

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Reslizumab (CINQAERO®)

TEVA GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.01.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	28
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	28
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	28
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	29
2.4 Referenzliste für Modul 2	29

Tabellenverzeichnis**Seite**

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Andere Medikamente in dem Anwendungsgebiet Asthma	8
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	28
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat (cyclic adenosine monophosphate)
COPD	Chronisch-Obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)
CS	Kortikosteroide (corticosteroids)
DDD	definierte Tagesdosis (defined daily dose)
Fc	kristallisierbares Fragment (fragment crystallisable)
FcεRI	hochaffiner IgE-Rezeptor
FEV ₁	forcierte Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Volume in 1 second)
ICS	inhalative Kortikosteroide (inhaled corticosteroids)
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
LABA	langwirksames Beta ₂ -Sympathomimetikum (long-acting beta ₂ -agonist)
LT	Leukotrien
M-Rezeptor	Muskarinrezeptor
NNR	Nebennierenrinde
PZN	Pharmazentralnummer
SO ₂	Schwefeldioxid
T _H -Zelle	T-Helferzelle
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor-alpha
WHOCC	Kollaborationszentrum der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation Collaborating Centre)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Reslizumab
Handelsname:	CINQAERO®
ATC-Code:	R03DX08

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11692254	EU/1/16/1125/001	10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	1 Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat (entsprechend 100 mg Reslizumab)

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

CINQAERO® (Reslizumab) ist zugelassen als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist. Reslizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (IgG4κ), der gegen das humane Interleukin-5 (IL-5) gerichtet ist. Das Ziel der Therapie ist eine Verbesserung der Asthmakontrolle, indem die Eosinophilen-vermittelte Entzündung reduziert wird.

Asthma ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Atemwege, der eine Fehlregulierung des Immunsystems zugrunde liegt. [1; 2] Studien mit schwerem Asthma haben gezeigt, dass mehr als die Hälfte der Patienten persistente eosinophile Entzündungen der Atemwege trotz Kortikosteroid-Therapie aufweisen. [3]

Die Eosinophilen-vermittelte Entzündung der Atemwege spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese von Asthma. [4] Wichtige pathophysiologische Merkmale von eosinophilem Asthma sind die epitheliale Dysfunktion und die pathologischen Umbauprozesse (Remodeling). [2; 5; 6] Das *Remodeling* ist mit chronischen Veränderungen der Lungenmorphologie und -funktion verbunden. Mit zunehmenden chronischen Veränderungen wird die Auslösung der akuten Bronchokonstriktion (Asthmaanfall) erleichtert. [2]

Der Grad der Krankheitsschwere korreliert bei Patienten mit Asthma mit erhöhtem Eosinophilenwerten mit der Anzahl der Eosinophilen im Sputum und im Blut; ein steigendes Niveau geht entsprechend mit einer Asthmaverschlechterung einher. [7] Eosinophile spielen als Entscheidungsmarker für die Wahl einer geeigneten Therapie eine Rolle und ermöglichen darüber hinaus ein Vorhersagen über das Ansprechen der Behandlung. [8]

Reslizumab bindet mit hoher Spezifität und pikomolarer Affinität an menschliches IL-5, das als wichtigstes Zytokin für das Wachstum, Überleben sowie die Differenzierung, Rekrutierung und Aktivierung von Eosinophilen gilt und u.a. von T-Helferzellen (T_H-Zellen) produziert wird. [11; 12] Durch die Bindung an IL-5 werden die IL-5-Signaltransduktion gehemmt sowie die Aktivität und das Überleben der Eosinophilen reduziert. [9] Unter der Therapie mit Reslizumab können nachweislich niedrigere Niveaus von Eosinophilen im Blut

und im Sputum festgestellt werden [7; 10], womit ein geringeres Exazerbationsrisiko einhergeht. [11] Folglich kann die Häufigkeit der Exazerbationen reduziert und die Zeit bis zur nächsten Exazerbation verzögert werden. Die Blockade von IL-5 stellt somit einen biologisch plausiblen Therapieansatz dar.

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Therapie von Asthma umfasst die Bedarfs-, die Langzeit- und die Notfalltherapie. Reslizumab ist indiziert als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist. Somit zählt Reslizumab zu den Langzeittherapeutika.

