

### ✂ **Acridiniumbromid zur Bronchodilatation bei COPD:**

*Zweimalgabe kann Lungenfunktion bis in den Morgen verbessern*



Seit dem 1. Oktober 2012 ist Bretaris® Genuair® (Acridiniumbromid) als neues inhalatives Anticholinergikum auf dem Markt. Es ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit COPD.

Der langwirksame Muskarin-Rezeptor-Antagonist (LAMA) wird mit einem atemzuggesteuerten Pulverinhalator appliziert. Die Technik des Geräts ermöglicht eine einfache und sichere Inhalation des Wirkstoffs, weil ein fehleranfälliges Nachladen entfällt.

Außerdem erfolgen eine optische und eine akustische Kontrolle zur weiteren Sicherheit des Patienten.

Der neue Wirkstoff ist in der Dosierung von 322 µg Acridinium zweimal täglich zugelassen. Das entspricht einer abge-

messenen Dosis von zweimal 400 µg Acridiniumbromid.

In klinischen Studien hat sich gezeigt, dass die Wirkung von Acridiniumbromid bereits innerhalb von 30 Minuten nach der morgendlichen Inhalation eintritt und aufgrund der zweiten, abendlichen Gabe bis in den Morgen anhalten kann (Kerwin et al. 2012; Jones et al. 2012).

In der 24-wöchigen Zulassungsstudie mit 828 Patienten (Jones et al. 2012) wurden an Tag 1 und nach Woche 1, 4, 8, 12, 18 und 24 Lungenfunktionsmessungen durchgeführt. Der neue LAMA verbesserte die Lungenfunktion im Vergleich zu Placebo hochsignifikant. Das FEV1 vor der morgendlichen Inhalation (Trough-FEV1) verbesserte sich innerhalb von 24 Wochen um 128 ml (+/- 22 ml SD) im Vergleich

- ✂ Acridiniumbromid Bretaris®Genuair® zur Bronchodilatation bei COPD ..... 1
- ✂ Neues Anticholinergikum Seebri Breezhaler® ... 3
- ✂ Idiopathische Lungenfibrose: PANTHER-IPF-Studie ..... 3
- ✂ Therapieoption bei Asthma bronchiale: Langwirksames Anticholinergikum ..... 4
- ✂ Anitbiotika zur Exazerbationsprophylaxe bei COPD..... 5

zu Placebo ( $p < 0,0001$ ). Das Peak-FEV1 nach der Inhalation von Acridiniumbromid betrug 209 ml (+/- 24 ml SD).

Exazerbationen verringerten sich in den Zulassungsstudien um ca. 29 % (Fachinformation 7/2012). Der Verbrauch an Salbutamol als Notfallmedikation im Vergleich zu Placebo verringerte sich um 0,95 Hübe ( $p < 0,0001$ ). Auch COPD-Symptome wie Atemnot, Husten und Auswurf beserten sich signifikant (Kerwin et al. 2012).

Der Inhalator (Genuair®) ist in zwei Schritten einsatzbereit: Die Dosiertaste wird heruntergedrückt und wieder losgelassen, anschließend wird das dadurch bereitgestellte Pulver mit einem tiefen Atemzug durch das Mundstück inhaliert. Beim Einatmen verwirbelt das Wirkstoffpulver in kleinste, lungengängige Partikel.



Als optimal erwies sich ein inspiratorischer Fluss von  $\geq 45$  L/min, aber eine Auslösung auch bei niedrigeren inspiratorischen Flüssen ist möglich. Deshalb ist der Inhalator auch für Patienten mit schwerer COPD und eingeschränkter Lungenfunktion ge-

eignet (Chrystyn et al. 2012; Magnussen et al. 2009). Eine korrekte Auslösung sollte aber auf alle Fälle überprüft werden.

Die Therapie mit dem neuen LAMA (Breтарis® Genuair®) wurde gut vertragen. Die meisten unerwünschten Ereignisse waren leicht bis moderat. Am häufigsten traten Kopfschmerzen (6,6 %) und Entzündungen des Nasenrachenraums (5,5 %) auf (Fachinformation 7/2012). Die Inzidenz anticholinergischer Nebenwirkungen war mit der in der Placebogruppe vergleichbar (Jones et al. 2012).

COPD-Symptome, die nachts oder am frühen Morgen auftreten, werden von den davon betroffenen Patienten meist als besonders belastend empfunden. Mit Hilfe

eines elektronischen Tagebuchs dokumentierten die Patienten ihre COPD-Symptome, die nächtliche Schlafqualität und die Befindlichkeit am Morgen. Patienten, die morgens und abends Acridiniumbromid inhalierten, berichteten seltener über Atemnot, Husten und Auswurf in der Nacht als die Patienten in der Placebogruppe. Die Frequenz nächtlichen Erwachens in Woche 12 war unter Acridiniumbromid signifikant geringer als unter Placebo ( $p < 0,05$ ); (Partidge et al. 2009; Kessler et al. 2011).

