

Jahrgang 37

Nummer 6/2015

Chronisch-obstruktive Lungenkrankheit: drei neue Präparate (A. Röllin) 21

Zur Behandlung der chronisch-obstruktiven Lungenkrankheit sind neu ein langwirkendes Betamimetikum (Olodaterol) und zwei Betamimetikum/Anticholinergikum-Kombinationen (Indacaterol/Glycopyrronium und Umeclidinium/Vilanterol) erhältlich. Die bisher vorliegenden Studienresultate lassen nicht annehmen, dass diese Präparate gegenüber den bisher verfügbaren Mitteln einen klinisch relevanten Vorteil bringen.

Synopsis

Chronisch-obstruktive Lungenkrankheit: drei neue Präparate

A. Röllin

Im Verlauf des letzten Jahres sind mehrere neue Medikamente zur Erhaltungstherapie bei chronisch-obstruktiver Lungenkrankheit (COPD) auf den Markt gekommen. Drei dieser Präparate werden hier besprochen. Eine Tabelle, die einen Überblick über alle erhältlichen Präparate vermittelt, welche zur inhalativen Dauerbehandlung der COPD zugelassen sind, findet sich im Internet (Tabelle 1i).

Olodaterol

Olodaterol (Striverdi Respimat[®]) ist ein neues langwirksames Betamimetikum zur Dauerbehandlung bei COPD.

Chemie/Pharmakologie

Wie bei Indacaterol (Onbreez Breezhaler[®]) handelt es sich bei Olodaterol um einen selektiven, langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA), der über eine Stimulation der intrazellulären Adenylzyklase die Umwandlung von Adenosin-Triphosphat (ATP) zu zyklischem Adenosin-Monophosphat (cAMP) katalysiert und so die Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur fördert.¹ Auch Olodaterol zeichnet sich durch eine bronchodilatierende Wirkung von mindestens 24 Stunden aus, so dass – im Gegensatz zu den beiden älteren LABA Formoterol (Foradil[®], Oxis[®]) und Salmeterol (Serevent[®]) – nur einmal täglich inhaliert werden muss.²

Pharmakokinetik

Olodaterol wird über den sogenannten «Respimat Soft Mist Inhaler» verabreicht. Dieses neuartige Inhalationsgerät produziert aus einer wässrigen Medikamentenlösung ein sehr feines Aerosol, welches langsamer ausgestossen wird als bei einem konventionellen Dosieraerosol. Deshalb soll es auch ohne Vor-

schaltkammer eine einfachere Koordination mit der Einatmung und eine bessere Deposition in den unteren Atemwegen ermöglichen.^{3,4} Nach Inhalation von Olodaterol dauert es 10-20 Minuten, bis maximale Plasmaspiegel erreicht sind. Die systemische Verfügbarkeit nach Inhalation wird auf 30% geschätzt. Da sie bei oraler Verabreichung unter 1% beträgt, kann man annehmen, dass das Medikament hauptsächlich über die Lungen aufgenommen wird. Der Abbau von Olodaterol erfolgt zu einem grossen Teil durch direkte Glukuronidierung und O-Demethylierung; dabei sind vor allem die Zytochrome CYP2C9 und CYP2C8, nicht aber CYP3A4 beteiligt. Ausgeschlossen wird Olodaterol über Stuhl und Urin.

Klinische Studien

Die Wirksamkeit von Olodaterol wurde bei Personen über 40 Jahren mit einer mindestens mittelschweren COPD ($FEV_1 < 80\%$ des Solls) und einer Raucher-Anamnese von mindestens zehn «pack years» geprüft. Rund drei Viertel der Untersuchten waren Männer. Bereits verwendete COPD-Medikamente (ausser anderen Beta-Agonisten) durften weiter eingenommen werden. In je zwei identischen doppelblinden Crossover-Studien über viermal sechs Wochen wurde Olodaterol (1x 5 mcg oder 10 mcg täglich) mit Placebo und Formoterol (2x 12 mcg täglich) bzw. Tiotropium (1x 18 mcg täglich) verglichen. Die beiden Studien mit Formoterol umfassten insgesamt 199, diejenigen mit Tiotropium 230 Personen; primärer Endpunkt war das 24h-Profil der forcierten Erstsekundenkapazität FEV_1 (siehe Seite 22, Tabelle 2).^{5,6} Über die gesamten 24 Stunden gemittelt betrachtet, schnitten alle aktiven Behandlungen besser ab als Placebo, unterschieden sich aber nicht signifikant voneinander. Für die ersten 12 Stunden galt dasselbe, während für die zweiten 12 Stunden Formoterol gegenüber Olodaterol geringgradig, aber doch statistisch signifikant besser abschnitt.

Mit Placebo wurde Olodaterol (1x 5 mcg täglich) in vier Doppelblindstudien über 48 Wochen bei insgesamt 3'104 COPD-Kranken verglichen.^{7,8} Dabei galt der FEV_1 -Talwert («trough FEV_1 ») als primärer Endpunkt. In Bezug darauf war Olodaterol Placebo nach 12 Wochen in 3 von 4 Studien überlegen und nach 24 Wochen in allen vier Studien. Diese Verbesserung konnte bis zum Studienende nach 48 Wochen beibehalten werden. Weder für die Exazerbationshäufigkeit noch für die subjektive Beeinträchtigung durch die Krankheitssymptome