Die Langzeittherapie bei persistierendem Asthma zielt auf Symptomlinderung, Vermeidung von Asthmaanfällen und Verbesserung der Lungenfunktion bei möglichst geringen Nebenwirkungen ab.[12] Zu den Langzeittherapeutika bei Asthma zählen die systemischen und die inhalativen Kortikosteroide (systemische CS und ICS), die langwirksamen Beta₂-Sympathomimetika (LABA), die inhalativen Anticholinergika, die Xanthine sowie die monoklonalen Antikörper. [12]

Die Hauptwirkung der LABA ist die Bronchodilatation. Im Vergleich zu Reslizumab werden hierbei die entzündlichen Komponenten nicht reduziert. Wie bei den LABAs führen inhalative Anticholinergika zur Relaxation der Bronchialmuskulatur. Ihre Wirkung entfaltet sich durch die Blockade der muskarinergen Acetylcholinrezeptoren. Sie sind ebenfalls nicht gegen die entzündlichen Komponenten gerichtet. [2]

Demgegenüber richten sich Kortikosteroide vornehmlich gegen die T_H2-/Eosinophilenvermittelte Entzündung. Sie besitzen ausgeprägte antiinflammatorische Eigenschaften. [2]

Theophyllin (einziger Vertreter der Xanthine) besitzt sowohl bronchodilatatorische als auch antiinflammatorische Eigenschaften. Seine bronchodilatatorische Wirkung entfaltet sich durch die Hemmung verschiedener Phosphodiesterasen. Seine Wirkung als Adenosin-Rezeptor-Antagonist erklärt die antiinflammatorischen Eigenschaften. [2]

Der monoklonale Antikörper Omalizumab ist zur Behandlung von allergischem Asthma zugelassen. Er bindet freies IgE und unterbricht damit das Auslösen der allergischen Kaskade. [2; 13]

Das einzige derzeit zugelassene Arzneimittel zur Therapie des schweren Asthmas mit erhöhten Eosinophilenwerten, das einen ähnlichen Wirkmechanismus aufweist wie Reslizumab, ist Mepolizumab. Bei beiden Wirkstoffen handelt es sich um Antikörper, die sich jedoch in ihrem Aufbau (schwere Kette) unterscheiden und daher unterschiedlich Subklassen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

zugeordnet werden: so handelt es sich bei Reslizumab um einen IgG4 κ -Antikörper und bei Mepolizumab um einen IgG1 κ -Antikörper. Dadurch ergeben sich Unterschiede in der Fc-Aktivität (kristallisierbares Fragment), die jedoch noch nicht vollständig aufgeklärt sind. [14]

Im Folgenden wird auf die einzelnen Wirkmechanismen der vorhandenen Therapien in dem Anwendungsgebiet Asthma eingegangen.

Tabelle 2-3: Andere Medikamente in dem Anwendungsgebiet Asthma

Wirkstoff (Handelsname)	Anwendungsgebiet
Systemische Kortikosteroide (systemische CS)	
Prednisolon (Decortin H [®])	„Asthma bronchiale; gleichzeitig empfiehlt sich die Verabreichung von Bronchodilatoren.“
Prednison (Decortin [®])	„Asthma bronchiale; gleichzeitig empfiehlt sich die Verabreichung von Bronchodilatoren.“
Methylprednisolon (Urbason [®])	„Asthma bronchiale; gleichzeitig empfiehlt sich die Verabreichung von Bronchodilatoren.“
Triamcinolon (Volon [®])	„Zur Langzeitbehandlung von schwerem, chronischem Asthma (Stufe 4) und zur Behandlung von Exazerbationen bei Erwachsenen und Kindern.“
Cloprednol (Syntestan [®])	„Zur Dauertherapie des schweren persistierenden Asthma bronchiale (Stufe 4 des Stufenschemas) sowie zur intermittierenden Therapie der akuten Asthma-Exazerbation. <i>Hinweis:</i> Die Dauertherapie des schweren persistierenden Asthma bronchiale sollte in Kombination mit anderen Medikamenten wie z. B. inhalativen Glukokortikosteroiden, langwirksamen Beta2-Sympathomimetika und Theophyllin durchgeführt werden. Im akuten Anfall sollten kurzwirksame Beta2-Sympathomimetika angewendet werden.“
Inhalative Kortikosteroide (ICS)	
Beclometason (Sanasthmax [®])	„Zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z. B. bei Asthma bronchiale.“