*Dr. med. Guido Ern  
Facharzt f. Innere Medizin  
Lungen- und Bronchialheilkunde  
Allergologie  
Schlafmedizin  
Gelsenkirchen*

## Langwirksames Anticholinergikum als Therapieoption bei Asthma bronchiale



Eine nicht geringe Anzahl an Asthmapatienten sind trotz Therapie mit einem inhalativen Steroid (ICS) und langwirksamen Beta-2-Rezeptorantagonisten (LABA) nicht ausreichend kontrolliert. Zusätzliche Therapieoptionen sind nur schwach oder nur bei Subgruppen wirksam. Der langwirksame anticholinerge Bronchienerweiterer Tiotropium hatte bereits in drei Studien, die eine Länge zwischen 8-16 Wochen hatten, seine Effektivität auf Lungenfunktionsparameter zeigen können.

H. Kerstjens et al. untersuchten deshalb die Wirkung der add-on-Therapie mit Tiotropiumbromid über einen längeren Zeitraum und auch hinsichtlich des wichtigen Endpunkts Exazerbationsfrequenz. In zwei randomisiert kontrollierten Studien wurden 912 Patienten eingeschlossen, die trotz Therapie mit einem ICS (Dosis mindestens 800ug Budesonid oder Äquivalent) und einem LABA keine Asthmakontrolle, eine eingeschränkte Lungenfunktion und mindestens eine schwere

Exazerbation im Vorjahr aufwiesen. Bei einem durchschnittlichen Ausgangs- $FEV_1$  nach Salbutamol oder Albuterol von 62% der Norm stiegen in beiden Studien die  $FEV_1$ -Werte um 86 bzw. 154 ml an ( $p=0.01$  bzw.  $p < 0.001$ ). Die Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation wurde von 226 auf 282 Tage verlängert (30%). Das Risiko bis zur ersten schweren Exazerbation wurde in der Tiotropiumgruppe um 21% reduziert ( $p=0.01$ ). In der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

In dieser Studie profitieren schwer zu behandelnde Asthmapatienten im Hinblick auf die Exazerbationen und moderat auf die Lungenfunktion. Die Nebenwirkungen entsprechen den bekannten der COPD-Studien.

Erstaunlicherweise ergeben sich keine signifikanten Besserungen hinsichtlich weiterer patientenbezogener Ereignisse wie Lebensqualität, Gebrauch von Not-

fallmedikamenten oder symptomfreien Tagen. Die Frage, welcher Phänotyp von der zusätzlichen Therapie profitiert, wird durch diese Studie nicht geklärt. Die Ergebnisse wurden mit Spiriva Respimat 5ug/die erzielt und sind nicht auf den Handihaler 18ug/die übertragbar, da mit dem Respimat ungeachtet der niedrigeren Dosis eine höhere Deposition erzielt wird. Dennoch ist Tiotropium offensichtlich ein wertvolles Zusatzmedikament des schwer zu behandelnden Asthma bronchiale. Durch diese Studie wird die formale Zulassung von Spiriva für diese Patientengruppe erwartet.

*Michael Behn,  
Facharzt für Innere Medizin,  
Lungen- und Bronchialheilkunde, Allergologie,  
Schlafmedizin, Notfallmedizin*

*Originalpublikation:  
Kerstjens H.AM, Engel M., Bateman ED.  
Tiotropium in Asthma Poorly Controlled  
with Standard Combination Therapy.  
N Engl J Med 2012; 367: 1198-207.*

## ⌘ Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

# Zulassung für ein neues Anticholinergikum - Seebri Breezhaler®

**Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) haben jetzt eine neue Therapieoption. Der langwirksame Muskarinrezeptorantagonist (LAMA) Seebri® (Glycopyrronium) hat die EU-Zulassung für die bronchia-lerweiternde Erhaltungstherapie der COPD bekommen. Der 24 Stunden wirksame Bronchodilatator hat die Europäische Kommission mit den Daten des GLOW-Studienprogramms überzeugt. Dass Seebri® mit dem erprobten Breezhaler® verabreicht wird, bietet Patienten zusätzliche Vorteile.**

