



*Stellenwert von Acclidiniumbromid
(Eklira®) im Management der COPD*

Experten-Statement

TEILNEHMER:

DR. MED. JÜRGE BARANDUN, PROF. DR. MED. THOMAS GEISER, DR. MED. THOMAS HESS, DR. MED. MAX KUHN, PROF. DR. MED. MARCO PONS, DR. MED. THOMAS ROTHE, PROF. DR. MED. ERICH W. RUSSI, PD DR. MED. OTTO SCHOCH, DR. MED. ALEXANDER TURK

EINLEITUNG

COPD (chronic obstructive pulmonary disease) ist eine progrediente Lungenerkrankung mit weltweit kontinuierlich ansteigenden Prävalenz- und Mortalitätsraten. Jährlich sterben etwa 200.000 bis 300.000 Personen in Europa an COPD (GOLD, 2011) – im Jahr 2020 wird diese Erkrankung den dritten Rang der Todesursachen eingenommen haben (Murray & Lopez 1997). Wenngleich COPD als Krankheit des höheren Lebensalters betrachtet wird, zeigen Schätzungen, dass etwa die Hälfte der Patienten das 65. Lebensjahr noch nicht erreicht hat (Buist et al., 2007; de Marco et al., 2004). Patienten mit COPD leiden an schwerwiegenden Symptomen wie chronischem Husten, vermehrter Sputumproduktion und Dyspnoe, die zu einer nachhaltigen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen können.

Die COPD geht mit einer progressiven Reduktion des forcierten expiratorischen Isec-Volumens (FEV₁) einher, die von Lungenüberblähung und Belastungsdyspnoe begleitet ist (Cooper, 2006). Eine frühzeitige Diagnostik und Behandlung sind von entscheidender Bedeutung, da die therapeutischen Interventionsmöglichkeiten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium limitiert sind.

DEFINITION

Die COPD ist durch eine nicht vollständig reversible, typischerweise progrediente Atemwegsobstruktion gekennzeichnet, die mit einer durch Gase oder Partikel ausgelösten abnormen Entzündungsreaktion einhergeht – in den meisten Fällen durch Zigarettenrauch. Im Krankheitsverlauf kommt es aufgrund der fortschreitenden Verschlechterung der Lungenfunktion zu einer zunehmenden Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit und Lebensqualität, insbesondere hervorgerufen durch wiederkehrende Exazerbationen und Mitbeteiligung anderer Organe.

DIAGNOSE

Bei jedem Patienten, der sich mit Dyspnoe, chronischem Husten oder Sputumproduktion und einer anhaltenden oder früheren Exposition gegenüber Risikofaktoren (v. a. Nikotinabusus) präsentiert, sollte die Diagnose COPD in Betracht gezogen werden (Tabelle 1). Die Diagnose einer COPD setzt sich aus Anamnese, körperlicher Untersuchung, Lungenfunktionsprüfung (Spirometrie, Reversibilitätstest), Blutgasanalyse und Pulsoxymetrie zusammen.

Als klinisches Assessment-Instrument kann der 6-Minuten-Gehtest herangezogen werden. Für die endgültige Diagnose ist die Spirometrie wegweisend: Ein postbronchodilatatorischer FEV₁/FVC-Quotient <70% bestätigt eine bestehende Atemwegsobstruktion und somit das Vorliegen einer COPD oder eines fixierten Asthmas.

SYMPTOMATIK UND SCHWEREGRADE

Die Kardinalsymptome der COPD umfassen Husten verbunden mit Auswurf und chronisch-progressiver Dyspnoe, wobei chronischer Husten, meist das Erstsymptom, und Sputumproduktion der Atemwegseinschränkung um Jahre vorausgehen können. Unspezifische Symptome sind Giemen und Engegefühl der Brust.

In frühen Krankheitsphasen tritt die Dyspnoe zunächst ausschliesslich bei Belastung, später auch in

Tabelle 1
Schlüsselindikatoren für das Vorliegen einer COPD

Dyspnoe

- ▶ progressiv, charakteristische Verschlechterung, bei Belastung persistierend

Chronischer Husten

- ▶ kann auch intermittierend und unproduktiv sein

Chronische Sputumproduktion

Exposition gegenüber Risikofaktoren in der Vergangenheit

- ▶ Tabakrauch, Passivrauchen und organische Feinstaubexposition

Positive Familienanamnese

mod. nach GOLD, 2013

Ruhe auf. Im Krankheitsverlauf kommt es zunehmend zu starken Einschränkungen der Alltagsaktivitäten (Watz et al., 2009). Prognostisch wichtige zusätzliche Faktoren insbesondere bei schweren bzw. sehr schweren Krankheitsverläufen sind Müdigkeit, Gewichtsverlust und Anorexie (Schols et al., 1993).

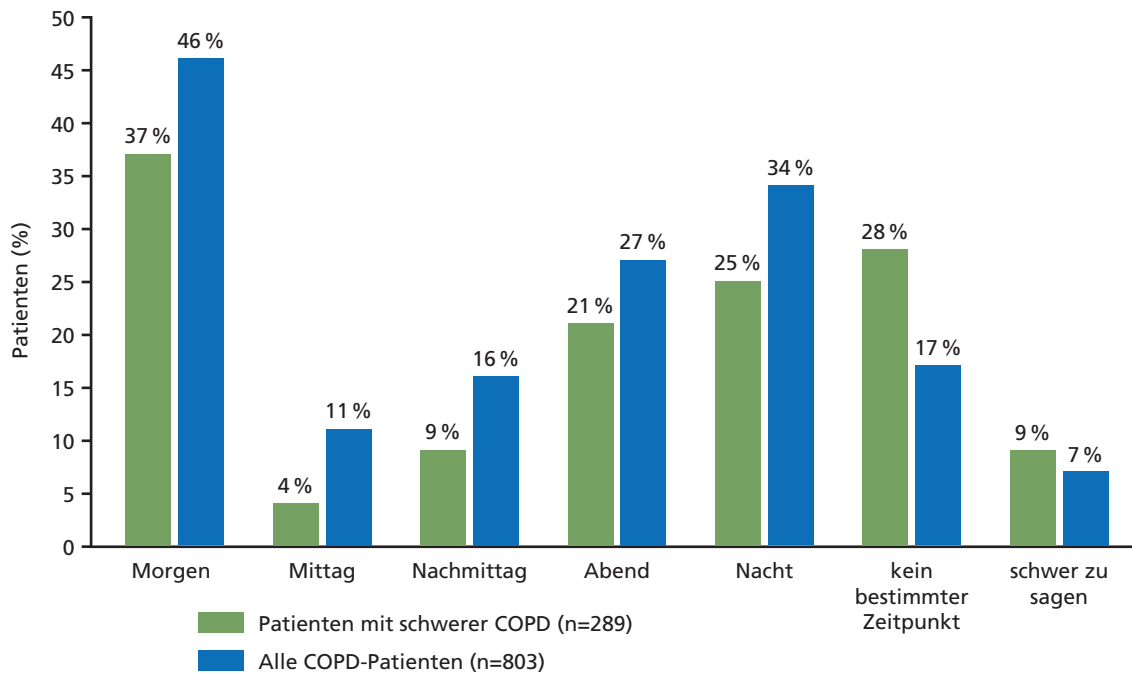
Quantitative Interviews mit über 800 COPD-Patienten zeigen, dass die COPD-Symptomatik am Morgen und nachts am stärksten ausgeprägt ist (Abbildung 1), insbesondere Patienten mit schwerer COPD (n=289) berichteten am häufigsten über Kurzatmigkeit, die eine starke Korrelation zu den eingeschränkten morgendlichen Aktivitäten aufweist (Partridge et al., 2009). Zudem weisen 89% der COPD-Patienten ≥1 Nachtsymptom auf (Mocarski et al., 2011).

Bis vor kurzem erfolgte die Einteilung von COPD-Patienten nach den GOLD [Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease]-Schweregraden I–IV (Tabelle 2), die lediglich die Einschränkung der Lungenfunktion, insbesondere den FEV₁-Wert, berücksichtigten.

Diese eindimensionale Klassifikation nach Lungenfunktionseinschränkung wurde nach dem GOLD-Update 2011 um eine kombinierte und umfassendere Beurteilung erweitert: Die spirometrisch gemessene Atemflusslimitation findet zwar weiterhin Berücksichtigung, wird jedoch gemeinsam mit klinischen Symptomen, Exazerbationsrisiko und -frequenzen sowie bestehenden Komorbiditäten bewertet, wobei die klinische Symptomatik mittels validierter Fragebögen wie dem COPD-Assessment-Test (CAT, weltweit kostenfrei erhältlich, www.catestonline.org) (Jones et al., 2009) oder dem „Modified British Medical Research Council“ (mMRC)-Test (Bestall et al., 1999) erfasst wird.

Zur Bewertung des Exazerbationsrisikos wurden Ergebnisse grosser COPD-Studien (TORCH, ECLIPSE, UPLIFT) in Hinblick auf die Exazerbationshäufigkeiten einzelner Populationen herangezogen, wobei Patienten mit schwerer/sehr schwerer COPD (GOLD III oder IV gemäss der alten Klassifikation) wesentlich häufiger Exazerbationen aufwiesen als Patienten mit leichter bis mittelgradiger COPD.