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	Anwendungsgebiet
	<p><i>Hinweis:</i></p> <p><i>Sanasthmax[®] ist nicht zur Behandlung von plötzlich auftretenden Atemnotanfällen (akuter Asthmaanfall oder Status asthmaticus) geeignet.“</i></p>
Fluticason (Flutide [®] forte)	<p><i>„Dauerbehandlung eines persistierenden Asthma bronchiale aller Schweregrade.</i></p> <p><i>Hinweis:</i></p> <p><i>Flutide[®] forte ist nicht zur Akutbehandlung eines Asthmaanfalles geeignet.“</i></p>
Mometason (Asmanex [®] Twisthaler [®])	<p><i>„Asmanex[®] Twisthaler[®] wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur regelmäßigen Behandlung, um anhaltendes Asthma bronchiale zu kontrollieren.“</i></p>
Ciclesonid (Alvesco [®])	<p><i>„Alvesco[®] wird zur Behandlung von persistierendem Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) angewendet.“</i></p>
Budesonid (Pulmicort [®] Turbohaler [®] 400 µg)	<p><i>„Zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z. B. bei Asthma bronchiale, in den Fällen, wo Treibmittel- oder Pulverinhalatoren nicht anwendbar sind, z. B. bei Säuglingen und Kleinkindern.</i></p> <p><i>Hinweis:</i></p> <p><i>Pulmicort[®] Turbohaler[®] 400 µg ist zur Behandlung von plötzlich auftretenden Atemnotanfällen (akuter Asthmaanfall oder Status asthmaticus) nicht geeignet.“</i></p>

Wirkstoff (Handelsname)	Anwendungsgebiet
Langwirksame Beta2-Sympathomimetika (LABA)	
Formoterol (Oxis [®] Turbohaler [®])	<p>„Oxis[®] Turbohaler[®] ist angezeigt bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 6 Jahren und älter als Add-on-(Zusatz-)Therapie zur Erhaltungstherapie mit ICS, zur Erleichterung bronchialobstruktiver Symptome und zur Vorbeugung von Anstrengungsasthma bei Patienten mit Asthma, bei denen eine adäquate Behandlung mit Kortikosteroiden allein nicht ausreichend ist.“</p>
Salmeterol (Serevent [®])	<p>„Zur Langzeitbehandlung von Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z. B. Asthma bronchiale (anfallsweise auftretende Atemnot durch Atemwegsverkrampfung, insbesondere nächtliches Asthma), chronische Bronchitis und Blählunge (Lungenemphysem).</p> <p>Gleichzeitig soll beim Asthma bronchiale eine regelmäßige Therapie mit entzündungshemmenden Arzneimitteln (ICS und/oder CS) sichergestellt werden, da Serevent[®] kein Ersatz hierfür ist. Diese Behandlung mit Kortikoiden ist regelmäßig weiterzuführen.</p> <p>Hinweis:</p> <p>Serevent[®] soll nicht für die Akutbehandlung eines Asthmaanfalls eingesetzt werden.“</p>
Bambuterol (Bambec [®])	<p>„Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen, die mit einer Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur einhergehen (obstruktive Atemwegserkrankungen).</p> <p>Hinweis:</p> <p>Bambec[®] ist nur für Patienten, die nicht symptomorientiert mit inhalativen Beta₂-Sympathomimetika behandelt werden können, geeignet. Bei Patienten mit Asthma bronchiale sollte eine Behandlung mit Bambuterol in Ergänzung zu einer</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	Anwendungsgebiet
	<i>entzündungshemmenden Dauertherapie mit Glukokortikoiden oder anderen entzündungshemmend wirkenden Substanzen erfolgen.“</i>
Clenbuterol (Spiropent®)	<p><i>„Symptomatische Behandlung chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen mit reversibler Atemwegsverengung, wie z. B. Asthma bronchiale.</i></p> <p><i>Hinweis:</i></p> <p><i>Spiropent® ist nicht zur symptomorientierten Behandlung des akuten Asthmaanfalls geeignet. Eine Behandlung mit Spiropent® sollte in Ergänzung zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie mit Kortikoiden oder anderen entzündungshemmend wirkenden Substanzen erfolgen.“</i></p>
Kombinationen	
Fluticason + Formoterol (Flutiform®)	<p><i>„Die Fixkombination aus Fluticason-17-propionat und Formoterolfumarat-Dihydrat (flutiform) wird angewendet zur regelmäßigen Behandlung von Asthma bronchiale in Fällen, in denen ein Kombinationspräparat (ein inhalatives Kortikosteroid und ein langwirksamer Beta-2-Agonist) angezeigt ist:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>• Bei Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und bedarfsweise angewendeten, kurzwirksamen inhalativen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind.</i> <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>• Bei Patienten, die bereits mit einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten adäquat eingestellt sind.“</i>
Vilanterol + Fluticason (Relvar® Ellipta®)	<p><i>„Relvar® Ellipta® ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, bei denen ein Kombinationspräparat (langwirksamer Beta2-Agonist und ICS) angezeigt ist:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>• Patienten, die mit ICS und einer Bedarfsmedikation</i>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	Anwendungsgebiet
	<i>mit inhalativen kurzwirksamen Beta₂-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind.“</i>
Fluticason + Salmeterol (Viani [®] Diskus [®])	<p><i>„Viani[®] Diskus[®] ist indiziert für die regelmäßige Behandlung von Asthma bronchiale, bei der die Anwendung von langwirksamem Beta₂-Agonisten und inhalativem Kortikoid in Kombination angezeigt ist:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>• bei Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden und kurzwirksamen Beta₂-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind</i> <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>• bei Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden und langwirksamen Beta₂-Agonisten ausreichend eingestellt sind.“</i>
Formoterol + Beclometason (Foster [®])	<p><i>„Foster[®] ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines Kombinationspräparats (von inhalativem Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta₂-Agonisten) bei:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>• Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und inhalativen schnellwirksamen Beta₂-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind,</i> <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>• Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta₂-Agonisten in Kombination bereits ausreichend eingestellt sind.</i> <p><i>Foster wird bei Erwachsenen angewendet.“</i></p>

