

Therapie der COPD

Duale Bronchodilatation bei COPD frühzeitig beginnen

Als Standardtherapie bei COPD gilt heute die Kombination LABA/LAMA. Neue Daten sprechen für einen frühen Beginn der dualen Bronchodilatation.

„Nach vorliegenden Studienergebnissen ist die Kombination LABA/LAMA im Hinblick auf die Lungenfunktion effektiver als LABA plus ICS“, so Prof. Roland Buhl, Leiter der pneumologischen Abteilung der Universitätsklinik Mainz.

Sollte man bei therapienaiven Patienten mit moderater oder schwerer Symptomatik immer mit einer Monotherapie oder der Kombination beginnen? Auf diese Frage geben Post-hoc-Analysen von Studien, in denen die Kombination Tiotropium plus Olodaterol (Spiolto® Respimat®) mit einer Tiotropium-Monotherapie bei therapienaiven Patienten verglichen wurde, eine eindeutige Antwort. „Sowohl bei der Lungenfunktion als auch bei der Dyspnoe und dem COPD-assoziierten Gesundheitsstatus war die Kombination signifikant überlegen“ so Buhl. Unter der

Kombination fand sich eine um 60% höhere Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Verbesserung von FEV₁ oder Gesundheitsstatus (Buhl R et al. Adv Ther. 2020; 37:4175-89).

In vielen dieser Studien waren die Patienten bereits vor Beginn auf ein ICS eingestellt, was die Ergebnisse beeinflusst haben könnte. In der EMAX-Studie wurde bei stark symptomatischen Patienten mit einem moderaten Exazerbationsrisiko ohne ICS-Vorbehandlung die Kombination LABA/LAMA mit beiden Monotherapien verglichen. „Auch hier waren die Ergebnisse bei therapienaiven Patienten mit LAMA/LABA besser als mit den Einzelsubstanzen, und zwar unabhängig von dem Ausmass der Einschränkung der Lebensqualität“ so Prof. Claus Vogelmeier, Leiter der pneumologischen Abteilung

der Universitätsklinik in Marburg. Auch die zusätzliche Gabe des LABA bei einer bereits bestehenden LAMA-Therapie ist vorteilhaft. „Alle Daten sprechen dafür, dass die Kombination sowohl initial als auch bei einer Verschlechterung unter LAMA einer Monotherapie überlegen ist und das bei guter Verträglichkeit“, so Buhl. Die Überlegenheit sei unabhängig von Alter, Geschlecht, Schweregrad, COPD-Stadium, Beta₂-Reversibilität, Vortherapie und Komorbiditäten inklusive Betablocker-Therapie.

Bei dieser Datenlage stellt sich die Frage: Welcher Patient benötigt heute noch die Kombination LAMA/ICS? „Das Indikationsfenster dafür ist sehr schmal geworden“, so Buhl. Einen gewissen Stellenwert habe diese Kombination nur noch bei Patienten mit geringer Symptomatik am Anfang ihrer Erkrankung und bei denen Hinweise auf eine Asthmakomponente vorliegen. Dafür sprechen jahreszeitabhängige Exazerbationen und eine erhöhte Eosinophilenzahl im Blut.

Dr. Peter Stiefelhagen

Quelle: Symposium „Ein Dialog zur dualen Bronchodilatation“, virtueller DGP-Kongress, 4.6.2021, Veranstalter: Boehringer Ingelheim

NTM-Lungenerkrankung

Das Credo: NTM früh erkennen und die Patienten sorgfältig begleiten

Mit liposomal verkapseltem Amikacin steht seit Dezember 2020 eine neue Therapie bei durch Mycobacterium Avium Complex (MAC) verursachter, nichttuberkulöser Lungenentzündung zur Verfügung. Am Ende braucht es aber mehr als Medikamente.