Abbildung 1
Zeitliche Verteilung der COPD-Symptomatik



Partridge et al., 2009

COPD-Patienten werden nunmehr in vier Patientengruppen A bis D eingeteilt, wobei die Schweregrade wie folgt definiert sind (siehe auch Abbildung 2) (GOLD, 2013):

- **A Niedriges Risiko, wenig Symptome:**
GOLD I oder II und 0–1 Exazerbation/Jahr und mMRC 0–1 oder CAT-Score <10
- **B Niedriges Risiko, mehr Symptome:**
GOLD I oder II und 0–1 Exazerbation/Jahr und mMRC ≥2 oder CAT-Score ≥10
- **C Hohes Risiko, wenig Symptome:**
Gewöhnlich GOLD III oder IV und/oder ≥2 Exazerbationen/Jahr und mMRC 0–1 oder CAT-Score <10
- **D Hohes Risiko, mehr Symptome:**
GOLD III oder IV und/oder ≥2 Exazerbationen/Jahr und mMRC ≥2 oder CAT-Score ≥10

MANAGEMENT DER STABILEN COPD

Die Behandlungsziele umfassen einerseits die Linderung der charakteristischen Krankheitssymptomatik mit Steigerung der körperlichen Belastbarkeit bzw. Leistungsfähigkeit sowie die Verbesserung des Gesundheitsstatus und der Lebensqualität. Andererseits kommen auch der Risikoreduktion, der Progressions-

verhinderung sowie insbesondere der Prävention und Behandlung von Exazerbationen entscheidende Bedeutung zu (z. B. Nikotinentzug).

Nicht-pharmakologische Behandlung

Die prognostisch wichtigste und wirksamste Intervention ist die Raucherentwöhnung. Zum einen kann dadurch das Risiko der COPD-Entwicklung verringert werden, zum anderen führt der Rauchstopp zu einer Verlangsamung des Lungenfunktionsverlusts.

Nach Aufgabe des Rauchens gelingt in vielen Fällen die weitere jährliche FEV₁-Abnahme auf das bei Gesunden übliche Mass (ungefähr 25ml/Jahr) (Fletcher & Peto, 1977).

Ebenfalls wichtig ist die körperliche Aktivität, die für jeden COPD-Patienten empfohlen wird. Die Patienten sollten deshalb zu einem regelmäßigen körperlichen Training angehalten werden. Da körperliche Aktivität aufgrund der Belastungsdyspnoe immer schwerer fällt, muss der Trainingsaufbau häufig durch eine ambulante oder stationäre pulmonale Rehabilitation angeleitet werden.

Eine Massnahme zur Reduktion akuter Exazerbationen ist die jährliche Durchführung der Influenzaimpfung, die auch zu einer Verringerung der Mortalität, Morbidität und Senkung von Spitalsaufenthalten führt (Steurer-Stey et al., 2013).

Tabelle 2
GOLD-Schweregradeinteilung der COPD

I (leicht)

- ▶ FEV₁ ≥80% Soll, FEV₁/FVC <70%

II (mittel)

- ▶ 50% Soll ≤FEV₁ <80% Soll, FEV₁/FVC <70%

III (schwer)

- ▶ 30% Soll ≤FEV₁ <50% Soll, FEV₁/FVC <70%

IV (sehr schwer)

- ▶ FEV₁ <30% Soll, FEV₁/FVC <70%

mod. nach GOLD, 2013

**Tabelle 3
mMRC-Einteilung der Atemnot**

mMRC-Grad 0	▶ Dyspnoe nur bei maximaler körperlicher Anstrengung
mMRC-Grad I	▶ Dyspnoe bei schnellem Gehen oder bei leichten Anstiegen
mMRC-Grad II	▶ Langsameres Gehen als Gleichaltrige aufgrund von Dyspnoe
mMRC-Grad III	▶ Dyspnoe bei Gehstrecke nach 100m
mMRC-Grad IV	▶ Dyspnoe beim An-/Ausziehen; kann Haus nicht verlassen

samer, kompetitiver, selektiver Muskarin-Rezeptor-Antagonist zur bronchodilatatorischen Dauertherapie bei Erwachsenen mit COPD ab Therapiestufe II verfügbar. Acridiniumbromid hat sich in den bisherigen klinischen Studien als effektive und gut verträgliche Behandlungsoption erwiesen.

Pharmakologische Behandlung

Im pharmakologischen Management der COPD sind Bronchodilatoren in Form von kurzwirksamen (SAMAs) und langwirksamen (LAMAs) Anticholinergika/Muskarinantagonisten sowie kurzwirksamen (SABAs) und langwirksamen (LABAs) β_2 -Agonisten die zentralen Therapiensäulen (Abbildung 3). Ihr Einsatz führt zu einer Linderung der Symptomatik und Reduktion der Exazerbationshäufigkeit. Bei COPD-Patienten kommen im Gegensatz zur Asthmatherapie keine inhalativen Kortikosteroide (ICS) als Monotherapie und in Kombinationen aus LABAs und ICS als Erstlinientherapie zur Anwendung. Die Kombination LABA und ICS ist nur indiziert bei COPD-Schweregrad III und IV mit gehäuften Exazerbationen (≥ 2 /Jahr).

Als langwirksame inhalative Bronchodilatoren standen bislang Substanzen wie Salmeterol oder Formoterol (LABAs) sowie Tiotropium (LAMA) zur Verfügung, das sich in COPD-Studien als effektiver Bronchodilatator erwies und seine anhaltende Wirkung ab der 1. Dosis zeigte (Casaburi et al., 2002).

ACLIDINIUMBROMID: EIN NEUES ANTICHLINERGIKUM IN DER COPD-BEHANDLUNG

Mit Acridiniumbromid ist seit dem vergangenen Jahr in vielen Ländern ein neuer, inhalativer und langwirk-

Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

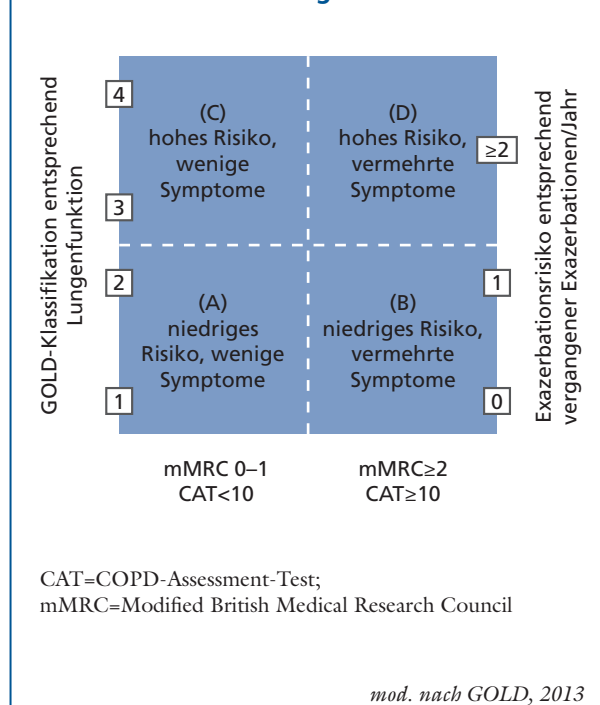
Inhalierteres Acridiniumbromid bindet als Antagonist an die M_3 -Rezeptoren der glatten Bronchialmuskulatur und bewirkt eine Bronchodilatation, wobei die Substanz über eine längere Bindungsdauer an M_3 - als an M_2 -Rezeptoren verfügt. Präklinische Studien zeigten für Acridinium einen raschen Wirkeintritt und eine lange Wirkdauer, wobei die Bindungsdauer an M_2 -Rezeptoren 3fach kürzer ist als für Tiotropium (Gavalda et al., 2009). Der Wirkstoff wird rasch von der Lunge resorbiert, die maximale Plasmakonzentration bei COPD-Patienten wird innerhalb der ersten 15 Minuten erreicht. Acridiniumbromid hydrolysiert schnell und weitgehend in seine pharmakologisch inaktiven Metabolite (Sentellas et al., 2010), daher ist die zirkulierende Konzentration nach Inhalation und damit das Potential für systemische Effekte als sehr gering einzustufen (Jansat et al., 2009a+b).

Darreichungsform und Dosierung

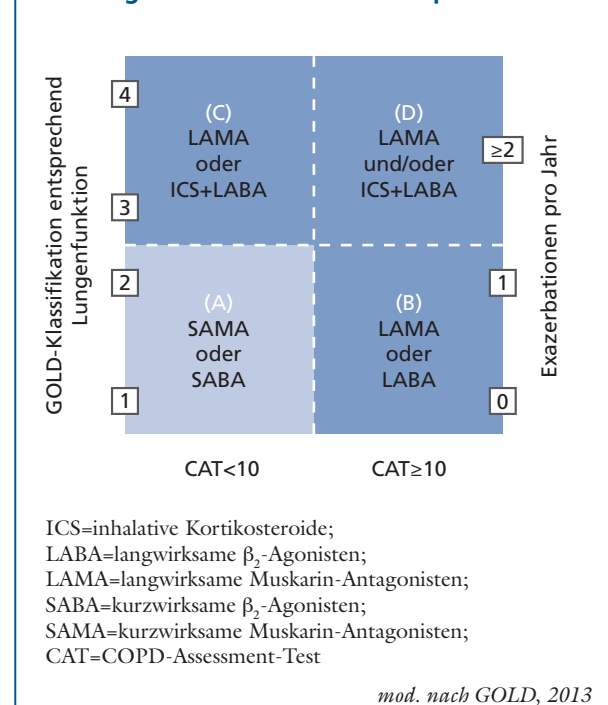
Acridinium wird in Form eines atemzuggesteuerten Trockenpulver-Inhalators zur Mehrfachanwendung (Genuair®) appliziert. Jede über das Mundstück abgegebene Dosis enthält 322 μ g Acridinium (als 375 μ g Acridiniumbromid). Dies entspricht einer abgemessenen Dosis von 343 μ g Acridinium (als 400 μ g Acridiniumbromid).