Die COPD ist eine fortschreitende, lebensbedrohliche Lungenerkrankung. Atemnot, Husten und Auswurf sind die Hauptsymptome. Mit der Zeit führen die Symptome dazu, dass die Patienten weniger aktiv sind und dabei stark an Lebensqualität einbüßen. Mit rund 210 Millionen erkrankten Menschen ist die COPD eine der führenden Erkrankungen weltweit<sup>I</sup> und wird voraussichtlich bis zum Jahr 2030 die vierthäufigste Todesursache sein.<sup>II</sup> Bronchodilatoren bilden die Grundlage der medikamentösen COPD-Therapie.<sup>III</sup>

Seebri® Breezhaler® (Glycopyrronium) ist ein langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist (LAMA) aus der Gruppe der Bronchodilatoren. Die Ergebnisse des Phase-III-Studienprogramms GLOW (Glycopyrroniumbromide in COPD Airways Clinical Studies) zeigen, dass Glycopyrronium gegenüber Placebo die Lungenfunktion ab der ersten Dosis signifikant verbessert und diese Wirkung für 24 Stunden erhalten bleibt.<sup>IV</sup> Lang wirksame Bronchodilatoren bewirken eine stärkere Verbesserung der Lungenfunktion und der Lebensqualität im Gegensatz zu Bronchodilatoren, die mehrmals täglich inhaliert werden müssen. Dementsprechend empfiehlt das GOLD-Komitee in seinem Positionspapier aus dem Jahr 2011 sowohl bei den Beta2-Agonisten als auch bei den Muskarinrezeptorantagonisten lang wirksamen gegenüber kurz wirksamen den Vorzug zu geben.<sup>III</sup> Darüber hinaus bewirkte Glycopyrronium



im Rahmen der GLOW-Studien einen schnellen Wirkeintritt innerhalb von 5 Minuten bei der ersten Dosis. Patienten profitierten unter Glycopyrronium zudem von einer Reduktion der Atemnot, der Zahl der Exazerbationen und der notwendigen Notfallmedikation. Auch zeigte sich bei diesen Patienten eine verbesserte Belastungskapazität und Lebensqualität gegenüber Placebo.<sup>V,VI</sup> Das GLOW-Studienprogramm wurde aufgesetzt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Glycopyrronium 44 µg nachzuweisen. Insgesamt

1.996 COPD-Patienten nahmen weltweit teil, viele davon aus EU-Ländern. Wie bereits der langwirksame Beta2-Agonist Indacaterol wird auch Glycopyrronium mit dem Breezhaler® verabreicht. Durch dessen niedrigen Atemzugswiderstand ist er für COPD-Patienten aller Schweregrade geeignet und gibt ein 3-faches Feedback über die erfolgreiche Inhalation durch hören (Rotieren der Kapsel), schmecken (Laktose-Geschmack) und sehen (transparente Hülle bestätigt Entleerung der Kapsel).

<sup>I</sup> Weltgesundheitsorganisation: Global Alliance against chronic Respiratory Diseases (GARD). Online unter: [http://www.who.int/gard/publications/MtgReport\\_GMSeoul\\_Final.pdf](http://www.who.int/gard/publications/MtgReport_GMSeoul_Final.pdf). Zuletzt aufgerufen am 17.10.2012.

<sup>II</sup> Mathers CD, Loncar D: Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med 2006; 3:e442.

<sup>III</sup> Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2011

<sup>IV</sup> Kerwin E, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe COPD over 52 weeks: The GLOW2 study. Eur Resp J. 2012 (doi:10.1183/09031936.00040712).

<sup>V</sup> D'Urzo A, et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. Respiratory Research 2011;12:156.

<sup>VI</sup> Beeh K, Drollmann A, Di Scala L, Smith R. Once-daily NVA237 improves exercise endurance from first dose in patients with COPD: the GLOW3 trial. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012; 7:503-513.

## Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose, die PANTHER-IPF-Studie

Patienten mit einer idiopathischen Lungenfibrose wurden jahrelang mit einer Dreifachkombination bestehend aus Prednison, Azathioprin und N-Acetylcystein (NAC) behandelt, obwohl die Effektivität hierzu nicht nachgewiesen war.

Seit der europäischen IFIGENIA-Studie von 2005 war bekannt, dass die Hinzunahme von N-Acetylcystein (NAC) zu einer bis dahin empfohlenen „Basistherapie“ aus Prednison und Azathioprin (ebenfalls empfohlen ohne Effektivitätsnachweis) den Verlust von Lungenfunktionswerten gegenüber der Zweifachtherapie verlangsamte. Es war allerdings unklar, ob eine Monotherapie mit NAC dafür ausreichte oder die „Tripletherapie“ hierzu notwendig war.