Für die Versorgung von Patienten mit Lungenentzündung durch nichttuberkulöse Mykobakterien (NTM) gibt es seit 2020 eine neue, internationale Leitlinie. (Daley CL et al. Clin Infect Dis. 2020; 71(4):e1-e36). Sie bringe bei diesen in Deutschland zunehmenden Erkrankungen neue Impulse, betonte Prof. Christoph Lange, Medizinischer Direktor des Forschungszentrums Borstel.

Lange fokussierte auf die Versorgung von Patienten mit MAC-Lungenentzündungen, die in Deutschland im Vordergrund stehen. Hier empfehle die Leitlinie eine makrolidbasierte Therapie, wobei Azithromycin gegenüber Clarithromycin

der Vorzug gegeben werden sollte: „Es ist besser gewebeängig, hat eine längere Halbwertszeit und ist besser verträglich.“ Standard sei eine Dreifachkombination mit Ethambutol und einer weiteren Substanz, z. B. Rifampicin. Ein i. v.-Aminoglykosid kommt bei Kavernen oder schwere noduläre Bronchiektasien hinzu.

Eine wichtige Neuerung mit hohem Evidenzgrad sei der Einsatz von liposomal verkapseltem Amikacin (Arikayce®) bei Therapieversagen, so Lange. Dies geht zurück auf die randomisierte CONVERT-Studie, in der eine leitliniengerechte Kombinationstherapie bei MAC-Pneumonie mit liposomalem Amikacin kombiniert wurde,

was vs. Standardtherapie die Rate kultureller Sputumkonversionen mehr als vervierfachte (OR 4,22; p < 0,001). Unerwünschte, mit der Inhalation zusammenhängende Wirkungen wie Dysphonie, Dyspnoe und Husten träten auf, seien aber temporär, so Lange (Griffith DE et al. Am J Resp Crit Care Med. 2018;198(12):1559-69).

PD Dr. Felix C. Ringshausen von der Pneumologie der MH Hannover betonte, dass ein nachhaltiger Therapieerfolg bei NTM-Lungenerkrankung kein Selbstläufer sei. Denn die Therapie ist langfristig, bei der MAC-Pneumonie mind. zwölf Monate nach Sputumkonversion. Ringshausen plädierte für eine enge Anbindung an Zentren, um eine strukturierte Nachverfolgung zu ermöglichen. Auch Therapiebegleitprogramme wie Arikares (beim Einsatz von liposomalem Amikacin) seien sehr hilfreich, um eine optimale Compliance und damit einen guten Therapieerfolg zu erreichen.

Philipp Grätzel

Quelle: Symposium „NTM-Lungenerkrankung – Nur im Team zu Meistern!“ am 3.6.2021, virtueller DGP-Kongress 2021, Veranstalter: Insmad

Kassenleistung beim Pneumologen COPD? Gegen Pertussis impfen!

Zu den „Problemkindern“ unter den impfpräventablen Infektionskrankheiten gehört Pertussis. Besonders gefährdet sind Patienten mit COPD. Dem wurde nun im aktuellen GOLD-Report 2021 Rechnung getragen, der die Pertussis-Impfung bei COPD explizit empfiehlt. Mit Änderung der Schutzimpfungsrichtlinie 2020 kann jeder Pneumologe die Empfehlung umsetzen.

Patienten mit COPD haben gegenüber Patienten ohne COPD ein 2,5-fach erhöhtes Risiko für eine Pertussis-Infektion. Dies kann Exazerbationen induzieren und wird als möglicher Auslöser für eine COPD diskutiert. Aber auch für Asthmatiker ist Pertussis eine Gefahr. Das Risiko einer Pertussis-Infektion ist um das 4-Fache erhöht. 26% der Erwachsenen, die wegen Pertussis hospitalisiert werden mussten, haben Asthma. Wer sich infiziert, dem drohen die Verschlechterung der Symptome, länger anhaltender Hus-

ten, mehr nächtliche Symptome und ein höherer Bedarf an Notfallmedikation – Beschwerden, die länger als 6 Monate anhalten können. Das Center für Disease Control and Prevention hat auf den Zusammenhang zwischen COPD und Pertussis nun reagiert und die Impfempfehlung gegen Pertussis in die GOLD-Leitlinien aufgenommen. Geimpft werden sollen alle COPD-Patienten, die als Jugendliche keine Auffrischimpfung hatten [1]. Geimpft werden kann etwa mit Boostrix® oder Boostrix® Polio.