**Abbildung 2
Kombinierte Beurteilung von COPD-Patienten**



**Abbildung 3
Stadiengerechte Pharmakotherapie der COPD**



Der Inhalator ist mit einem Kontrollsystem ausgestattet, das dem Patienten mit Hilfe eines Farbkontrollfensters und eines Klickgeräusches die korrekte Handhabung anzeigt. Daneben verfügt der Genuair®-Inhalator über eine Dosis-Anzeige sowie einen Indikator zur Vermeidung von Überdosierung. Eine wirkstofffreie Inhalation wird durch Anzeige des Erreichens der letzten Dosis sowie Arretierung der Taste zur Wirkstofffreisetzung nach Inhalation der Letztdosis verhindert. In einer Studie von Magnussen et al. (2009) wurde der maximale inspiratorische Spitzenfluss für eine erfolgreiche Inhalation (Inhalation der gesamten Dosis) untersucht. Versuche mit Patienten mit moderater und schwerer COPD zeigten, dass der Genuair®-Inhalator in fast 100% der Fälle eine erfolgreiche Inhalation ermöglichte. Im Fall einer nicht erfolgreichen Inhalation erhält der Patient durch ein optisches Signal (ausbleibender Farbwechsel an der Anzeige von rot auf grün) den Hinweis, dass noch einmal inhaliert werden muss. Laut Studie ist für eine optimale Inhalation ein PIF ≥ 45 L/min notwendig, der in allen 48 Probanden dank des niedrigen Atemflusswiderstands des Genuair®-Inhalators erreicht werden konnte. Im Vergleich zum HandiHaler® ist ein geringerer PIF notwendig, um eine erfolgreiche Inhalation zu erzielen.

Die empfohlene Dosierung liegt bei 322 μ g Acclidinium zweimal täglich. Klinische Studien zur Wirksamkeit ergaben, dass die Anwendung von Eklira Genuair® 322 μ g zweimal täglich über 12 Stunden nach der morgendlichen und abendlichen Verabreichung eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Lungenfunktion erbrachte (gemessen am forcierten expiratorischen Volumen in 1 Sekunde [FEV₁]), die innerhalb von 30 Minuten nach der ersten Dosis ersichtlich war (Steigerungen ab Baseline von 124–133 ml). Die maximale Bronchodilatation wurde innerhalb von 1–3 Stunden nach der Dosierung erreicht, mit mittleren Spitzenverbesserungen des FEV₁ gegenüber der Baseline von 227–268 ml im Steady State.) [Genuair® Fachinformation Schweiz]

Klinische Wirksamkeit von Acclidiniumbromid

Eine Reihe von randomisierten, doppelblinden, placebo- oder aktiv-kontrollierten Studien mit bis zu 843 Patienten evaluierte die bronchodilatatorische Wirksamkeit von Acclidinium bei Patienten mit moderater bis schwerer COPD (Jones et al., 2011; Joos et al., 2010; Singh et al., 2012; Chanez et al., 2010; Vestbo et al., 2010; Fuhr et al., 2012), wobei sich in allen Studien eine gegenüber Placebo signifikante Verbesserung der Lungenfunktion zeigte.

Maltais et al. (2011) untersuchten die Belastungskapazität (exercise endurance time) bei 181 Patienten mit moderater bis schwerer COPD unter Acclidiniumbromid (200 μ g 1x täglich) im Vergleich zu Placebo über einen Zeitraum von 6 Wochen (Maltais et al., 2011). Die Behandlung mit Acclidinium führte gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der Belastbarkeit bereits am Tag 1 ($p=0,0002$), wobei diese in den Folgewochen aufrecht erhalten werden konnte (Woche 3: $p=0,0007$; Woche 6: $p=0,0042$). Gegenüber Placebo zeigten sich unter Acclidinium auch signifikante Verbesserungen hinsichtlich trough FEV₁, IC (inspiratorische Kapazität) sowie IC/TLC (Totalkapazität) in den Wochen 3 und 6 ($p<0,05$ für alle).

In der randomisierten, doppelblinden Phase-IIa-Crossover-Studie von Fuhr et al. (2012), die über einen Zeitraum von 15 Tagen durchgeführt wurde, erhielten alle Patienten mit moderater bis schwerer COPD 400 μ g Acclidinium (bid) und 18 μ g Tiotropium (1x morgens) mittels HandiHaler® und Placebo hintereinander nach wash out-Phasen. Primärer Studienendpunkt war die mittlere Veränderung der FEV₁ AUC_{0–12/12h} am Tag 15, wobei FEV₁ AUC_{0–12/12h} die Entwicklung des forcierten Ein-Sekunden-Volumens in der ersten Tageshälfte beschreibt.

Die mittlere FEV₁ AUC_{0–12/12h}-Veränderung gegenüber Baseline war am 15. Behandlungstag für Acclidinium und Tiotropium signifikant grösser als für Placebo ($p<0,0001$). Darüber hinaus erwiesen sich die Verbesserungen für Acclidinium sowohl am Tag 1 für alle normalisierten FEV₁ AUC-Werte als auch am Tag 15 für FEV₁ AUC_{12–24/12h} ($p<0,05$ für alle) als signifikant grösser gegenüber Tiotropium. Im Vergleich zu den Ausgangswerten konnte mit Acclidinium auch die COPD-Symptomatik versus Placebo signifikant verbessert werden ($p<0,05$; für Tiotropium keine Signifikanz).

Insgesamt gewährleistete Acclidinium 400 μ g eine klinisch relevante Verbesserung der Bronchodilatation über 24 Stunden, die mit jener unter Tiotropium vergleichbar ist (Abbildung 4).

Im Vergleich zu Placebo war am Tag 15 unter Acclidinium im Gegensatz zu Tiotropium eine signifikante Verringerung der Symptome Atemnot ($p=0,026$), Husten ($p=0,039$) sowie nächtliche Symptomatik ($p=0,049$) zu verzeichnen (Tabelle 4). In Hinblick auf die nächtliche COPD-Symptomatik erwies sich Acclidinium auch gegenüber Tiotropium als signifikant überlegen (Fuhr et al., 2012) (Tabelle 4).

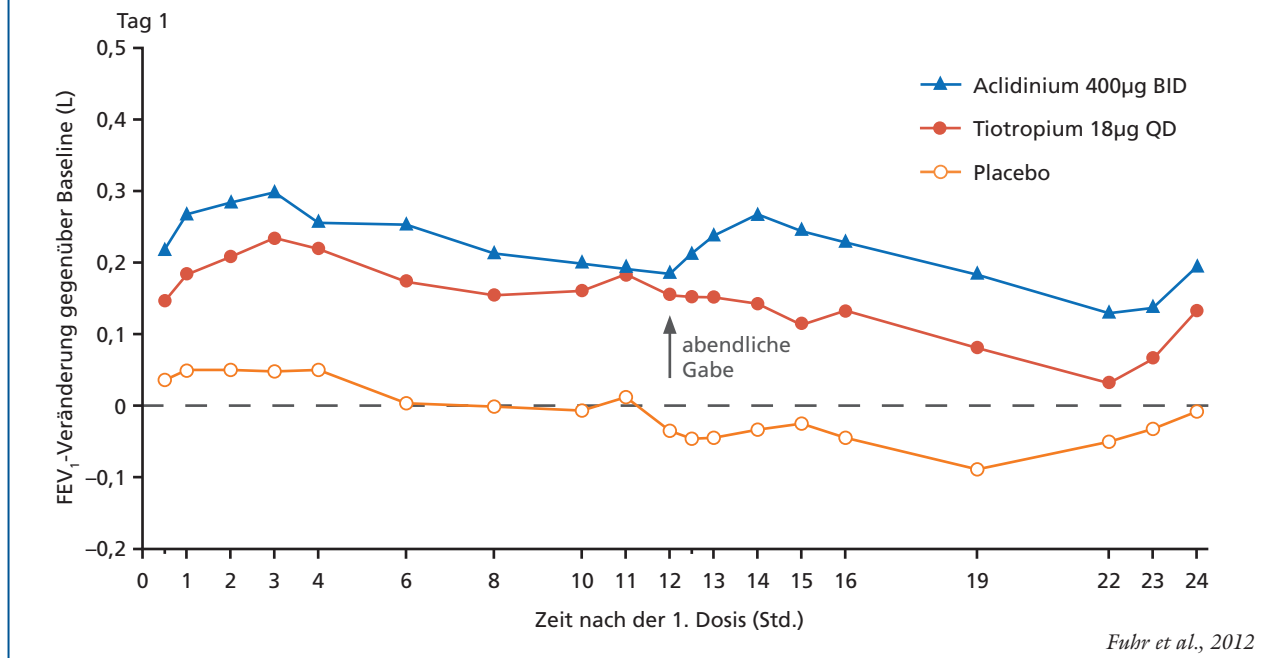
Die Behandlung mit Acclidiniumbromid führt im Vergleich zu Placebo zu einer anhaltend signifikant verbesserten Belastungskapazität bereits am ersten Behandlungstag sowie zu einer signifikanten Verbesserung sämtlicher Lungenfunktionsparameter und klinisch relevanter Verbesserung der Bronchodilatation über 24 Stunden.

