

Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial

Jens M Hohlfeld, Jens Vogel-Claussen*, Heike Biller, Dominik Berliner, Korbinian Berschneider, Hanns-Christian Tillmann, Simone Hilt, Johann Bauersachs, Tobias Welte*

Lancet Respir Med 2018

Published online Feb. 21, 2018 [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30054-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30054-7)

Accessível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30641027/> - acesso livre

Summary

BACKGROUND

Pulmonary hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is associated with reduced biventricular end-diastolic volumes and increased morbidity and mortality. The combination of a long-acting β agonist (LABA) and a muscarinic antagonist (LAMA) is more effective in reducing hyperinflation than LABA–inhaled corticosteroid combination therapy but whether dual bronchodilation improves cardiac function is unknown.

METHODS

We did a double-blind, randomised, two-period crossover, placebo-controlled, single-centre study (CLAIM) at the Fraunhofer Institute of Toxicology and Experimental Medicine (Hannover, Germany), a specialty clinic. Eligible participants were patients aged at least 40 years with COPD, pulmonary hyperinflation (defined by a baseline residual volume >135% of predicted), a smoking history of at least ten pack-years, and airflow limitation (FEV1 <80% predicted and post-bronchodilator FEV1: forced vital capacity <0.7).

Patients with stable cardiovascular disease were eligible, but those with arrhythmias, heart failure, unstable ischaemic heart disease, or uncontrolled hypertension were not. We randomly assigned participants (1:1) to either receive a combined inhaled dual bronchodilator containing the LABA indacaterol (110 μ g as maleate salt) plus the LAMA glycopyrronium (50 μ g as bromide salt) once per day for 14 days, followed by a 14-day washout, then a matched placebo for 14 days, or to receive the same treatments in reverse order.

The randomisation was done using lists and was concealed from patients and investigators. The primary endpoint was the effect of indacaterol–glycopyrronium versus placebo on left-ventricular end-diastolic volume measured by MRI done on day 1 (visit 4) and day 15 (visit 5) in treatment period 1 and on day 29 (visit 6) and day 43 (visit 7) in treatment period 2 in the per-protocol population. Left-ventricular end-diastolic volume was indexed to body surface area.

Safety was assessed in all participants who received at least one dose of the study drug. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT02442206.

FINDINGS

Between May 18, 2015, and April 20, 2017, we randomly assigned 62 eligible participants to treatment; 30 to indacaterol-glycopyrronium followed by placebo and 32 to placebo followed by indacaterol-glycopyrronium. The 62 randomly assigned patients were included in the intent-to-treat analysis. There were two protocol violations and therefore 60 were included in the per-protocol analysis. 57 patients completed both treatment periods. After indacaterol-glycopyrronium treatment, left-ventricular end-diastolic volume increased from a mean 55.46 mL/m² (SD 15.89) at baseline to a least-squares (LS) mean of 61.76 mL/m² (95% CI 57.68–65.84), compared with a change from 56.42 mL/m² at baseline (13.54) to 56.53 mL/m² (52.43–60.62) after placebo (LS means treatment difference 5.23 mL/m² [95% CI 3.22 to 7.25; $p < 0.0001$]).

The most common adverse events reported with indacaterol-glycopyrronium were cough (in nine patients [15%] of 59) and throat irritation (in seven [12%]). With placebo, the most common adverse events reported were headache (in five patients [8%] of 61) and upper respiratory tract infection (in four [7%]). Two patients had serious adverse events: one (2%) after indacaterol-glycopyrronium (endometrial cancer) and one (2%) after placebo (myocardial infarction); these were not thought to be treatment related. No patients died during the study.

INTERPRETATION

This is the first study to analyse the effect of LABA-LAMA combination therapy on cardiac function in patients with COPD and lung hyperinflation. Dual bronchodilation with indacaterol-glycopyrronium significantly improved cardiac function as measured by left-ventricular end-diastolic volume. The results are important because of the known association of cardiovascular impairment with COPD, and support the early use of dual bronchodilation in patients with COPD who show signs of pulmonary hyperinflation.

Funding Novartis Pharma GmbH.

Efeito da desinsuflação pulmonar com indacaterol mais glicopirrônio no enchimento ventricular em pacientes com hiperinsuflação e DPOC (CLAIM): um estudo duplo-cego, randomizado, cruzado, controlado por placebo, em centro único

Jens M Hohlfeld, Jens Vogel-Claussen*, Heike Biller, Dominik Berliner, Korbinian Berschneider, Hanns-Christian Tillmann, Simone Hiltl, Johann Bauersachs, Tobias Welte*
Lancet Respir Med 2018

Published online Feb. 21, 2018 [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30054-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30054-7)

Acessível em: www.thelancet.com/respiratory

RESUMO

A hiperinsuflação pulmonar observada na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) está associada à redução dos volumes diastólicos finais biventriculares e ao aumento da morbimortalidade. A combinação de um agonista β_2 de longa ação (LABA) e um antagonista muscarínico de longa duração (LAMA) é mais eficaz na redução da hiperinsuflação do que a terapia combinada de corticosteroides inalados com LABA, mas não se sabe se a broncodilatação dupla melhora a função cardíaca.