Was viele Pneumologen nicht wissen: Mit der Änderung der Schutzimpfungsrichtlinie [2] darf seit August 2020 jeder Arzt mit Impfvereinbarung zu Lasten der GKV impfen – unabhängig von der Facharztzugehörigkeit. So können auch Pneumologen ihre Risikopatienten und deren Familien impfen und somit schützen. Voraussetzung ist, dass der Arzt oder seine KV eine Impfvereinbarung mit den regionalen Krankenkassenverbänden abgeschlossen hat.

Dr. Beate Fessler

Literatur

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2021. Verfügbar unter https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.0-16Nov20_WMV.pdf [letzter Aufruf: November 2020].
2. <https://www.g-ba.de/richtlinien/60/>

Quelle: Symposium „Impfen bei Atemwegserkrankungen“ 4.6.2021, virtueller DGP-Kongress, Veranstalter: GlaxoSmithKline

COPD Keine Therapie nach Schema F

Die Therapie bei COPD ist komplex. Dabei geht es darum, entsprechend der GOLD-Leitlinie für den einzelnen Patienten die richtige Kombination (LABA, LAMA, ICS) zu wählen.

Die typischen Charakteristika der COPD sind eine nicht vollständig reversible Einschränkung des expiratorischen Flusses, der progrediente Verlauf und die ausgeprägte Komorbidität bzw. die extrapulmonalen Manifestationen. Die neue multidimensionale Phänotypisierung der COPD basiert auf einer integrativen Beurteilung der Symptomatik wie Dyspnoe, Schwere der Bronchialobstruktion und dem Exazerbationsrisiko, denn Exazerbationen verschlechtern die Prognose. Daraus ergibt sich als wichtiges Therapieziel neben der Beeinflussung der Symptomatik auch das Verhindern eines Rezidivs. Im Vordergrund der Therapie steht die antiobstruktive Medikation mit kurzwirksamen Beta-2-Agonisten (SABA), langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) und langwirksamen Anticholinergika (LAMA). Dazu kommt eine antiinflammatorische Therapie mit einem ICS. Der Einsatz der verschiedenen Substanz-

gruppen orientiert sich an der neuen Klassifizierung:

- ▶ Gruppe A: wenig Symptome, geringes Exazerbationsrisiko: SABA o. SAMA
- ▶ Gruppe B: (starke Symptome, geringes Exazerbationsrisiko): LAMA o. LABA oder Kombination
- ▶ Gruppe C (wenig Symptome, hohes Exazerbationsrisiko): LAMA o. LABA/LAMA o. LABA/ICS
- ▶ Gruppe D (starke Symptome, hohes Exazerbationsrisiko): zusätzlich inhalatives Steroid (ICS).

„Nach vorliegenden Studienergebnissen dürfte eine Kombination LAMA/LABA im Hinblick auf die Lungenfunktion effektiver sein als eine Kombination LABA plus ICS“, so Prof. Claus Vogelmeier, Direktor der Uniklinik für Pneumologie in Marburg. Eine solche fixe Kombination wie Bevespi Aerosphere® (Glycopyrronium/Formoterol) verringert nicht nur die Symptomlast, sondern auch die Prognose.