Wirkstoff (Handelsname)	Anwendungsgebiet
Formoterol + Budesonid (Symbicort® Turbohaler®)	<p>„Symbicort® Turbohaler® ist angezeigt bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren für die regelmäßige Behandlung des Asthmas, bei der die Anwendung eines inhalativen Kortikosteroids und eines lang wirksamen Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten in Kombination angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und kurz wirksamen Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die bereits mit inhalativen Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten in Kombination ausreichend eingestellt sind.“
Clenbuterol + Ambroxol (Spasmo-Mucosovan®)	<p>„Akute und chronische Atemwegserkrankungen, die mit spastischen Verengungen, veränderter Sekretbildung und gestörtem Sekrettransport einhergehen, insbesondere spastische Bronchitiden, Emphysebronchitiden und Asthma bronchiale.</p> <p><i>Hinweis</i></p> <p>Spasmo-Mucosolvan Saft ist nicht zur symptomorientierten Behandlung des akuten Asthmaanfalls geeignet. Sofern eine Dauerbehandlung eines Asthma bronchiale mit Spasmo-Mucosolvan Saft erforderlich ist, soll stets eine begleitende antiinflammatorische Therapie (z. B. mit Kortikoiden) erfolgen.“</p>
Inhalative Anticholinergika	
Tiotropium (Spiriva® Respimat®)	<p>„Spiriva® Respimat® ist indiziert als ein zusätzlicher, dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator bei erwachsenen Asthma-Patienten, die als Dauertherapie eine Kombination aus ICS (≥ 800 µg Budesonid/Tag oder Äquivalent) und lang wirksamen Beta₂-Agonisten erhalten, und die im Vorjahr mindestens eine schwere Exazerbation erfahren haben.“</p>

