

Chronischer Husten

P2X3-Rezeptor-Antagonisten – eine Renaissance für wirksame Antitussiva?

Fragestellung: Wie wirksam ist AF-219, der erste orale P2X3-Antagonist, bei Patienten mit refraktärem chronischem Husten?

Hintergrund: Präklinische Studien lassen darauf schließen, dass P2X3-Rezeptoren von vagalen afferenten Nerven der Atemwege exprimiert werden und zur Sensibilitätssteigerung sensorischer Neurone beitragen. P2X3-Rezeptoren könnten die Sensibilität des Hustenreflexes vermitteln und dadurch zu chronischem Husten führen.

Patienten und Methoden: Die doppelblinde, placebokontrollierte Crossover-Studie wurde in einem britischen Zentrum durchgeführt. In randomisierter Reihenfolge wurden Patienten mit refraktärem chronischem Husten AF-219 (600 mg zweimal täglich) oder Placebo 1:1 und nach einer zweiwöchigen Auswaschperiode der jeweils anderen Behandlung zugeteilt. Patienten, Gesundheitspersonal und Studienärzte waren für

Abdulqawi R, Dockry R, Holt Ket al. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2015 28; 385(9974):1198–205.

diese Reihenfolge verblindet. Mit einem 24-Stunden-Husten-Recorder wurde die Hustenfrequenz (primärer Endpunkt) am Beginn sowie nach 2 Wochen Behandlung erfasst. Die primäre Analyse erfolgte mittels eines Mixed-Effekt-Modells an der Intention-to-Treat-Population.

Ergebnisse: Von 34 Patienten, die in Betracht gezogen und untersucht wurden, wurden 24 randomisiert. Ihr Alter betrug durchschnittlich 54,5 (SD 11,1) Jahre.

Die Hustenfrequenz wurde im Vergleich zu Placebo um 75% reduziert, wenn die Patienten der Therapie mit AF-219 ($p=0,0003$) zugewiesen waren. Tagsüber fiel die Hustenfrequenz von 37 (SD 32) auf 11 (8) Husten pro Stunde nach AF-219-Behandlung bzw. von 65 (163) auf 44 (51) Husten pro Stunde nach Placebo-Behandlung. Sechs Patienten zogen ihre Teilnahme zurück. Der Grund waren Geschmacksstörungen. Sie wurden von allen Patienten, die AF-219 einnahmen, berichtet.

Schlussfolgerung: P2X3-Rezeptoren scheinen eine Schlüsselrolle bei der Vermittlung neuronaler Husten-Sensibilität zu spielen. P2X3-Rezeptoren-Antagonisten wie AF-219 stellen eine vielversprechende Gruppe von Antitussiva dar.

– **Kommentar** von Prof. Dr. med. Klaus Mörike

Ein Problem sind die Geschmacksstörungen

Die antitussive Wirkung von AF-219 in dieser Studie bei Patienten, deren chronischer Husten keine identifizierbare Ursache hat, ist beeindruckend. Ob AF-219 auch bei Husten mit identifizierbarer Ursache wirksam ist, ist noch offen [1].

Geschmacksstörungen waren das einzige Sicherheitsproblem, das für AF-219 in dieser Studie sichtbar wurde. Inwieweit sich diese Nebenwirkung durch Dosisreduktion beheben lässt, wird zu untersuchen sein. Dass die Geschmacksstörungen die

Verblindung beeinträchtigten [2] und damit suggestive Einflüsse einbrachten, ist gut möglich.

Der Bedarf nach wirksamen und sicheren Antitussiva ist groß. Entwicklungsanstrengungen auf diesem Gebiet sind insgesamt spärlich – warum, bleibt angesichts der vielversprechenden Aussichten derzeit unklar [1].

Literatur

1. Belvisi MG: Therapeutic advances for treatment-resistant cough. *Lancet* 2015 Mar 28; 385(9974): 1160-2.
2. Turner RD, Rajakulasingam RK, Bhowmik A, Bothamley GH: P2X3 receptor antagonist in chronic cough. *Lancet* 2015 July 18; 386: 244-5.



Der Husten ist deutlich verringert, dafür schmeckt's leider nicht mehr so gut – hier gibt es noch Forschungsbedarf.



Prof. Dr. med. Klaus Mörike

Universitätsklinikum Tübingen
Abteilung Klinische Pharmakologie
Auf der Morgenstelle 8

72076 Tübingen

klaus.moerike@med.uni-tuebingen.de