Die zusätzliche Gabe eines ICS beeinflusst bei Gruppe C und D die Lebensqualität, die Lungenfunktion und vor allem die Exazerbationshäufigkeit günstig, doch sie erhöht auch das Pneumonierisiko. Insgesamt konnte für die additive Gabe eines ICS in randomisierten Studien und in Metaanalysen auch eine signifikante Senkung der Mortalität nachgewiesen werden (Agusti A et al. Eur Respir J. 2018;52(6):1801219). Doch die Gretchen-Frage ist: Welche Patienten profitieren von der Anwendung eines ICS? „Der Einsatz eines ICS sollte differenziert erfolgen, wobei die Häufigkeit der Exazerbationen und die Eosinophilenzahl im Blut die entscheidenden Parameter sind“, so Prof. Klaus Rabe, Chefarzt der Lungenklinik in Großhansdorf. Empfohlen wird ein ICS bei mind. einer schweren Exazerbation/Jahr und mind. 300 Eosinophilen/ μ l. Erwägen sollte man die ICS-Gabe bei mind. zwei leichten oder moderaten Exazerbationen jährlich und einer Eosinophilenzahl zwischen 100 und 300/ μ l. „Bei einer Eosinophilenzahl < 100/ μ l profitieren die Patienten nicht“, so Rabe.

Dr. Peter Stiefelhagen

Quelle: Symposium „Gretchenfrage der COPD-Therapie – wie hältst Du’s denn mit ICS?“, 3.6.2021, virtueller DGP-Kongress, Veranstalter: Astra Zeneca

Antikörpertherapie

Reverse-Remodeling der Atemwege bei schwerem Asthma ist möglich

Nicht jedes schwere Asthma ist pathophysiologisch wie das andere. Bei einer Antikörpertherapie kann es sich daher lohnen, außer Interleukin(IL)-4 oder -5 auch IL-13 zu hemmen, wie es der humane monoklonale IL-4/13-Antikörper Dupilumab tut.

Das wesentlich durch IL-13-getriggerte Remodeling der Atemwege bei Asthma mit Vermehrung glatter Muskelzellen und Becherzellhyperplasie sei ein entscheidender Faktor für den Verlauf der Lungenfunktion, sagte Prof. Tobias Welte, Direktor der Klinik für Pneumologie an der MH Hannover. Das Remodeling, das zur persistierenden Verengung und Übererregbarkeit der Atemwege führt, scheine aber zum Teil korrigierbar zu sein, so der Pneumologe. Die Reverse-Remodeling-Hypothese untermauerte Welte mit den Daten einer noch unpublizierten Open-label-Extensionsstudie (Liberty Asthma TRAVERSE) mit Dupilumab 300 mg q2w s.c. (Dupixent®), in die 2.282 Patienten mit moderatem/schwerem Asthma vom Typ-2-Phänotyp aus Placebo- und Verumgruppen von Phase-II- und -III-RC-Studien – darunter auch die Zulassungsstudie [1] – aufgenommen wurden [2]. Dass der Atemwegsumbau bei diesen Patienten bis zu einem gewissen Grad im Sinne eines Reverse-Remodeling korrigierbar ist, sei durch die schnelle Zunahme der FEV₁ um etwa

300 ml nach Umstellung auf Dupilumab und die Befund-Stabilität über die Zeit von bis zu 96 Wochen erkennbar, so Welte. Es handelte sich dabei um Patienten mit (OCS-Reduktionsstudie) und ohne orale Steroide sowie mit mittel- bis hochdosierter inhalativer Steroid- und einer Controllertherapie. Patienten der Nicht-OCS-abhängigen Gruppe wiesen mit dem IL-4/13-Antikörper eine mittlere Exazerbationsrate um die 0,32/Jahr auf. Was laut Welte einer Reduktion von etwa 60 % versus Baseline entspreche.