Wirkstoff (Handelsname)	Anwendungsgebiet
Xanthine	
Theophyllin (Euphyllong®)	<p><i>„Behandlung und Verhütung von Atemnotzuständen aufgrund von Verengung der Atemwege (Bronchokonstriktion) bei Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale oder mit mittel- bis schwergradiger obstruktiver Atemwegserkrankung (z. B. chronische Bronchitis und Lungenemphysem).</i></p> <p><i>Hinweis:</i></p> <p><i>Es wird empfohlen, die Dauertherapie dieser Erkrankungen mit Theophyllin in Kombination mit anderen, die Bronchien erweiternden und entzündungshemmenden Arzneimitteln, wie z. B. langwirksamen Beta-Sympathomimetika und Glukokortikoiden, durchzuführen.</i></p> <p><i>Arzneimittel mit verzögerter Theophyllin-Freisetzung sind nicht zur Akutbehandlung des Status asthmaticus oder der akuten Bronchospastik bestimmt.“</i></p>
Monoklonale Antikörper	
Omalizumab (Xolair®)	<p><i>„Allergisches Asthma</i></p> <p><i>Xolair® wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (6 bis < 12 Jahre) mit allergischem Asthma. Die Behandlung mit Xolair® sollte nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-vermittelten Asthma ausgegangen werden kann.</i></p> <p><i>Xolair® wird als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei erwachsenen und jugendlichen (ab 12 Jahren) Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma angewendet, die einen positiven Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und sowohl eine reduzierte Lungenfunktion ($FEV_1 < 80\%$) haben als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten ICS und einem lang wirkenden inhalativen Beta₂-Agonisten mehrfach</i></p>

Wirkstoff (Handelsname)	Anwendungsgebiet
	<i>dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen hatten.“</i>
Mepolizumab (Nucala®)	<i>„Nucala® ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten.“</i>

Quelle: [13; 15-38]

Systemische Kortikosteroide

Methylprednisolon, Prednisolon und Prednison sind nicht-fluorierte Glukokortikoide zur systemischen Therapie. Sie beeinflussen dosisabhängig den Stoffwechsel fast aller Gewebe. Im physiologischen Bereich ist diese Wirkung lebensnotwendig zur Aufrechterhaltung der Homöostase des Organismus in Ruhe und unter Belastung sowie zur Regulation von Aktivitäten des Immunsystems. [16-18]

In höheren als den zur Substitution erforderlichen Dosen wirken Methylprednisolon, Prednisolon und Prednison rasch antiphlogistisch (antiexsudativ und antiproliferativ) und verzögert immunsuppressiv. Sie hemmen hierbei die Chemotaxis und Aktivität von Zellen des Immunsystems sowie die Freisetzung und Wirkung von Mediatoren der Entzündungs- und Immunreaktionen, z. B. von lysosomalen Enzymen, Prostaglandinen und Leukotrienen (LT). Bei Bronchialobstruktion wird die Wirkung bronchialerweiternder Betamimetika verstärkt (permissiver Effekt). [16-18]

Eine länger dauernde Therapie mit hohen Dosen führt zur Involution des Immunsystems und der Nebennierenrinde (NNR). [16-18] Die Langzeittherapie mit systemischen Glukokortikoiden soll wegen der Gefahr schwerer Nebenwirkungen daher nur dann empfohlen werden, wenn die Asthmakontrolle trotz des kombinierten Einsatzes der verschiedenen Therapieoptionen unzureichend ist. [12]

Prednisolon (Decortin H®)/Prednison (Decortin®)

Der bei Hydrokortison deutlich vorhandene und beim Prednisolon noch nachweisbare mineralotrope Effekt kann eine Überwachung der Serumelektrolyte erfordern. Die Wirkung von Prednisolon/Prednison bei Atemwegsobstruktion beruht im Wesentlichen auf der Hemmung entzündlicher Prozesse, Unterdrückung oder Verhinderung eines Schleimhautödems, Hemmung der Bronchialkonstriktion, Hemmung bzw. Einschränkung der Schleimproduktion sowie Herabsetzung der Schleimviskosität. Diesen Wirkungen liegen folgende Mechanismen zugrunde: Gefäßabdichtung und Membranstabilisierung, Normalisierung von durch Dauergebrauch verminderter Ansprechbarkeit der Bronchialmuskulatur auf Beta2-Sympathomimetika, Dämpfung der Typ-I-Reaktion ab der 2. Therapiewoche. [17; 18]

Methylprednisolon (Urbason®)

Der, bei Hydrokortison deutlich vorhandene und beim Prednisolon noch nachweisbare, mineralotrope Effekt besteht bei Methylprednisolon praktisch nicht mehr, so dass die Serumelektrolyte auch unter hohen Dosen von Urbason®-Tabletten nahezu konstant und im Normbereich bleiben. [16]

