosisrespons-studie med indacaterol til behandling af KOL er der påvist sammenlignelig eller bedre effekt på

Hoste.



FEV1 0-4 timer og 22-24 timer post dosis på dag syv med indacaterol end med tiotropium [8]. Ligeledes har man i et placebokontrolleret, overkrydsningsstudie med 169 patienter med moderat til svær KOL (gennemsnitlig postbronkodilatorisk FEV1 57% af forventet værdi) behandlet med indacaterol 150 mikrogram dagligt, indacaterol 300 mikrogram dagligt, tiotropium 18 mikrogram dagligt og placebo påvist, at dal-FEV1 efter 14 dage var hhv. 50 ml og 30 ml bedre ved behandling med de to doser af indacaterol end ved behandling med tiotropium [9]. I en sammenlignende 24-ugers-undersøgelse af indacaterol (150 mikrogram én gang dagligt), salmeterol (50 mikrogram to gange dagligt) og placebo til behandling af patienter med moderat til svær KOL (gennemsnitlig FEV1 53% af forventet værdi) var dal-FEV1 med indacaterol 170 ml højere end med placebo og 60 ml højere end med salmeterol efter 12 ugers behandling, og denne signifikante forskel, om end sidstnævnte ikke anses for at være klinisk betydende, kunne ligeledes påvises efter 26 ugers behandling [27].

Donahue et al [24] har i et 26-ugers-studie med 1.683 patienter med moderat til svær KOL, hvor patienterne blev randomiseret til hhv. indacaterol 150 mikrogram, indacaterol 300 mikrogram, tiotropium 18 mikrogram eller placebo, påvist, at dal-FEV1 steg hhv. 180 ml med begge indacateroldoser og 140 ml med tiotropium sammenlignet med placebo.

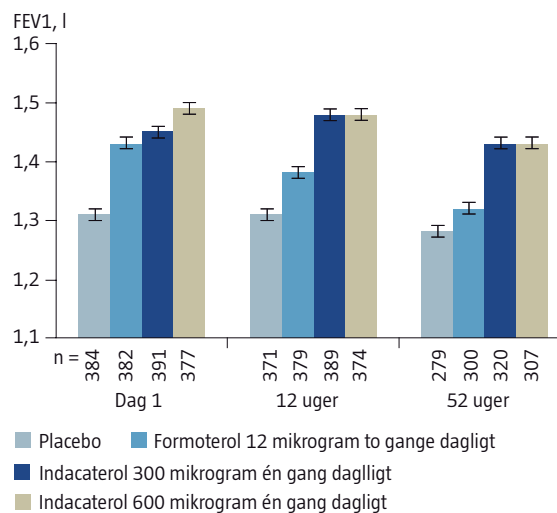
I et 52-ugers-studie med 1.732 patienter, der havde moderat til svær KOL og var randomiseret til to doser af indacaterol (hhv. 300 mikrogram og 600 mikrogram én gang dagligt), formoterol (ni mikrogram to gange dagligt) eller placebo, har *Dahl et al* [28] påvist en klinisk betydende stigning i dal-FEV1 på 170 ml med begge indacateroldoser i forhold til placebo (**Figur 1**); den tilsvarende stigning i dal-FEV1 med formoterol var 100 ml.

Hyperinflation og arbejdskapacitet

Inspiratorisk kapacitet i hvile og under anstrengelse

FIGUR 1

Dal-forceret ekspiratorisk volumen i 1. sekund (FEV1) på dag 1 og efter hhv. 12 og 52 ugers behandling (modifieret *intention to treat*-population). Med tilladelse fra [28].



afspejler graden af hyperinflation hos patienter med KOL [29, 30], og flere studier tyder på, at langtidsvirkende bronkodilatorer har effekt på den tolerans over for anstrengelse, som patienter med KOL har som følge af både bronkodilatation og reduktion i statisk og dynamisk hyperinflation [29, 30]. Desuden er det påvist, at højere inspiratorisk kapacitet er en bedre prædikator for tolerans over for anstrengelse hos patienter med KOL end FEV1 [31].

I et mindre studie med KOL-patienter (gennemsnitlig post bronkodilatator-FEV1 56% af forventet værdi) med tre behandlingsperioder med hhv. placebo, indacaterol og formoterol observeredes sammenlignelig effekt af indacaterol og formoterol på FEV1, mens indacaterol havde signifikant større effekt på prædosis inspiratorisk kapacitet end formoterol [13]. Samme studie viste desuden, at indacaterol havde signifikant større effekt end placebo på inspiratorisk kapacitet gennem hele 24-timers post dosis-perioden med en absolut stigning i inspiratorisk kapacitet på 0,30-0,45 l [13]. *Khindri et al* [32] har påvist, at behandling med indacaterol af patienter med moderat til svær KOL (gennemsnitlig FEV1 52% af forventet værdi) og tegn på hyperinflation (funktionel residualkapacitet > 120% af forventet på inklusionstidspunktet) reducerede graden af hyperinflation både i hvile og under anstrengelse (vurderet ved cykelergometri); i forhold til placebo var stigningen i inspiratorisk kapacitet under anstrengelse 317 ml højere, mens ændringen i hvile var 182 ml højere. Studiet viste desuden, at indacaterol havde signifikant effekt på patienternes udholdenhed (stigning på 106 s. ved 80% af maksimal belastning sammenlignet med placebo) [32]. Det skal dog bemærkes, at sidst-

nævnte studie [32] ikke i skrivende stund er publiceret i et *peer-reviewed* tidsskrift.