Gut wirksam auch bei niedrigeren Eosinophilenzahlen
Biomarker für die Wirksamkeit eines Antikörpers bei schwerem Asthma sind neben dem Abfall erhöhter Eosinophilenzahlen in Blut und Sputum auch der Abfall des Blut-IgE und die Abnahme des fraktionierten exhalierten Stickstoffmonoxids (FeNO), einem Marker für das Remodeling, erläuterte Welte. Während die Wirksamkeit von Anti-IL-5-Antikörpern auf die Exazerbationsrate stark von der hohen Eosinophilenzahl abhängig sei

und kaum Effekt in Abhängigkeit von der FeNO-Menge zeige, sei Dupilumab bei Patienten mit Eosinophilen $\leq 150/\mu\text{l}$ aber erhöhtem FeNO (≥ 25 ppb) ebenso wirksam wie bei höheren Eosinophilenzahlen, ein Ergebnis einer Post-hoc-Analyse der Liberty-Asthma-QUEST-Studie [3]. „Das ist das Besondere an diesem Antikörper.“ Neben der Senkung des FeNO und der Eosinophilenzahl zeuge der deutliche IgE-Abfall mit Dupilumab außer von einer T-Zell- auch von einer nennenswerten B-Zell-Aktivität des Antikörpers.

Bei der Ersteinstellung auf eine Antikörpertherapie bei schwerem Asthma seien atopische Begleiterkrankungen der Haut und Nase Argumente für Dupilumab sowie ein deutlich erhöhtes FeNO. Daneben könne aber auch eine Umstellung bei Versagen einer anderen Asthma-Antikörpertherapie lohnen, schloss Welte.

Sarah L. Pampel

Literatur

1. Castro M et al. N Engl J Med. 2018; 378(26):2486-96
2. Wechsler ME et al. Eur Respir J. 2020;56 Suppl. 64:4613; <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2020.4613>
3. Castro M et al. ERJ Open Res. 2020;6(1): 00204-2019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00204-2019>

Quelle: Online-Veranstaltung „IL-4 und IL-13 im Zentrum der Typ-2-Inflammation – neue Daten, neue Erfahrungen, neue Antworten ...“ am 3.6.2021 beim virtuellen DGP-Kongress, Veranstalter: Sanofi Genzyme

Neues Einmal-Bronchoskop liefert sehr gute Bildqualität

Um der Gefahr von Kontaminationen des Endoskops mit nachfolgender Infektion zu begegnen, haben die European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) und die European Society of Gastroenterology Nurses and Associates (ESGENA) empfohlen, möglichst immer endoskopisches Zubehör zum Einmalgebrauch zu verwenden. Das Bronchoskop EXALT™ Model B von Boston Scientific ist zum Einmalgebrauch für Verfahren am Patientenbett, auf der Intensivstation, im OP und in der Bronchoskopie-Abteilung entwickelt worden und zeichnet sich durch seine hohe Funktionalität aus. Nach dem Erhalt des CE-Zeichens im Mai 2021 liegen nun auch die ersten Erfahrungswerte an deutschen Krankenhäusern vor.

Dr. Konstantia Kontogianni, Oberärztin für Pneumologie und Endoskopie im Team von Prof. Felix Herth, Chefarzt der Thoraxklinik der Universität Heidelberg, äußerte sich positiv: „Die Bildqualität des Exalt Model B Bronchoskops von Boston Scientific, die Handhabung sowie die Saugleistung sind sehr gut und haben uns bei der ersten Anwendung beeindruckt.“

red

Quelle: Mitteilung von Boston Scientific 2021

Neue E-Learning-Plattform: Diagnose mit Kryobiopsien

Neben der Radiologie leistet das Kryoverfahren einen wichtigen Beitrag zur sicheren Diagnose bei Patienten, deren interstitielle Lungenerkrankung (ILD) auch nach sorgfältiger Auswertung klinischer und radiologischer Befunde nicht eindeutig festgestellt werden kann. Ein interaktiver, crossmedialer Kurs informiert, wie die Kryochirurgie die korrekte Diagnose einer ILD ermöglicht. Der E-Learning-Kurs, im Internet abrufbar unter www.academy.erbe-med.com, vermittelt evidenzbasiert die Grundlagen und das optimale Prozedere für die Biopsie, damit mit flexiblen Kryosonden die Diagnose exakt gestellt werden kann. Der Fokus liegt auf dem standardisierten Vorgehen, um das Verfahren optimal zu nutzen – von der Patientenauswahl bis zum Management häufiger Komplikationen.