In der 24-wöchigen, doppelblinden ATTAIN-Studie (Jones et al., 2012) erhielten insgesamt 828 Patienten mit COPD-Stadium II–III 2x täglich Acclidinium (200 oder 400 μ g) bzw. Placebo. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung des trough FEV₁ (=FEV₁ morgens vor der Dosisverabreichung) in der 24. Woche.

Andere Studienendpunkte umfassten den peak FEV₁ (= maximaler FEV₁), den allgemeinen Gesundheitsstatus (bewertet anhand des St George's Respiratory Questionnaire; SGRQ) und den Grad der Dyspnoe (bewertet anhand des Transitional Dyspnoea Index; TDI).

Zu Studienende ergaben sich im Vergleich zu Placebo gegenüber Baseline unter beiden Acclidiniumbromid-Dosierungen signifikante Verbesserungen hinsichtlich des trough FEV₁ (+99 ml bzw. 128 ml; beide $p<0,0001$; Abbildung 5) sowie des peak FEV₁ (+185 ml und 209 ml; beide $p<0,0001$; Abbildung 6), wobei die Verbesserungen des peak FEV₁ am ersten Tag mit jenen zu Studienende vergleichbar waren.

Abbildung 4
24-Stunden-Profil der FEV₁-Änderungen



Fuhr et al., 2012

Der Umfang der Verbesserungen des trough FEV₁ durch Acclidiniumbromid 400µg über den gesamten Untersuchungszeitraum (105–140ml) ist vergleichbar mit 6- bzw. 12-Monatsresultaten aus Tiotropium-Studien, in denen sich die Verbesserungen zwischen 120 und 150ml bewegten (Brusasco et al., 2003; Casaburi et al., 2002; Donohue et al., 2002; Vincken et al., 2002).

Auch in Hinblick auf den Gesundheitsstatus und die Atemnot erreichten die Verbesserungen in beiden Acclidinium-Armen gegenüber Placebo statistische Signifikanz. Die durchschnittliche täglich benötigte Notfallmedikation konnte mit Acclidinium im Vergleich zu Placebo über den 24-wöchigen Untersuchungszeitraum signifikant verringert werden (200µg: p=0,0002; 400µg: p<0,0001). Zudem konnte der Prozentsatz der Tage ohne erforderliche Notfallmedikation mit beiden Dosierungen um 11% gesteigert werden (vs Placebo p<0,001 für beide).

Wenngleich die Studie zur quantitativen Beurteilung von Exazerbationen statistisch nicht gepowert war,

wurde in beiden Acclidinium-Armen eine gegenüber Placebo signifikante Verringerung von Exazerbationen pro Patient/Jahr jedweden Schweregrades beobachtet.

Die niedrige Rate anticholinergischer Nebenwirkungen in der ATTAIN-Studie ist konsistent mit Ergebnissen aus früheren Untersuchungen, die zeigten, dass Acclidiniumbromid in menschlichem Plasma sehr rasch in inaktive Metabolite hydrolysiert wird (Jansat et al., 2009a; Sentellas et al., 2010).

Nach 24 Wochen Behandlung mit Acclidiniumbromid zeigten sich bei den Patienten gegenüber Placebo sowohl signifikante Verbesserungen der forcierten Einsekundenkapazität (peak und trough FEV₁) als auch des allgemeinen Gesundheitsstatus sowie ein signifikanter Rückgang der Atemnot. Darüber hinaus ergaben sich eine Reduktion der erforderlichen Notfallmedikation und eine signifikante Verringerung der Exazerbationsrate pro Patient und Jahr.

Tabelle 4
Veränderungen der COPD-Symptome gegenüber Baseline am Tag 15

	Acclidinium (n=29)	Tiotropium (n=28)	Placebo (n=30)
Atemnot	-0,289 ± 0,126 ^a	-0,197 ± 0,128	0,020 ± 0,124
Husten	-0,147 ± 0,118 ^a	-0,016 ± 0,120	0,138 ± 0,117
Sputum ^b	-0,013 ± 0,082	0,126 ± 0,084	0,032 ± 0,081
nächtliche Symptomatik	-0,123 ± 0,089 ^a	-0,011 ± 0,091	0,061 ± 0,088

Mittelwerte ± Standardabweichung. COPD-Symptomscore-Skala von 0 (keine) bis 4 (schwer), sofern nicht anders angezeigt.

^a p<0,05 vs Placebo

^b Skala von 0 (kein Sputum) bis 3 (>1 Esslöffel)

Fuhr et al., 2012

Wenngleich der überwiegende Anteil der COPD-Patienten auch nachts unter Symptomen leidet und die COPD-Symptomatik in der Nacht und frühmorgens am stärksten ausgeprägt ist (Partridge et al., 2009; Kessler et al., 2011), wurde die Inzidenz der nächtlich und frühmorgentlichen COPD-Symptomatik bislang nicht ausreichend untersucht. Die randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Parallelgruppenstudie ACCORD bewertete erstmalig die Wirksamkeit einer Acridiniumbromid-Therapie in Hinblick auf spezifische COPD-Symptome (i. e. Atemnot, Husten, Sputumproduktion) und deren Schweregrad bzw. Auswirkungen speziell nachts und frühmorgens über die Dauer von 12 Wochen (n=561) (Kervin et al., 2012). Die Patienten erhielten 2x täglich entweder Acridiniumbromid (200 bzw. 400µg) oder Placebo (morgens zwischen 8:00 und 10:00 Uhr; abends zwischen 20:00 und 22:00 Uhr). Der primäre Studienendpunkt war die Veränderung der Lungenfunktion (trough FEV₁) von Studienbeginn bis Woche 12. Den sekundären Endpunkt bildete der peak FEV₁ (höchster Wert innerhalb von 3 Stunden nach der morgendlichen Dosis) in Woche 12.

In Hinblick auf die Lungenfunktion zeigte sich nach 12 Wochen im Acridiniumbromid-Kollektiv für beide Dosierungen eine gegenüber Placebo statistisch signifikant verbesserte trough FEV₁ um 86ml (200µg) bzw. 124ml (400µg) (jeweils p<0,0001) (Abbildung 7A). Darüber hinaus erzielte Acridiniumbromid auch signifikante Verbesserungen des peak FEV₁ (146ml und 192ml; p<0,0001 jeweils) (Abbildung 7B).

Die gegenüber Placebo signifikanten Verbesserungen der Lungenfunktionsparameter unter Acridiniumbromid 200 und 400µg im Vergleich zu den Ausgangswerten ergaben sich bereits 30 Minuten nach der ersten Inhalation am Tag 1 (89ml und 125ml vs Placebo; p<0,0001).

Die am ersten und letzten Studientag vergleichbaren Verbesserungen des peak FEV₁ lassen vermuten, dass Acridinium seinen maximalen Wirkeffekt bereits mit der ersten Dosis erzielt. Dieser schnelle Wirkeintritt ist

ein entscheidender Faktor für die Therapieadhärenz, die bei verzögertem Wirkeintritt stark beeinträchtigt ist (Make, 2003).

Sowohl die 200µg- als auch die 400µg-Dosierung resultierten ferner in signifikanten Verbesserungen in Hinblick auf andere Lungenfunktionsparameter wie die FVC (trough, peak, AUC_{0-3/3h}) und trough IC verglichen mit Placebo (Tabelle 5).

Acridiniumbromid erwies sich auch in Hinblick auf den allgemeinen Gesundheitsstatus (bewertet anhand SGRQ) und den Grad der Dyspnoe (bewertet anhand des TDI) als Placebo signifikant überlegen: Zu allen Zeitpunkten erzielte ein grösserer Prozentsatz der Patienten unter Acridiniumbromid eine klinisch relevante Verbesserung des SGRQ-Gesamtscores (≥4-Punkte-Reduktion vs Baseline (Jones et al., 2005); ebenso erreichte ein höherer Anteil der Acridiniumbromid-Patienten eine signifikante Verbesserung der Dyspnoe mit einer klinisch relevanten Verbesserung des TDI-Scores (≥1 unit) unter Acridiniumbromid 400µg in Woche 12 (Mahler & Witek, 2005).

Nächtliche Symptomatik, Schlaf und Notfallmedikation

Im Vergleich zu Placebo reduzierte Acridinium die Frequenz und den Schweregrad der nächtlichen COPD-Symptomatik (Atemnot, Husten, Sputumproduktion, Giemen) sowie deren Einfluss auf die Nacht- und Morgenaktivität signifikant (p<0,05 für alle vs Placebo).

In Hinblick auf die Frequenz des nächtlichen Erwachens zeigte sich zu Studienende eine signifikant stärkere Reduktion zugunsten von Acridinium 400µg vs Placebo (p<0,05).

Ferner war in den Acridinium-Kollektiven eine signifikante Verringerung der erforderlichen Notfallmedikation zu verzeichnen (400µg: p<0,0001 vs Placebo; 200µg: p=0,001 vs Placebo) (Kervin et al., 2012).