LIVSKVALITET, SYMPTOMLINDRING OG FORBRUG AF BRONKODILATOR EFTER BEHOV

I en række studier af farmakologisk behandling af patienter med KOL er ændringer i livskvalitet og åndenød vurderet ved hhv. *St. Georges Respiratory Questionnaire* (SGRQ) [33], hvor den mindste klinisk betydende ændring er fire enheder, og *transitional dyspnoea index* (TDI) [34], hvor den mindste klinisk betydende ændring er én enhed.

Kornmann et al [27] har i et 26-ugers studie med 998 patienter, der havde moderat til svær KOL (gennemsnitlig FEV1 53% af forventet værdi) og var randomiseret til hhv. indacaterol (150 mikrogram én gang dagligt), salmeterol (50 mikrogram to gange dagligt) eller placebo, påvist en klinisk betydende bedring i livskvalitet vurderet ved SGRQ, på 6,3 enheder ved indacaterol sammenlignet med placebo og 2,1 enheder sammenlignet med salmeterol. *Dahl et al* [28] har påvist tilsvarende effekt på livskvaliteten vurderet ved SGRQ af behandling med indacaterol.

I studiet af *Kornmann et al* observeredes desuden en signifikant bedring i TDI på indacaterol (1,45 enheder) sammenlignet med placebo, mens der ikke var klinisk betydende forskel i TDI-index på indacaterol vs. salmeterol [27]. *Dahl et al* [28] har i et lignende studie, hvor indacaterol blev sammenlignet med formoterol, påvist signifikant effekt på TDI af begge bronkodilatorer. I dette studie var TDI-scoren signifikant højere med indacaterol end med formoterol efter 12 ugers behandling, mens der ikke fandtes signifikant forskel efter 52 ugers behandling [28].

Der ses som i andre studier af langtidsvirkende bronkodilatorer til behandling af KOL et fald i forbruget af bronkodilator efter behov ved behandling med indacaterol [8, 10]. I en sammenlignende undersøgelse af indacaterol, salmeterol og placebo er der påvist en stigning i antal dage uden forbrug af bronkodilator efter behov på hhv. 60%, 55% og 42% [27]. Tilsvarende ændringer i forbrug af bronkodilator efter behov er observeret i en sammenlignende undersøgelse af indacaterol, formoterol og placebo [28].

EKSACERBATIONER

Eksacerbationer er forbundet med betydelig morbiditet og mortalitet hos patienter med KOL. Inden for de seneste år har to store minimum treårige, kontrollerede undersøgelser vist, at vedligeholdelsesbehandling med hhv. salmeterol [35] og tiotropium [36] reducerer eksacerbationsraten hos patienter med moderat til svær KOL.

Rennard et al har påvist, at indacaterol (150 mi-

krogram én gang dagligt og 300 mikrogram én gang dagligt) reducerer eksacerbationsraten over 52 uger bedre end placebo hos patienter med moderat til svær KOL [28]. Ligeledes har *Buhl et al* [37] i et studie med 1.510 patienter med moderat til svær KOL (gennemsnitlig FEV1 53% af forventet værdi) påvist, at behandling med indacaterol forlænger tiden til første eksacerbation og reducerer eksacerbationsraten bedre end placebo; efterfølgende er data fra dette studie indgået i *Dahl et al's* studium [28].

KONKLUSION

Indacaterol har klinisk betydende effekt på livskvalitet, åndenød, forbrug af bronkodilatator efter behov, FEV1-niveau, statisk og dynamisk hyperinflation samt eksacerbationsrate hos patienter med KOL og må derfor forventes fremover at få en betydende plads i vedligeholdelsesbehandlingen af luftvejsobstruktion hos KOL-patienter.

KORRESPONDANCE: Charlotte Suppli Ulrik, Virum Overdrevsvej 13, 2830 Virum. E-mail: csulrik@dadlnet.dk

ANTAGET: 22. juli 2010

FØRST PÅ NETTET: 18. oktober 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatteren har inden for de seneste fem år modtaget honorar o.l. for foredrag, undervisning, deltagelse i *advisory boards* etc. fra MSD, Pfizer, GSK, AZ, Boehringer-Ingelheim, UCB og Novartis.