„Kryotechnologie ist mittlerweile ein Standard in der bronchoskopischen Gewebeentnahme zur Diagnose von ILD. Dieses E-Learning bietet alle Möglichkeiten, um sich sicher in das Verfahren und den Stellenwert einzuarbeiten“, ist Prof. Felix JF Herth, Chefarzt an der Thoraxklinik der Universität Heidelberg, überzeugt.

red

Quelle: Mitteilung der Elektromedizin GmbH 2021, www.erbe-med.com

Fortgeschrittenes NSCLC

Besseres Ansprechen mit dualer Immuntherapie plus Chemotherapie

Die Erstlinientherapie mit Nivolumab plus Ipilimumab ist bei Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem verbesserten Gesamtüberleben assoziiert. Ob sich der klinische Nutzen dieser dualen Immuntherapie mit zwei Zyklen Chemotherapie weiter steigern lässt, wurde in der Studie CheckMate-9LA untersucht.

Diese randomisierte, offene Phase-III-Studie wurde an 103 Krankenhäusern in 19 Ländern mit 1.150 NSCLC-Patienten durchgeführt. Wie Prof. Martin Reck, Chefarzt an der Lungenclinic Großhansdorf, erläuterte, erhielten die Patienten entweder Nivolumab (Nivo; 360 mg Q3W) plus Ipilimumab (Ipi; 1 mg/kg Q6W) mit zwei Zyklen Chemotherapie (Q3W) oder vier Zyklen Chemotherapie allein (Mono-Chemo).

Nach einem medianen Follow-up von 13,2 Monaten lag das mediane Gesamtüberleben bei 15,6 Monaten (95%-KI 13,9–20,0) versus 10,9 Monaten (95%-KI 9,5–12,6) im Monotherapie-Arm (HR 0,66; 95%-KI 0,55–0,80). Es profitierten alle Subgruppen unabhängig vom PD-L1-Status, Metastasierung (z. B. Leber, ZNS oder

Knochen) und Histologie (Plattenepithelkarzinom oder nicht), betonte Reck (Paz-Ares et al. Lancet Oncol. 2021;22(2): 198–211).

Schwerwiegende behandlungsbedingte Nebenwirkungen aller Schweregrade traten bei 30% der Patienten mit Nivo + Ipi + Chemo und 18% in der Mono-Chemo-Gruppe auf. Daher plädierte Reck stets für ein engmaschiges Monitoring der Patienten unter Therapie. Die häufigsten Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 waren Neutropenie (7% vs. 9% in der Mono-Chemo-Gruppe), Anämie (6% vs. 14%), Diarrhö (4% vs. 1%), erhöhte Lipase (6% vs. 1%) und Asthenie (1% vs. 2%).

Nivo (Opdivo®) + Ipi (Yervoy®) mit zwei Zyklen Chemotherapie führten zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamt-



Gibt es bald wieder eine neue Erstlinien-Therapieoption bei fortgeschrittenem NSCLC?

überlebens im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie, so das Fazit von Prof. Reck. Diese Daten deuten auf einen potenziellen synergistischen Effekt der Dreifachkombination aus Nivo + Ipi + Chemo hin, mit Chance auf langanhaltende Wirksamkeit. Daher könnte dieses Therapieregime als neue Erstlinien-Behandlungsoption für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC infrage kommen.

Dr. Christine Willen

Quelle: Satellitensymposium „Von der Vision zur Wirklichkeit: neue Erkenntnisse zur dualen Immuntherapie + 2 Zyklen Chemotherapie in der 1L NSCLC“ am 4.6.2021, virtueller DGP-Kongress, Veranstalter: Bristol-Myers Squibb

Asthma bronchiale

Rezeptorbindeaffinität von ICS bestimmt systemische Wirkung mit

Inhalative Kortikosteroide (ICS) sind die Basis der Asthmatherapie. Die Dosierungen der einzelnen Substanzen sollten bei unzureichender Asthmakontrolle aber möglichst nicht ausgereizt werden, um Nebenwirkungen zu vermeiden. Wie hoch das Risiko von unerwünschten systemischen Effekten ist, hängt stark von der Rezeptorbindeaffinität in den Atemwegen ab.