MÉTODOS

Fizemos um estudo duplo-cego, randomizado, cruzado de dois períodos, controlado por placebo (CLAIM), em um único centro, o Instituto Fraunhofer de Toxicologia e Medicina Experimental (Hannover, Alemanha), uma clínica especializada. Os participantes elegíveis foram pacientes com pelo menos 40 anos de idade com DPOC, hiperinsuflação pulmonar (definida por um volume residual basal > 135% do predito), histórico de tabagismo de pelo menos dez anos-maço e limitação do fluxo de ar (VEF1 < 80% do predito e VEF1 pós-broncodilatador: Capacidade Vital Forçada < 0,7).

Pacientes com doença cardiovascular estável foram elegíveis, mas aqueles com arritmias, insuficiência cardíaca, doença cardíaca isquêmica instável ou hipertensão não controlada foram considerados não elegíveis. Os participantes foram aleatoriamente designados (1: 1) para receber um duplo broncodilatador inalado contendo o LABA indacaterol (110 μ g como sal maleato) mais o LAMA glicopirrônio (50 μ g como sal brometo), uma vez por dia durante 14 dias, seguido por um *washout* de 14 dias e, em seguida, placebo correspondente por 14 dias ou receber os mesmos tratamentos na ordem inversa.

A randomização foi feita por meio de listas e foi ocultada dos pacientes e investigadores. O desfecho primário definido foi o efeito da dupla broncodilatação indacaterol-glicopirrônio versus placebo no volume diastólico final do ventrículo esquerdo, medido por ressonância magnética realizada no dia 1 (visita 4) e no dia 15 (visita 5) no período de tratamento 1 e no dia 29 (visita 6) e dia 43 (visita 7) no período de tratamento 2 na população por protocolo. O volume diastólico final do ventrículo esquerdo foi indexado à área de superfície corporal. A segurança foi avaliada em todos os participantes que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo. Este estudo está registrado no ClinicalTrials.gov, número NCT02442206.

RESULTADOS

Entre 18/05/2015 e 20/04/2017 foram designados aleatoriamente 62 participantes elegíveis para tratamento; 30 para indacaterol + glicopirrônio seguido por placebo e 32 para placebo seguido por indacaterol + glicopirrônio. Os 62 pacientes designados aleatoriamente foram incluídos na análise de intenção de tratar. Houve duas violações de protocolo e, portanto, 60 sujeitos foram incluídos na análise por protocolo. 57 pacientes completaram ambos os períodos de tratamento.

Após o tratamento com indacaterol + glicopirrônio, o volume diastólico final do ventrículo esquerdo aumentou de uma média de 55,46 mL /m² (DP 15,89) na linha de base para uma média de quadrados mínimos (LS) de 61,76 mL /m² (95% CI 57,68 – 65,84), em comparação com uma alteração de 56,42 mL /m² no início (13,54) para 56,53 mL /m² (52,43 – 60,62) após o placebo (diferença dos quadrados mínimos [LS] de 5,23 mL / m² [95% CI 3,22 a 7,25; p <0 · 0001]).

Os eventos adversos mais comumente relatados com indacaterol + glicopirrônio foram tosse (9/59 pacientes [15%]) e irritação da garganta (7/59 [12%]). Com o placebo, os eventos adversos mais comumente relatados foram cefaleia (5/61 pacientes [8%]) e infecção do trato respiratório superior (4/61 [7%]). Dois pacientes tiveram eventos adversos graves: um (2%) após indacaterol + glicopirrônio (câncer de endométrio) e um (2%) após placebo (infarto do miocárdio); ambos não foram considerados relacionados ao tratamento. Nenhum paciente morreu durante o estudo.

INTERPRETAÇÃO

Este é o primeiro estudo a analisar o efeito da terapia combinada LABA + LAMA na função cardíaca em pacientes com DPOC e hiperinsuflação pulmonar. A broncodilatação dupla com indacaterol + glicopirrônio melhorou significativamente a função cardíaca medida pelo volume diastólico final do ventrículo esquerdo. Os resultados são importantes devido à conhecida associação de comprometimento cardiovascular com DPOC e apoiam o uso precoce de broncodilatação dupla em pacientes com DPOC que apresentam sinais de hiperinsuflação pulmonar.

Financiamento

Novartis Pharma GmbH.