Die Wirkung von Methylprednisolon bei Atemwegsobstruktion beruht im Wesentlichen auf der Hemmung entzündlicher Prozesse, Unterdrückung oder Verhinderung eines Schleimhautödems, Hemmung der Bronchialkonstriktion, Hemmung bzw. Einschränkung der Schleimproduktion sowie Herabsetzung der Schleimviskosität. [16]

Diesen Wirkungen liegen folgende Mechanismen zugrunde: Gefäßabdichtung und Membranstabilisierung, Normalisierung von durch Dauergebrauch verminderter Ansprechbarkeit der Bronchialmuskulatur auf Beta₂-Sympathikomimetika, Dämpfung der Typ-I-Reaktion ab der 2. Therapiewoche. [16]

Triamcinolon (Volon®)

Triamcinolon ist ein synthetisches Glukokortikoid mit ausgeprägten antiallergischen, antiphlogistischen und membranstabilisierenden Eigenschaften sowie Wirkungen auf den Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fett-Stoffwechsel. [19]

Triamcinolon besitzt eine geringere mineralokortikoide Aktivität als Prednisolon. [19]

Glukokortikoide entfalten ihre biologische Wirkung durch Aktivierung der Transkription von Kortikoid-sensitiven Genen. Die entzündungshemmenden, immunsuppressiven und antiproliferativen Effekte werden u. a. durch verringerte Bildung, Freisetzung und Aktivität von Entzündungsmediatoren und durch Inhibierung der spezifischen Funktionen und der Migration von Entzündungszellen hervorgerufen. Zusätzlich wird die Wirkung sensibilisierter T-Lymphozyten und Makrophagen auf Targetzellen durch Kortikosteroide möglicherweise verhindert. [19]

Bei einer notwendigen Kortikoid-Langzeitmedikation muss die mögliche Induktion einer transienten NNR-Insuffizienz berücksichtigt werden. Die Suppressierbarkeit der Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse hängt u. a. auch von individuellen Faktoren ab. [19]

Cloprednol (Syntestan®)

Cloprednol ist ein systemisch wirkendes, chloriertes Glukokortikoid mit antiallergischen, antiphlogistischen und immunsuppressiven Eigenschaften. Daneben kommen die Glukokortikoid-typischen Stoffwechseleffekte wie Glukoneogenese, Hyperglykämie und Eiweißkatabolie zum Tragen. Bei Asthma bronchiale unterdrückt Cloprednol das entzündliche Ödem der Bronchialschleimhaut, hemmt die Bronchokonstriktion, reduziert die bronchiale Schleimproduktion und dämpft die bronchiale Hyperreagibilität. Die Wirkung bronchialerweiternder Beta-Sympathomimetika wird verstärkt (permissiver Effekt). [20]

Die immunhemmende Wirkung beruht vermutlich in erster Linie auf einem antiproliferativen Effekt auf den zellulären Teil des Immunsystems. [20]

Beim Menschen ergaben Untersuchungen zum Eosinopenie-induzierenden Effekt, dass Cloprednol die zweifache Potenz im Vergleich zu Prednisolon besitzt. [20]

Cloprednol besitzt eine etwa achtfach stärkere glukokortikoide Wirkung als das körpereigene Cortisol. Im Vergleich zu Cortisol besitzt Cloprednol jedoch keine relevante mineralokortikoide Wirkung. [20]

Wie alle Glukokortikoide diffundiert Cloprednol durch Zellmembranen und bindet an ein zytoplasmatisches Rezeptorprotein. Über den Hormon-Rezeptor-Komplex wird die Biosynthese von spezifischen Mediatorproteinen induziert, welche die Glukokortikoid-typischen Wirkungen vermitteln. Dies hat zur Folge, dass die vollständige Wirkung erst mit einigen Stunden Verzögerung eintritt. Die Wirkung einer Einzeldosis kann länger als einen Tag anhalten (mittellange Wirkdauer). [20]

Inhalative Kortikosteroide

Die ICS sind Mittel der ersten Wahl für die Asthmalangzeittherapie und gelten als Goldstandard der Asthmatherapie. [2; 12] Die Indikation und Dosierung der ICS orientieren sich am klinischen Befund (Kontrollgrad der Erkrankung bzw. Kriterien der Kontrolle). [12]