Ergebnisse aus einer klinischen Phase-III-Studie

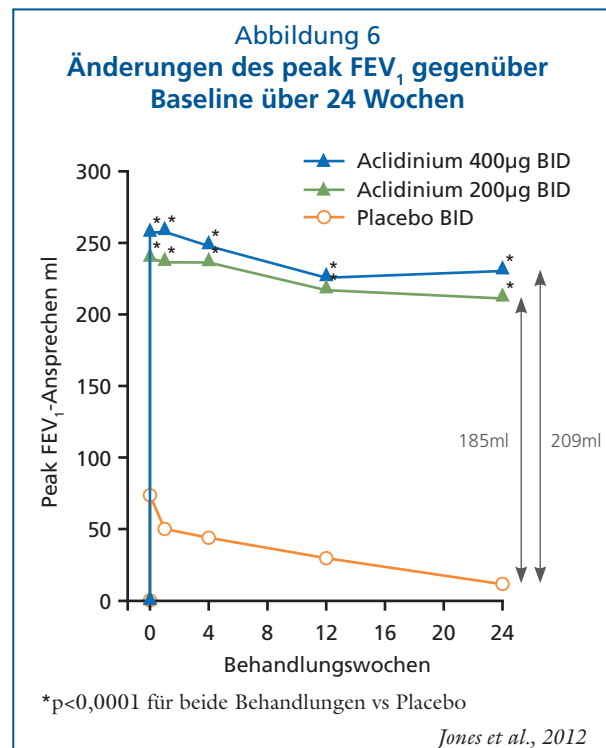
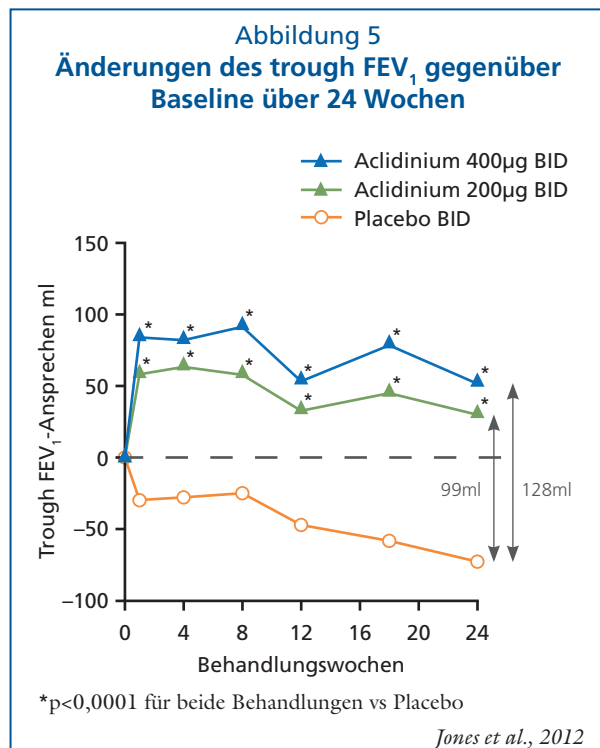


Tabelle 5
Veränderung der Lungenfunktionsparameter vs Baseline nach 12 Wochen
Forcierte Vitalkapazität FVC/Inspiratorische Kapazität IC

Parameter	mittlere Veränderung vs Baseline, L [SE]			Behandlungsunterschiede, L (mittel [95% CI])	
	Placebo (n=29)	Acclidinium 400µg BID (n=28)	Acclidinium 200µg BID (n=30)	Acclidinium 400µg BID – Placebo	Acclidinium 200µg BID – Placebo
Trough FVC	-0,003 (0,023)	0,162 (0,023)*	0,217 (0,022)*	0,165 (0,102, 0,228)*	0,219 (0,157, 0,282)*
Peak FVC	-0,194 (0,026)	0,456 (0,026)*	0,472 (0,026)*	0,262 (0,190, 0,335)*	0,279 (0,207, 0,351)*
AUC _{0-3/3h} FVC	0,064 (0,025)	0,312 (0,025)*	0,359 (0,025)*	0,249 (0,179, 0,318)*	0,295 (0,226, 0,363)*
Trough IC	-0,071 (0,022)	0,048 (0,023)**	0,067 (0,022)*	0,119 (0,056, 0,181)**	0,138 (0,076, 0,199)*

*p<0,0001, **p<0,001 vs Placebo.

SE = Standardabweichung

CI = Konfidenzintervall

Kervin et al., 2012

zur Wirksamkeit und Sicherheit von Acclidiniumbromid und Formoterol in einer Festdosis-Kombination zur COPD-Behandlung werden erwartet.

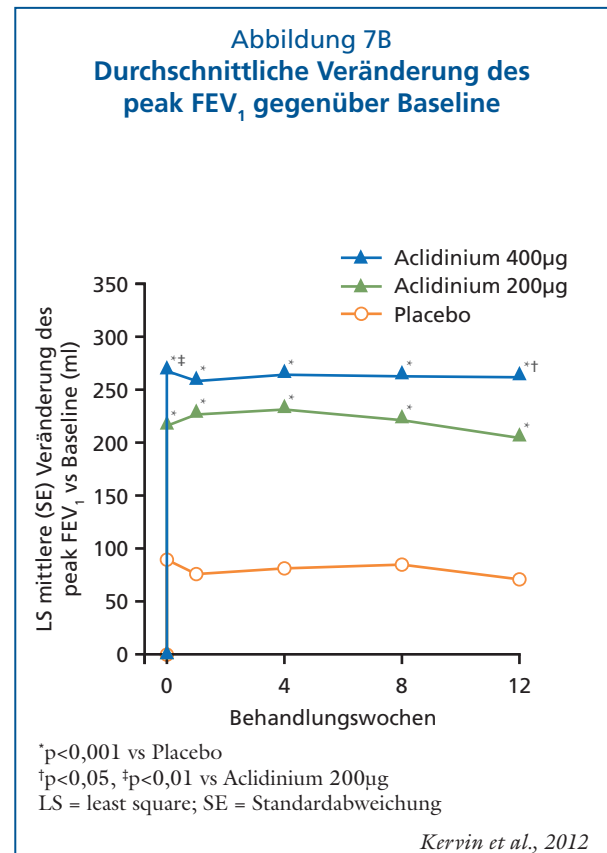
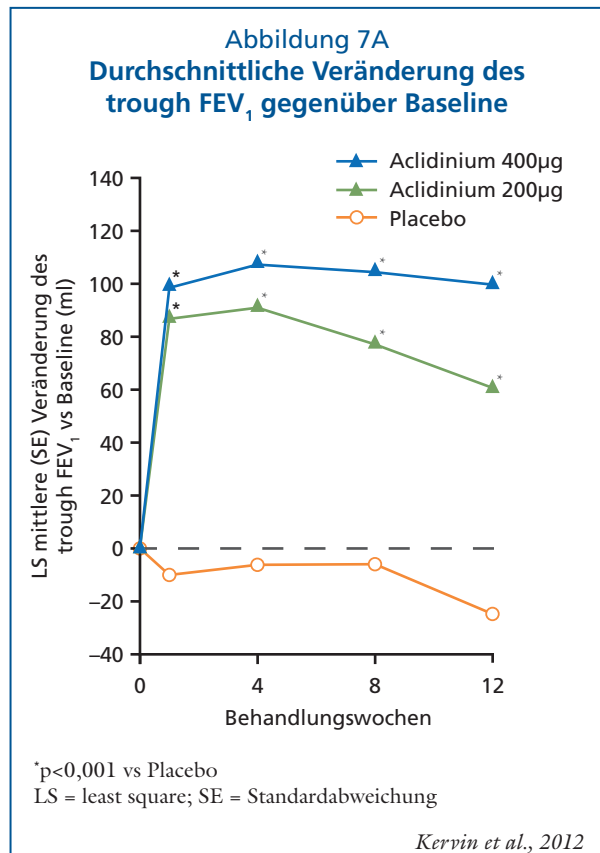
Sicherheit und Verträglichkeit von Acclidiniumbromid

Insgesamt ist die Therapie mit Acclidiniumbromid gut verträglich. Die in den klinischen Studien dokumentierten unerwünschten Ereignisse waren generell leicht bis moderat (*Kervin et al., 2012; Jones et al., 2012*). Die häufigsten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen und Entzündungen des Nasenrachenraums (*Jones et al., 2012*) (Tabelle 6). Die Inzidenz anticholinergischer Nebenwirkungen liegt auf Placeboniveau (*FDA, 2012*).

In Hinblick auf seine anticholinerge Wirkung sollte Acclidiniumbromid bei Patienten mit symptomatischer Prostatahyperplasie, Blasenhalsobstruktion oder mit einem Engwinkelglaukom (selbst wenn der direkte Kontakt des Arzneimittels mit den Augen sehr unwahrscheinlich ist) mit Vorsicht angewendet werden (*FI Eklira*).

Gepoolte Daten aus Phase-III-Wirksamkeits- und Sicherheitsstudien lassen darauf schliessen, dass Acclidiniumbromid mit keinen schweren kardiovaskulären Nebenwirkungen (MACE, major cardiovascular events) assoziiert ist (*FDA, 2012*).

Eine dreitägige Phase-I-Studie evaluierte explizit die Effekte von Acclidinium (200/800µg) auf das QT-Intervall von gesunden Probanden (n=272) und kam



zu dem Schluss, dass die Substanz in einer Dosis bis zu 800µg über ein vorteilhaftes kardiovaskuläres Profil verfügt und keinerlei Effekte auf das QT-Intervall ausübt (Lasseter et al., 2011).