Glukokortikoide haben antiphlogistische, immunsuppressive und antiproliferative Wirkungen im Körper. Dies erklärt den hohen Stellenwert von ICS in der Therapie bei entzündlichem Asthma. Um ihre Wirkung auf molekularer DNA-Ebene entfalten zu können, müssen die Substanzen ins Zellinnere gelangen, erklärte Prof. Christian Mang, Zentrum für Medizin-Fortbildung Hörnum. Der therapeutische Index von ICS hänge von ihrer Potenz und Selektivität der Rezeptorbindung ab.

Bei der Entwicklung von ICS gibt es diesbezüglich seit Einführung von Beclomethasondipropionat (BDP) in den 1960er-Jahren als erstem inhalierbarem synthetischem Controller Fortschritte. Nachteil der älteren B-Substanzen sei, dass höhere Dosierungen benötigt würden, damit genug in der Zelle ankomme, sagte der Pharmakologe. Bei den neueren F-Substanzen wie Fluticason reichten geringere Dosierungen aus. Auch die Veresterung ist für die Pharmakokinetik rele-

vant. Bei einmal täglichem Fluticasonfurat (FF) werde die Esterase nicht lokal abgebaut, sagte Mang. Das Kortikoid verfüge dadurch über eine Einrastfunktion am Glukokortikoid-Rezeptor und könne lang und fest an die Zielstruktur binden.

FF hat nach Angaben des Pharmakologen unter den verfügbaren ICS die größte Rezeptorbindeaffinität bei geringster Dosierung. Das bedeutet: starke lokale Wirkung in den Atemwegen bei geringer systemischer Wirkung. Bei inhalativer Anwendung von FF sei mehr als das 2,5-Fache der Maximaldosis notwendig, um die Serumkortisolspiegel relevant zu verringern, ein Marker für potenzielle systemische Nebenwirkungen von ICS. Entsprechend gering seien unter der Therapie die Risiken für ein Cushing-Syndrom oder Osteoporose.

Roland Fath

Quelle: Symposium „Clever kombiniert: Asthma- und COPD-Therapie im Fokus“, 18.4.2021, im Rahmen des virtuellen DGIM 2021, Veranstalter: Berlin-Chemie

Galenus-Kandidat 2021

Kaftrio® – Dreifachkombination bei Cystischer Fibrose

Die Triple-Therapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ist eine Behandlungsoption für Patienten mit Cystischer Fibrose ab zwölf Jahren und mindestens einer F508del-Mutation im CFTR-Gen. Der Galenus-Kandidat bewirkt die Verflüssigung des zähen Sekrets in Lunge, Verdauungstrakt und weiteren Organen und verbessert so deren Funktionen.

Die autosomal-rezessiv vererbte Multiorganerkrankung Cystische Fibrose (CF) ist durch die Produktion eines zähen Schleims gekennzeichnet, der die Atemwege belegt und die Funktion verschiedener Drüsen stört. Ursächlich sind bestimmte Mutationen im Gen des cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), wobei die F508del-Mutation am häufigsten auftritt. Folge dieser Mutation ist eine zu geringe Aktivität sowie reduzierte Menge des CFTR-Proteins an der Zelloberfläche.

Mit CFTR-Modulatoren lässt sich die Gesamtaktivität des CFTR-Proteins erhöhen. Sie ergänzen die Basistherapie bei

CF mit regelmäßigen Inhalationen, Einnahme von Verdauungsenzymen und bei Bedarf von Antibiotika.

Die Triple-Therapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (IVA/TEZ/ELX; Kaftrio®) ist zugelassen für alle CF-Patienten ab zwölf Jahren und mindestens einer F508del-Mutation im CFTR-Gen. Die empfohlene Dosis beträgt zwei Tabletten der Dreifachkombination morgens und eine Tablette IVA 150 mg (Kalydeco®) abends.