LITTERATUR

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2009. www.goldcod.com (28. februar 2010).
2. Celli BR, MacNee W. ATS/ERS task force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
3. Bender BG. Overcoming barriers to non-adherence in asthma treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2002;6(suppl):S554-9.
4. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-98.
5. Claxton AJ, Cramer J, Pierce CA. A systematic review of the association between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296-310.
6. Roig J, Hernando R, Mora R. Indacaterol, a novel once daily inhaled β_2 -adrenoceptor agonist. *Open Respir Med J* 2009;3:27-30.
7. Bauwens O, Ninane V, van de Maele B et al. 24-hour bronchodilator efficacy of single doses of indacaterol in patients with comparison with placebo and formoterol. *Curr Med Res Opin* 2009;25:463-70.
8. Rennard S, Bantje T, Centanni S et al. A dose-ranging study of Indacaterol in obstructive airways disease, with a tiotropium comparison. *Respir Med* 2008;102:1033-44.
9. Vogelmeier C, Ramos-Barbon D, Jack D et al. Once-daily indacaterol provides effective 24-hour bronchodilation in COPD: a double-blind comparison with tiotropium. *Chest Meeting Abstracts* 2009;136:45G-55G.
10. Beier J, Chanez P, Martionot JB et al. Safety, tolerability and efficacy of Indacaterol, a novel once-daily β_2 -agonist, in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20:740-9.
11. Barnes PJ, Pocock SJ, Magnussen H et al. Integrating Indacaterol dose selection in a clinical study in COPD using an adaptive seamless design. *Pulm Pharmacol Ther* 2010;23:165-71.
12. Aubier M, Duval X, Knight H et al. Indacaterol, a novel once-daily β_2 -agonist, is effective and well tolerated on multiple dosing in patients with mild-to-moderate COPD. *Eur Respir J* 2005;26:2875.
13. Beier J, Beeh KM, Brookman L et al. Bronchodilator effects of Indacaterol and formoterol in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2009;22:492-6.
14. 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 β_2 adrenoceptor agonist with a 24-h duration of action. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;317:762-70.
15. Lombardi D, Cuenoud B, Krämer SD. Lipid membrane interactions of Indacaterol and salmeterol: do they influence their pharmacological properties? *Eur J Pharm Sci* 2009;38:533-47.
16. Naline E, Trifillieff A, Fairhurst RA et al. Effect of indacaterol, a novel long-acting β -agonist, on isolated human bronchi. *Eur Respir J* 2007;29:575-81.
17. Sturton RG, Trifillieff A, Nicholson AG et al. Pharmacological characterization of Indacaterol, a novel once daily inhaled β_2 adrenoceptor agonist, on small airways in human and rat precision-cut lung slices. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;324:270-5.
18. Bremmer P, Woodmarn K, Burgess C et al. A comparison of the cardiovascular and metabolic effects of formoterol, salbutamol, and fenoterol. *Eur Respir J* 1993;6:204-10.
19. Sears MR. Adverse effects of β -agonists. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:S322-8.
20. Salpeter SR, Omiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of β_2 -agonists in patients with asthma and COPD. *Chest* 2004;125:2309-21.
21. Brookman LJ, Knowles LJ, Barbier M et al. Efficacy and safety of single therapeutic and supratherapeutic doses of indacaterol versus salmeterol and salbutamol in patients with asthma. *Curr Med Res Opin* 2007;23:3113-22.
22. Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 12. maj 2010 (E-pub ahead of print).
23. Maesen FP, Costongas R, Smeets JJ et al. The effect of maximal doses of formoterol and salbutamol from a metered dose inhaler on pulse rate, ECG, and serum potassium concentrations. *Chest* 1991;99:1367-73.
24. Yang WH, Martinot JB, Pohunek P et al. Tolerability of Indacaterol, a novel once-daily beta2-agonist, in patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:555-61.
25. Feldman G, Siler T, Prasad N et al. Efficacy and safety of indacaterol 150 μ g once-daily in COPD: a double-blind, randomised, 12-week study. *BMC Pulm Med* 2010;10:11.
26. LaForce C, Janssens E, Parreno LdT et al. Sustained 24-hour efficacy of once-daily indacaterol in patients with COPD. *Chest Meeting Abstracts* 2009;136:94S.
27. Kornmann O, Luthra A, Owen R et al. Once-daily indacaterol provides superior bronchodilation, health status and clinical outcomes compared with salmeterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a 26-week placebo-controlled study. *Chest Meeting Abstracts* 2009;136:152S.
28. Dahl R, Chung KF, Buhl R et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled β_2 -agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010;65:473-9.
29. Neder JA, Fuld JP, Overend T et al. Effects of formoterol on exercise tolerance in severe disabled patients with COPD. *Respir Med* 2007;101:2056-64.
30. O'Donnell DE, Voduc N, Fitzpatrick M et al. Effect of salmeterol on the ventilator response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004;24:86-94.
31. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:542-9.
32. Khindri S, Eeg M, Drollmann AF et al. The effect of indacaterol maleate on dynamic lung hyperinflation in COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:A2464.
33. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM et al. A self-completed measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1321-7.
34. De Torres JP, Pinto-Plata V, Ingenito E et al. Power of outcome measurements to detect clinically significant changes in pulmonary rehabilitation of patients with COPD. *Chest* 2002;121:1092-8.
35. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
36. Tashkin DP, Celli B, Senn S et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
37. Buhl R, Pieters W, Jack D et al. Indacaterol once-daily reduces COPD exacerbations over 52-weeks of treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:A6185.