In einer Phase-I-single-dose-Studie wurde eine allfällige Veränderung pharmakokinetischer Parameter durch Acridinium 400µg und dessen Metaboliten bei Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion bewertet um festzustellen, ob bei Patienten mit COPD und Nierenfunktionsstörungen Dosisanpassungen vorgenommen werden müssen. Die Untersuchung zeigte, dass nach einer inhalierten Dosis von 400µg Acridiniumbromid die pharmakokinetischen Parameter bei Patienten mit unterschiedlich einge-

Neben der signifikant verbesserten Lungenfunktion mit Eintritt der maximalen Wirkung bereits ab der ersten Dosis führte die zweimal tägliche Verabreichung von Acridiniumbromid über 12 Wochen im Placebovergleich auch zu einer signifikant stärkeren Reduktion der nächtlichen und frühmorgendlichen COPD-Symptomatik (Atemnot, Husten, Sputumproduktion) sowie einer Verbesserung der Schlafqualität.

schränkter Nierenfunktion nicht signifikant erhöht waren und die renale Funktion in der Clearance von Acridiniumbromid eine untergeordnete Rolle spielen dürfte (Schmid et al., 2010).

Tabelle 6
Unerwünschte Wirkungen bei ≥2 % der Patienten

	Placebo* n (%)	Acridinium 200mg BID† n (%)	Acridinium 400mg BID+ n (%)
COPD-Exazerbationen	56 (20,5)	44 (15,9)	38 (14,1)
Kopfschmerz	22 (8,1)	30 (10,8)	33 (12,3)
Nasopharyngitis	23 (8,4)	32 (11,6)	30 (11,2)
Rhinitis	7 (2,6)	4 (1,4)	9 (3,3)
Diarrhoe	3 (1,1)	5 (1,8)	8 (3,0)
Bronchitis	6 (2,2)	1 (0,4)	7 (2,6)
Hypertension	9 (3,3)	5 (1,8)	7 (2,6)
Husten	5 (1,8)	7 (2,5)	7 (2,6)
Zahnschmerz	1 (0,4)	3 (1,1)	6 (2,2)
Rückenschmerz	10 (3,7)	12 (4,3)	5 (1,9)
Influenza	6 (2,2)	3 (1,1)	5 (1,9)
Arthralgie	6 (2,2)	5 (1,8)	3 (1,1)
Harnwegsinfektion	2 (0,7)	6 (2,2)	2 (0,7)
Dyspepsie	6 (2,2)	5 (1,8)	1 (0,4)

*: n=273; †: n=277; +: n=269

Jones et al., 2012



FACT-BOX ZU ACLIDINIUMBROMID (Eklira Genuair®)

Indikation:

Acridinium ist ein neues, inhalatives Anticholinergikum zur bronchodilatatorischen Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung.

Dosierung:

Die empfohlene inhalative Dosis liegt bei 322µg Acridinium zweimal täglich. Bei älteren Patienten oder Patienten mit Nieren- bzw. Leberfunktionsstörungen sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

Applikation:

Die Darreichungsform von Acridiniumbromid ist Genuair®, ein Trockenpulver-Inhalator zur Mehrfachanwendung. Bei jeder Inhalation werden 375µg Acridiniumbromid abgegeben, die 322µg Acridinium entsprechen.

Rationale für den Einsatz von Aclidiniumbromid bei COPD

- *Die GOLD-Guidelines empfehlen den Einsatz von Bronchodilatoren einschliesslich langwirksamer Anticholinergika, um die stark beeinträchtigende Krankheitssymptomatik bei Patienten mit COPD zu verbessern.*
- *Das neue, langwirkende Anticholinergikum Aclidiniumbromid führt gemäss den vorliegenden klinischen Studien zu einer Verbesserung etablierter, für COPD-Patienten relevanter Zielparameter wie Lungenfunktion, Symptomatik und Gesundheitsstatus.*
- *Bei Patienten mit moderater bis schwerer COPD führte Aclidiniumbromid in der zugelassenen Dosierung von 400µg 2x täglich über die Dauer von 12 (ACCORD-Studie) bzw. 24 Wochen (ATTAIN-Studie) gegenüber Placebo zu signifikanten und anhaltenden Verbesserungen der Bronchodilatation, des krankheitsspezifischen Gesundheitsstatus, der Dyspnoe und verringerte den Bedarf an Notfallmedikation.*
- *Aclidinium erzielt sowohl gegenüber Tiotropium (Fuhr et al., 2012) als auch im Vergleich zu Placebo (Kervin et al., 2012) eine Verringerung der nächtlichen COPD-Symptomatik hinsichtlich Frequenz, Schweregrad und Auswirkungen auf die morgendliche Aktivität.*
- *Die signifikante und anhaltende Bronchodilatation manifestiert sich bereits ab der ersten Dosis und hält zuverlässig über 24 Stunden an. Darüber hinaus ist unter Aclidiniumbromid eine verringerte Exazerbationsrate pro Patient und Jahr zu beobachten.*
- *Aclidiniumbromid zeigt somit eine Compliance-begünstigende Wirksamkeit verbunden mit einer geringen Rate an systemischen anticholinergen und anderen unerwünschten Wirkungen.*
- *Aclidiniumbromid wird mittels eines neuen, sofort einsatzbereiten Pulverinhalators appliziert, der über ein Kontrollsystem verfügt, das dem Patienten die korrekte Inhalation über ein Farbkontrollfenster und ein Klicken gewährleistet. Zudem verfügt der Inhalator über Sicherheitsmechanismen, die ein Inhalieren bei leerer Patrone bzw. ein Einatmen der doppelten Dosis verhindern.*

- [FDA, 2012] US Food and Drug Administration. Pulmonary Allergy Drugs Advisory Committee Meeting, February 23, 2012. NDA 202-450: aclidinium bromide for the long-term, maintenance treatment of bronchospasm associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), including bronchitis and emphysema [online]. Available from URL: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugs-AdvisoryCommittee/UCM292620.pdf> [Accessed 2012 Aug 23]
- [FI Eklira] http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120720123594/anx_123594_de.pdf
- [GOLD, 2011] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2011. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011Dec30.pdf. (Accessed: 20 January 2012)
- [GOLD, 2013] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2013. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf
- Bestall JC, Paul EA, Garrod R, et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54(7):581-6
- Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, et al. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003;58:399-404
- Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD [the BOLD Study]: a population-based prevalence study. *Lancet* 2007;370(9589):741-50
- Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;19:217-224
- Chanez P, Burge PS, Dahl R, et al. Acclidinium bromide provides long-acting bronchodilation in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2010;23(1):15-21
- Cooper CB. The connection between chronic obstructive pulmonary disease symptoms and hyperinflation and its impact on exercise and function. *Am J Med* 2006;119(10 Suppl. 1):21e31
- de Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax* 2004;59(2):120-5
- Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002;122:47-55
- Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977;1(6077):1645-8
- Fuhr R, Magnussen H, Sarem K, et al. Efficacy of aclidinium bromide 400mg twice daily compared with placebo and tiotropium in patients with moderate to severe COPD. *Chest* 2012;141(3):745-52
- Gavalda A, Miralpeix M, Ramos I, et al. Characterization of aclidinium bromide, a novel inhaled muscarinic antagonist, with long duration of action and a favorable pharmacological profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2009;331(2):740-51
- Jansat JM, Lamarca R, Garcia Gil E, et al. Safety and pharmacokinetics of single doses of aclidinium bromide, a novel long-acting, inhaled antimuscarinic, in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009a;47:460-468
- Jansat JM, Lamarca R, de Miquel G, et al. Safety and pharmacokinetics of multiple doses of aclidinium bromide, a novel long-acting muscarinic antagonist for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease, in healthy participants. *J Clin Pharmacol* 2009b;49(10):1239-46
- Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009;34(3):648-54
- Jones PW, Rennard SI, Agusti A, et al. Efficacy and safety of once-daily aclidinium in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2011;12:55
- Jones PW, Singh D, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur Respir J* 2012;40(4):830-6
- Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD* 2005;2(1):75-9
- Joos GF, Schelfhout VJ, Pauwels RA, et al. Bronchodilatory effects of aclidinium bromide, a long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients. *Respir Med* 2010;104(6):865-72
- Kervin EM, D'Urzo AD, Gelb AF, et al.; ACCORD I study investigators. Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily aclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). *COPD* 2012;9(2):90-101
- Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J* 2011;37(2):264-72
- Lasseter KC, Aubets J, Chuecos F, Gil EG. Acclidinium bromide, a long-acting antimuscarinic, does not affect QT interval in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2011;51(6):923-32
- Magnussen H, Watz H, Zimmermann I, et al. Peak inspiratory flow through the Genuair® inhaler in patients with moderate or severe COPD. *Respir Med* 2009;103:1832-1837
- Mahler DA, Wittek TJ, Jr. The MCID of the transition dyspnea index is a total score of one unit. *COPD* 2005;2(1):99-103
- Make BJ. Chronic obstructive pulmonary disease: developing comprehensive management. *Respir Care* 2003; 48(12):1225-34; discussion 34-7
- Maltais F, Celli B, Casaburi R, et al. Acclidinium bromide improves exercise endurance and lung hyperinflation in patients with moderate to severe COPD. *Respir Med* 2011;105(4):580-7
- Mocarski M, Caracta C, Tourkodimitris S, et al. Nighttime symptoms of COPD in a clinical trial population: prevalence and impact. In: American Thoracic Society International Conference Abstract Issue; 2011 May 13-18; Denver, CO. New York: Am J Respir Crit Care Med 2011;p.A1495
- Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9063):1436-42
- Partridge MR, Karlsson N, Small IR. Patient insight into the impact of chronic obstructive pulmonary disease in the morning: an internet survey. *Curr Med Res Opin* 2009;25(8):2043-8
- Schmid K, Pascual S, Gil EG, et al. Pharmacokinetics and safety of aclidinium bromide, a muscarinic antagonist, in adults with normal or impaired renal function: A phase I, open-label, single-dose clinical trial. *Clin Ther* 2010;32(10):1798-812
- Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(5):1151-6
- Sentellas S, Ramos I, Alberti J, et al. Acclidinium bromide, a new, long-acting, inhaled muscarinic antagonist: in vitro plasma inactivation and pharmacological activity of its main metabolites. *Eur J Pharm Sci* 2010;39:283-290
- Singh D, Magnussen H, Kirsten A, et al. A randomized, placebo- and active-controlled dose finding study of aclidinium bromide administered twice a day in COPD patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2012;25(3):248-53
- Steuere-Stey C, Senn O, Pfisterer J, et al. COPD – Quintessenz für den Grundversorger 2013. *Schweiz Med Forum* 2013;13(11):227-230
- Vestbo J, Vogelmeier C, Creemers J, et al. Onset of effect of aclidinium, a novel, long-acting muscarinic antagonist, in patients with COPD. *COPD* 2010;7(5):331-6
- Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002;19:209-216
- Watz H, Waschki B, Meyer T, Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. *Eur Respir J* 2009;33(2):262-72