Dieser Frage widmete sich nun die amerikanische PANTHER-IPF-Studie, die 2012

im New England Journal of Medicine publiziert wurde. Es wurden drei Gruppen untersucht: Tripletherapie, NAC-Monotherapie und Placebo. Primärer Endpunkt war die Vitalkapazität nach 60 Wochen. Nachdem etwa die Hälfte der Daten erhoben waren, erfolgte eine geplante Zwischenanalyse. Diese zeigte bei der Tripletherapiegruppe gegenüber der Placebogruppe eine höhere Hospitalisierungsrate und sogar Mortalität. Da gleichzeitig kein klinischer Vorteil nachzuweisen war, wurde dieser Therapiearm abgebrochen.

Diese Studie führte dazu, dass nun auch von den Fachgesellschaften der Beginn einer Tripletherapie nicht mehr empfohlen wird. Patienten, die unter einer solchen stehen und darunter stabil sind, sollten jedoch damit weiterbehandelt werden.



Spannend bleibt die Frage, ob die NAC-Monotherapie gegenüber Placebo einen Effekt zeigt. Das Ergebnis hierzu wird voraussichtlich Ende dieses Jahres veröffentlicht.

*Michael Behn*

*Originalpublikation: Prednisone, Azathioprine, and N-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis. The Idiopathic Fibrosis Clinical Research Network. Raghu G, Anstrom KJ, King TR Jr et al. N Engl J Med 2012; 366: 1968-1977.*

## Antibiotika zur Exazerbationsprophylaxe bei COPD?

Exazerbationen stehen zunehmend im Focus der COPD-Therapie, wie auch aus der Ende 2011 publizierten Revision der GOLD-Empfehlungen zu entnehmen ist. Sie spielen eine zentrale Rolle bezüglich der Krankheitsaktivität. Makrolidantibiotika haben neben der antibiotischen auch eine immunmodulatorische Wirkung, sodass sie in der Behandlung mancher Lungenerkrankungen eingesetzt werden.

In einer großen amerikanischen Studie wurde der Effekt auf die Verhinderung einer Exazerbation untersucht. Dazu wurden 1142 Patienten im GOLD-Stadium II - IV mit mindestens einer Exazerbation im Vorjahr oder einer Langzeitsauerstofftherapie in diese Studie eingeschlossen. Die Verumgruppe erhielt über ein Jahr 250 mg Azithromycin täglich. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zur ersten COPD-Exazerbation.

Die mediane Zeit bis zur ersten Exazerbation wurde in der Azithromycingruppe signifikant von 174 auf 266 Tage verlängert ( $p < 0.0001$ ). Die Exazerbationsrate

wurde von 1,8 auf 1,5 reduziert. Das entspricht einer number needed to treat von nur 2,9.

Dieses Ergebnis ist zunächst beeindruckend. Allerdings gibt es einige Einschränkungen: die schweren Exazerbationen (zur stationären Aufnahme führend) wurden nicht signifikant reduziert. Und diese sind vor allem relevant. Die Lebensqualität wurde nicht klinisch relevant gebessert. Zudem waren die Exazerbationen definiert als eine respiratorische Verschlechterung, die eine systemische Steroidgabe oder eine Antibiotikagabe notwendig machte. Es traten zudem unter Azithromycin häufiger Hörstörungen auf. Gehäufte kardiale Nebenwirkungen wurden nicht dokumentiert. Allerdings wurden Patienten mit erhöhtem Risiko für ein verlängertes QTc-Intervall ausgeschlossen.

Angesichts der zunehmenden Antibiotikaresistenz ist der prophylaktische und Lanzeiteinsatz eines Antibiotikums als kritisch zu bewerten. Makrolidresistente Erreger im Nasopharynx wurden in dieser Studie immerhin bei 81% nachgewiesen

(Placebogruppe: 41%). Die Langzeitauswirkungen sind noch gar nicht ersichtlich, Ich halte daher diese Therapieoption auch nach dieser Studie für nicht gerechtfertigt. Einer kroatischen Gruppe soll es gelungen sein, die antiinflammatorische Komponente ohne antibiotische Eigenschaft zu isolieren. Diese und ähnliche Entwicklungen sind sicherlich eine spannende neue Therapieoption.

*Michael Behn*

*Originalpublikation: Azithromycin for Prevention of Exacerbations of COPD. New Engl J Med 2011; 365; 689 - 698*

## Impressum:

*Herausgeber:*

Med-QN Netzbüro,  
Tel.: (0234) 547 54 53,  
www.medqn.de

*Redaktion:* Herr Dr. Besser,  
Herr Dr. Liesenklas, Herr Prof. Juckel,  
Herr Dr. Tenholt, Frau Wiciok

*Gestaltung:* Brigitte Mayer,  
www.b-m-grafikdesign.de

*Fotos:* Fotolia.com: © DOC RABE  
Media (1), © Phase4Photography (2),  
© freshidea (2), © novartis (3),  
© Minerva Studio (4)