Die Zulassung für die Dreifachkombination plus IVA beruht auf drei Phase-III-Studien, in denen u.a. eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion sowie eine Reduktion der akuten Exazer-

bationsrate nachgewiesen wurde. Beispielsweise wurde bei 107 Patienten mit zwei F508del-Mutationen die Therapie mit IVA/TEZ/ELX plus IVA mit dem aktiven Komparator IVA/TEZ plus IVA verglichen. In der Gruppe der Triple-Therapie plus IVA verbesserte sich die Lungenfunktion gegenüber der Kontrollgruppe um 10 % ($p < 0,001$). Es kam zudem zur Abnahme der Schweißchloridkonzentration sowie zu Verbesserungen der lungenfunktionsbezogenen Lebensqualität.

Dr. Thomas Meißner

Quelle: Nach Informationen von Vertex



© [M] Springer Medizin Ärzte Zeitung

Galenus-Kandidat 2021

Comirnaty® – weltweit erstes zugelassenes mRNA-Vakzin gegen COVID-19

Beim Galenus-Kandidaten Comirnaty® (BNT162b2) handelt es sich um den ersten zugelassenen mRNA-Impfstoff, der im Körper die Produktion eines SARS-CoV-2-Antigens induziert und damit neutralisierende Antikörper und zelluläre Immunantworten auslöst.

Comirnaty®, das von BioNTech und Pfizer entwickelte Vakzin gegen das Coronavirus SARS-CoV-2, hat wohl jetzt schon Geschichte geschrieben: Der mRNA-basierte Impfstoff BNT162b2 (mRNA = messenger-Ribonukleinsäure) war im Dezember 2020 der erste, der weltweit gegen COVID-19 zugelassen wurde. Er enthält eine nukleosidmodifizierte mRNA, welche für das virale Spike-Protein von SARS-CoV-2 kodiert und über Lipid-Nanopartikel in die Wirtszelle transportiert wird. Dort löst sie sowohl die Bildung neutralisierender Antikörper als auch eine zelluläre Immunantwort gegen das Spike-Antigen aus. Die Marktzulassung basierte auf den bisherigen Ergebnissen

der noch laufenden multizentrischen, randomisierten und placebokontrollierten Phase-I/II/III-Studien mit etwa 44.000 Teilnehmern über 16 Jahren, die mit einem Abstand von 21 Tagen zweimal 1:1 entweder BNT162b2 oder Placebo erhielten. Primärer Wirksamkeitseffekt war eine PCR-Test-bestätigte COVID-19-Erkrankung ab sieben Tagen nach der zweiten Dosis. Im Impfstoffarm erkrankten acht und im Placeboarm 162 Probanden. Dies entspricht einer Wirksamkeit von 95 %. Nebenwirkungen waren Schmerzen und Schwellung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Myalgie und Schüttelfrost, Arthralgie sowie Fieber. Das Sicherheitsprofil

von 545 Probanden, die trotz Seropositivität für SARS-CoV-2 den Impfstoff erhielten, war ähnlich wie in der Allgemeinbevölkerung.

Zugelassen ab 12 Jahren

Der Impfstoff erhielt Ende Mai dieses Jahres eine Zulassungserweiterung für alle Personen ab zwölf Jahren auf Grundlage der Daten einer multizentrischen, randomisierten und placebokontrollierten Phase-III-Studie mit 2.260 Teilnehmern im Alter von 12 bis 15 Jahren. Die Ergebnisse zeigten eine 100%ige Impfstoffwirksamkeit in Teilnehmern mit oder ohne vorausgegangene SARS-CoV-2-Infektion sowie robuste Antikörperantworten. Zudem gibt es Hinweise dafür, dass die Impfung die Ansteckungsgefahr mit SARS-CoV-2 mindert

Dr. Thomas Meißner

Quelle: Nach Informationen von BioNTech und Pfizer