Experten-Meinungen



Dr. med.
Jürg BARANDUN

Dr. med. Jürg Barandun, Zürich

Acclidiniumbromid (Eklira[®]) stellt ein wirksames Medikament und eine wertvolle Ergänzung der bisherigen COPD-Behandlung dar, das mit einem innovativen Inhalationsgerät sehr einfach angewendet werden kann.

Prof. Dr. med. Thomas Geiser, Universitätsklinik für Pneumologie, Inselspital Bern

Auf die vorgeschlagene Risiko-Einteilung der COPD-Patienten nach GOLD wurde in den Schweizerischen Richtlinien aufgrund der problematischen Umsetzbarkeit in der Praxis bewusst verzichtet. Trotzdem ist unbestritten, dass der Verhinderung von Exazerbationen grössere Bedeutung als bisher beigemessen werden sollte. Wir brauchen daher neue Medikamente, welche nicht nur die Lungenfunktion verbessern, sondern auch die Exazerbationsrate senken und damit zur Lebensqualität der COPD-Patienten wesentlich beitragen.



Prof. Dr. med.
Thomas GEISER

Dr. med. Thomas Hess, Kantonsspital-Winterthur

Die heutige multifaktorielle Therapie der COPD, die Ursachen der Erkrankung, Komorbiditäten, ungünstige Begleiteffekte wie körperliche Inaktivität und Risikofaktoren für eine rasche Krankheitsprogression, insbesondere gehäufte Infektexazerbationen, berücksichtigt und gezielt therapeutisch angeht, hat zu einer Verbesserung der Lebensqualität, der körperlichen Leistungsfähigkeit und auch der lungenfunktionellen Messwerte geführt, die vor 20 Jahren nie zu erwarten war. Nach Definition des Stellenwerts der inhalativen Corticosteroide und der langwirksamen Betamimetika bzw. der Kombination dieser zwei Substanzen stellte die Einführung von Tiotropium als erstes und bisher einziges langwirksames Anticholinergikum (LAMA) einen wesentlichen weiteren Entwicklungsschritt dar. Mit Acclidiniumbromid (Eklira[®]) steht nun eine therapeutische Alternative aus der Gruppe der LAMAs zur Verfügung, die insbesondere durch die stabile Bronchodilatation über 24 Stunden und den innovativen Pulverinhalator besticht, der intuitiv zu bedienen ist und fehlerhafte Inhalation kaum mehr möglich macht.



Dr. med. Thomas HESS

Dr. med. Max Kuhn, Kantonsspital Graubünden, Chur

Die COPD wird weiter an Bedeutung zunehmen und im Jahre 2020 gemäss WHO weltweit die vierthäufigste Todesursache sein. Acclidiniumbromid (Eklira[®]) ist ein wirksames, neues langwirkendes Anticholinergikum, das mit dem speziell entwickelten Trockenpulverinhalator zur Mehrfachanwendung, Genuair[®], effizient und sicher appliziert werden kann.



Dr. med. Max KUHN

Experten-Meinungen



Dr. med.
Thomas ROTHE

Dr. med. Thomas Rothe, Zürcher Höhenklinik Davos

Der schnelle Wirkungseintritt von Eklira® bedeutet rasche Besserung der Atemnot. Die einfache Handhabung des Genuair® devices erleichtert die Einnahme. Der notwendige inspiratorische Atemfluss ist so gering, dass auch bei akuter Atemnot eine ausreichende bronchiale Deposition gewährleistet wird.

PD Dr. med. Otto Schoch, Kantonsspital St. Gallen

Mit der zunehmenden Verbreitung der COPD im Gefolge der weltweiten Tabakepidemie hat auch die Erforschung der Therapie in diesem Bereich spürbar zugenommen. Neben den immer besser erforschten interventionellen Therapiemöglichkeiten für Patienten im Endstadium der COPD sind Weiterentwicklungen auch bei den Bronchodilatoren zu beobachten.

Das hier vorgestellte Acclidiniumbromid (Eklira®) hat sich in den Studien bei symptomatischen Patienten aller COPD-Schweregrade als erfreulich wirksam erwiesen.

Es scheint mir eine wertvolle Ergänzung des bestehenden therapeutischen Arsenal für die Behandlung der COPD-Patienten darzustellen.



PD Dr. med.
Otto SCHOCH



Dr. med.
Alexander TURK

Dr. med. Alexander Turk, Zürcher Höhenklinik Wald

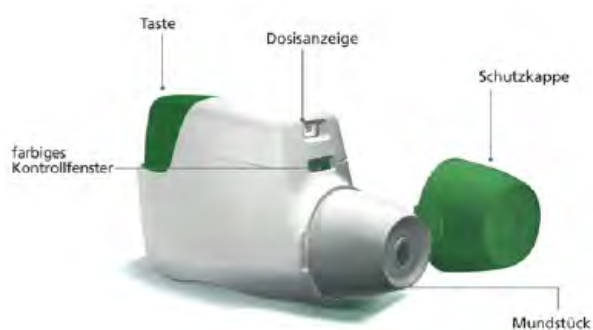
Bronchodilatation ist neben dem Rauchstopp sowie der pulmonalen Rehabilitation die wichtigste therapeutische Massnahme bei der Behandlung von COPD-Patienten. Mit dem neuen langwirksamen Anticholinergikum Eklira® erweitert sich das Armamentarium, um eine personalisierte Therapie zusammenstellen zu können. Der potente Bronchodilatator scheint auch die Symptome und die Lebensqualität zu verbessern, etwas, dass bei der Behandlung dieser progredienten chronischen Erkrankung im Vordergrund steht. Ein häufiges Problem ist die fehlerhafte Inhalationstechnik. Mit dem durch den Atemzug selbstauszulösenden Inhalationsgerät werden die Anforderungen an die Koordination verringert, somit können die Inhalationstechnik und die Wirkung verbessert werden.

ANWENDUNG DES GENUAIR®-INHALATORS

Genuair® ist ein neuartiges Inhalationsgerät mit Abgabeüberprüfung, das die Abgabe der Dosen verifiziert. Der Inhalator ist mit einem Dosisindikator ausgestattet, der die Kontrolle der im Gerät verbleibenden Dosen erlaubt, und verfügt zusätzlich über Sicherheitsmechanismen zur Verhinderung von Überdosierung und der Verwendung (Leerblockade) leerer Inhalatoren (siehe unten).

Die Arzneimittelabgabe wurde durch die patentierte Zyklon-Technologie verbessert, die das Pulver in feinste Partikel dispergiert, die selbst bei niedrigen inspiratorischen Flussraten und -volumina in die Lunge abgegeben werden.^{1,2,3}

Der Genuair®-Inhalator zeichnet sich durch eine einfache Handhabung aus, wodurch die Patienten zu 97% erfolgreiche Inhalationen erzielen.⁴



Für erfolgreiche Inhalationen, unabhängig vom Schweregrad der vorliegenden Erkrankung, erfordert der Genuair®-Inhalator lediglich niedrige bis mittlere Flusswiderstände und erzielt dadurch eine hohe Lungendeposition⁴: Die Deposition des Arzneimittels erfolgt in allen sechs Regionen der Lunge, am höchsten jedoch in der innersten Region.⁵

Insgesamt zeigte sich bislang eine hohe Patientenzufriedenheit, darüber hinaus wird im direkten Vergleich zum Handihaler® der Genuair®-Inhalator von mehr Patienten korrekt angewendet.^{6,7} (Veröffentlichte Patienteninformatio, Stand 12/2012)

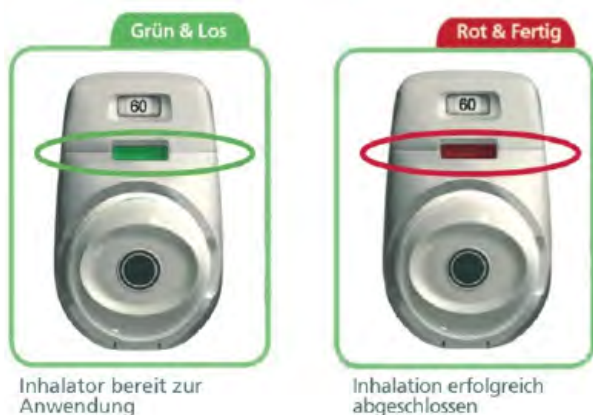
Genuair® ist mit einem Dosisindikator ausgestattet, um die im Gerät verbleibenden Dosen kontrollieren zu können:

- Die Dosisanzeige ist in Intervalle von 10 Dosen unterteilt und nimmt langsam gegen "0" ab.
- Sie zeigt mittels eines rot schraffierten Bereichs an, wenn sich die letzte im Gerät enthaltene Dosis nähert.