Beclometason (Sanasthmax®)

Beclometason-17,21-dipropionat ist ein synthetisches Glukokortikoid. Nach oraler Inhalation hat es einen lokalen entzündungshemmenden Effekt auf die Bronchialschleimhaut. Klinisch macht sich dieser Effekt zum Beispiel durch eine Reduktion krankheitsbezogener Symptome, bspw. Atemnot, bemerkbar. Die Hyperreagibilität des Bronchialsystems auf exogene Reize wird reduziert. [21]

Fluticason (Flutide® forte)

Fluticasonpropionat entwickelt bei inhalativer Anwendung in der empfohlenen Dosierung eine ausgeprägte antientzündliche Wirkung in der Lunge und infolgedessen kommt es zu einer Abnahme der Asthmasymptome und Exazerbationen. [36]

Die bei der systemischen Applikation von Glukokortikoiden möglichen Nebenwirkungen treten bei einer inhalativen Anwendung von Fluticasonpropionat vergleichsweise in sehr viel geringerer Ausprägung und nur bei wenigen Patienten auf. Die täglich gebildete Menge an NNR-Hormonen liegt auch bei chronischer Inhalationstherapie mit Fluticasonpropionat bei den meisten Patienten im Normalbereich. [36]

Mometason (Asmanex® Twisthaler®)

Mometasonfuroat ist ein Kortikosteroid zur topischen Applikation mit lokal entzündungshemmenden Eigenschaften. [22]

Es ist wahrscheinlich, dass der Wirkmechanismus von Mometasonfuroat größtenteils auf der Fähigkeit beruht, die Freisetzung von Mediatoren der Entzündungskaskade zu hemmen. Mometasonfuroat führt *in vitro* zu einer Hemmung der Freisetzung von LT aus Leukozyten von Allergikern. In der Zellkultur zeigte Mometasonfuroat eine hohe Wirksamkeit hinsichtlich der Hemmung der Synthese und der Freisetzung von IL-1, IL-5, IL-6 und TNF-alpha. Es ist ein wirksamer Inhibitor der Produktion von LT und darüber hinaus von T_H2-Zytokinen und der Produktion von IL-4 sowie IL-5 durch humane CD4-T-Zellen. [22]

Ciclesonid (Alvesco®)

Ciclesonid weist eine geringe Bindungsaffinität zu Glukokortikoidrezeptoren auf. Nach peroraler Inhalation erfolgt in den Lungen eine enzymatische Umwandlung von Ciclesonid zu seinem Hauptmetaboliten (C21-desmethylpropionyl-ciclesonid), der eine ausgeprägte entzündungshemmende Wirkung besitzt und daher als der aktive Metabolit betrachtet wird. [23]

Budesonid (Pulmicort® Turbohaler® 400 µg)

Budesonid ist ein Glukokortikoid mit hoher lokaler Kortikoidwirkung und eine antientzündliche, antiallergische, antiexsudativen und antiödematösen Aktivität. Durch diese Eigenschaften werden folgende Wirkungen im Bronchialbereich erreicht: Hemmung der Bildung, Speicherung und Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen, Basophilen und Makrophagen; Dämpfung der Hyperreagibilität des Bronchialsystems auf exogene Reize; Verminderung der cholinergen Reize und dadurch Abnahme der Sekretproduktion; Abdichtung der epithelialen und endothelialen Membranen; Abnahme der entzündlichen Erscheinungen (Ödem, zelluläre Infiltration) und Steigerung des Effektes der Beta₂-Sympathomimetika (permissiver Effekt). [24]

Als spezifischer Wirkmechanismus von Budesonid wird die Induktion spezifischer Proteine, wie z. B. Makrocortin, diskutiert. Die Synthese dieser für die spezifische Wirkung der Steroide wichtigen Proteine benötigt eine gewisse Zeit und erklärt, warum der volle therapeutische Effekt von Budesonid nicht sofort eintritt. [24]

Makrocortin greift durch Hemmung der Phospholipase A2 in den Arachidonsäurestoffwechsel ein und verhindert so die Bildung entzündungsauslösender Mediatoren, wie z. B. Leukotriene. [24]