Genuair® gibt den Patienten eine aktive Rückmeldung und informiert die Patienten durch zwei Feedback-Signale, dass sie die Inhalation korrekt durchgeführt haben:

- Ein Klicken ist zu hören, wenn der Patient die Inhalation korrekt durchgeführt hat.
- Das Kontrollfenster springt von Grün auf Rot, wenn die Inhalation erfolgreich ausgeführt wurde.



Genuair® verfügt über folgende Sicherheitsmechanismen:

- System zur Verhinderung von Überdosierung (Doppeldosiersperre)
- System zur Verhinderung der Verwendung (Leerblockade) leerer Inhalatoren



¹ Greguletz G et al. The Genuair® inhaler: a novel multidose dry powder inhaler for the delivery of various types of inhalation powder. Eur Respir J 2009;34: Suppl. 53, 349s.

² Block K et al. Delivered dose and fine particle dose of acclidinium bromide 200 µg via the Genuair® inhaler are independent of flow rate within a working range of the device. Eur Respir J 2010;36: Suppl. 54, 352s.

³ Block K et al. Different inhalation volumes do not impact on the aerodynamics of acclidinium bromide delivered using the Genuair® inhaler. Eur Respir J 2010;36: Suppl. 54, 349s.

⁴ Magnussen H et al. Peak inspiratory flow through the Genuair® inhaler in patients with moderate or severe COPD. Respir Med 2009;103:1832-7

⁵ Newman SP et al. Lung Deposition of Acclidinium Bromide from Genuair®, a Multidose Dry Powder Inhaler. Respiration 2009;78:322-8

⁶ Beier J et al. Efficacy and safety of acclidinium bromide compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: results from a 6-week, randomized, controlled Phase IIIb study. COPD 2013;10(4):511-22

⁷ Van der Palen J et al. A randomised cross-over trial investigating the ease of use and preference of two dry powder inhalers in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. Expert Opin Drug Deliv 2013;10(9):1171-8

FACHKURZINFORMATION

Eklira® Genuair® Z: 1 Sprühstoss enthält Acridinium 322µg als Acridiniumbromid 375µg. **I:** COPD bei Erwachsenen. **D:** 1 Inhalation 2 mal taglich. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber Acridiniumbromid, Atropin oder Derivaten, Hilfsstoff Lactose. **VM:** Nicht bei Asthma anwenden. Vorsicht bei Patienten mit symptomatischer Prostatohyperplasie, Blasenhalsostruktion oder Engwinkelglaukom. Wie bei anderen Inhalationstherapien kann Eklira Genuair paradoxe Bronchospasmen hervorrufen; ggf. Behandlung mit Eklira Genuair abbrechen und andere Behandlungen in Erwägung ziehen. Nicht verwenden als Notfalltherapie bei akuten Bronchospasmus-Anfällen. Änderung im Schweregrad der COPD während der Behandlung mit Acridiniumbromid erfordert Neubeurteilung des Patienten bzw. des Behandlungsschemas. Äusserste Vorsicht geboten bei Patienten mit Myokardinfarkt während der vorangegangenen 6 Monate, instabiler Angina pectoris, erstmals diagnostizierter Arrhythmie während der vorangegangenen 3 Monate oder Krankenhausweisung während der vorangegangenen 12 Monate aufgrund einer Herzinsuffizienz der Stadien NYHA III und IV. Mundtrockenheit, im Zusammenhang mit anticholinergischer Therapie, kann langfristig mit Zahnkaries assoziiert sein. Patienten mit hereditärer Galactoseintoleranz, Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Eklira Genuair nicht anwenden. **S:** Es liegen keine Daten zur Verwendung von Acridiniumbromid während der Schwangerschaft vor. Es ist nicht bekannt, ob Acridiniumbromid und/oder entsprechende Metaboliten in die Muttermilch übergehen; deshalb soll entweder abgestellt oder die Therapie mit Eklira Genuair abgesetzt werden. **UW:** häufig: Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, Sinusitis, Husten, Durchfall; gelegentlich: verschwommene Sicht, Tachykardie, Dysphonie, Trockener Mund, Harnverhalt. **IA:** Die gleichzeitige Verabreichung mit anderen Anticholinergika wurde nicht untersucht und wird demzufolge nicht empfohlen. **P:** Packungen mit 1 oder 3 Inhalatoren für 60 Sprühstösse, Abgabekategorie B, kassenzulässig; Almirall AG, 8304 Wallisellen. Stand der Information: Dez. 2012. Ausführliche Informationen auf der Publikationsplattform von Swissmedic: www.swissmedicinfo.ch.
Almirall AG, Alte Winterthurerstrasse 14, CH-8304 Wallisellen.

Eklira® Genuair® C: 322µg Acridinium sous forme de 375µg de bromure d'acridinium. **I:** Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) chez les adultes. **P:** 1 Inhalation 2 fois par jour. **CI:** Hypersensibilite aubromure d'acridinium, a l'atropine ou a l'un de ses derives, ainsi qu'a l'excipient lactose. **MG:** Ne pas utiliser dans l'asthme. La prudence est de mise chez les patients souffrant d'une hyperplasie de la prostate symptomatique, d'une stenose du col vesical ou d'un glaucome a angle ferme. Comme les autres traitements inhales, l'inhalation d'Eklira Genuair peut donner lieu a un bronchospasme paradoxal; dans ce cas : interrompre l'inhalation d'Eklira Genuair et envisager un traitement alternatif. Ne pas appliquer pour le traitement en urgence des crises aiguës de bronchospasme. En cas de pejoration d'une BPCO sous bromure d'acridinium il convient de reevaluer le tableau clinique et le schema de traitement de la BPCO. Eklira Genuair ne sera utilise qu'avec une extreme prudence chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde dans les 6 mois precedents, souffrant d'un angor instable, presentant une arythmie diagnostiquee pour la premiere fois au cours des trois derniers mois ou ayant ete hospitalises dans les 12 derniers mois en raison d'une insuffisance cardiaque de stade NYHA III ou NYHA IV. La secheresse buccale observee en relation avec le traitement anticholinergique peut etre associee a long terme a des caries dentaires. Ne pas utiliser chez les patients souffrant d'une l'intolerance hereditaire au galactose, d'une carence en lactase ou d'une malabsorption du glucose-galactose. **G:** On ne dispose pas de donnees sur l'utilisation du bromure d'acridinium au cours de la grossesse. On ne sait pas si le bromure d'acridinium et/ou ses metabolites passent dans le lait maternel; c'est pourquoi il faut choisir entre un arret de l'allaitement et une interruption du traitement d'Eklira Genuair. L'aptitude a la conduite et l'utilisation de machines: La survenue de cephees ou d'une vision trouble peut compromettre l'aptitude a la conduite et l'utilisation de machines. **EI:** frequents: cephees, rhinopharyngite, sinusite, toux, diarrhees; occasionnels: vision floue, tachycardie, dysphonie, secheresse buccale, retention urinaire. **IA:** L'administration simultanee avec des autres medicaments d'action anticholinergique n'a pas ete etudiee et n'est donc pas conseilee. **PR:** Boite de 1 ou de 3 inhalateurs a 60 doses chacun, categorie de remise B, rembourse; Almirall AG, 8304 Wallisellen. Mise a jour de l'information: Dec. 2012. Pour de plus amples renseignements consultez la plate-forme de publication de Swissmedic: www.swissmedicinfo.ch.
Almirall AG, Alte Winterthurerstrasse 14, CH-8304 Wallisellen.



15

CH-3000-112013-ek129



IMPRESSUM: Eigentümer, Herausgeber und Medieninhaber: Update Gesellschaft zur Förderung der ärztlichen Fortbildung und medizinischen Forschung e.V., Tigergasse 3/5, A-1080 Wien, Tel. +43/1/405 57 34, Fax +43/1/405 57 34-16. Redaktionsanschrift: Update Europe - Gesellschaft für ärztliche Fortbildung GmbH, Tigergasse 3/5, A-1080 Wien. Redaktion und Lektorat: Dr. Martin Langeder/ Update Europe - Gesellschaft für ärztliche Fortbildung GmbH. Auflage: 2000 Stück. Bankverbindung: Oberbank BLZ 15080, Kto.Nr. 221-0517/82. Copyright 2013 by Update Gesellschaft zur Förderung der ärztlichen Fortbildung und medizinischen Forschung e.V. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Update Gesellschaft zur Förderung der ärztlichen Fortbildung und medizinischen Forschung e.V. Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier.