Langwirksame Beta₂-Sympathomimetika

Die Verabreichung von LABAs erfolgt immer in Kombination mit Glukokortikosteroiden, da bedingt durch ihre Wirkung das Voranschreiten der Entzündung verschleiert wird. [2]

Formoterol (Oxis[®] Turbohaler[®])

Formoterol ist ein selektiver Beta₂-Adrenozeptor-Agonist, der eine Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur hervorruft. Formoterol hat daher bei Patienten mit reversibler Atemwegsobstruktion eine bronchodilatatorische Wirkung. Diese setzt rasch innerhalb von 1 – 3 Minuten nach Inhalation ein und hat nach Gabe einer einzelnen Dosis eine durchschnittliche Wirkdauer von 12 Stunden. [25]

Salmeterol (Serevent[®])

Salmeterol ist ein weitgehend selektives Beta₂-Sympathomimetikum mit langer Wirkungsdauer. [26]

Salmeterol bewirkt bei reversibler Atemwegsobstruktion eine ca. 12 Stunden anhaltende Bronchodilatation. Die bronchodilatatorische Wirkung setzt im Allgemeinen ca. 10 bis 20 Minuten nach Inhalation ein. Die maximale Wirksamkeit wird normalerweise nach 2 Stunden erreicht. [26]

Nach regelmäßiger Anwendung zeigt sich erfahrungsgemäß eine Verbesserung der Lungenfunktion. [26]

In vitro-Tests haben gezeigt, dass die Freisetzung von Mediatoren, wie z. B. Histamin, Leukotriene und Prostaglandin D₂, aus menschlichem Lungengewebe durch Salmeterol über einen längeren Zeitraum gehemmt wird. [26]

Beim Menschen inhibiert Salmeterol die Früh- und Spätreaktion nach Inhalation von Allergenen und bewirkt eine deutliche Reduktion der bronchialen Hyperreaktivität. [26]

Nach inhalativ verabreichten Einzeldosen von 0,4 mg Salmeterol und mehr wurde eine Abnahme des Plasmakaliums festgestellt. [26]

Bambuterol (Bambec[®])

Das 3,5-Dihydroxyphenyl-Derivat Bambuterol (Prodrug) ist ein Carbamat des Terbutalin. Das nach Resorption durch Hydrolyse und Oxidation frei werdende Terbutalin ist ein Beta₂-Sympathomimetikum mit hoher Beta₂-Selektivität; eine Stimulation der Beta₁-Rezeptoren kommt erst bei höheren Dosen zum Ausdruck. [27]

Der wirksame Metabolit Terbutalin verursacht eine Erschlaffung der glatten Muskulatur in den Bronchien und Blutgefäßen. In höheren Dosen kommt es zu einer Relaxation der Uterusmuskulatur. Terbutalin hemmt auch die Freisetzung von Mediatoren aus den Mastzellen. [27]

Ferner ist eine Steigerung der mukoziliären Clearance im Bronchialsystem nachweisbar. [27]

Die bronchodilatatorische Wirkung wird über eine Aktivierung der Adenylatzyklase vermittelt, wobei es zu einer Anreicherung von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) kommt, welches seinerseits die kontraktile Elemente der glatten Muskulatur hemmt. [27]

Pharmakologische Effekte auf den Stoffwechsel von Lipiden und Zucker (Lipolyse, Glykogenolyse und Hyperglykämie) sowie relative Hypokaliämie durch Erhöhung der Kalium-Aufnahme in die Skelettmuskulatur kommen erst bei Gabe höherer Dosen zur Geltung. [27]

Die Gabe von selektiven Beta₂-Sympathomimetika kann auch zu kardiovaskulären Effekten durch Stimulation der Beta₂-Rezeptoren in den peripheren Arterien und dem Herzen führen. Ein eventueller Anstieg der Herzfrequenz resultiert daher in erster Linie aus einer Reflextachykardie aufgrund des Abfalls des Widerstandes in den peripheren Arterien und eines direkten chronotropen Effekts. Erst in höheren Dosen kann eine Stimulation von Beta₁-Rezeptoren am Herzen hinzukommen, denn die Beta₂-Selektivität ist nicht absolut. [27]

Die Abnahme des Atemwegwiderstandes bei Asthma tritt bei einmaliger oraler Anwendung nach ca. 20 – 30 Minuten ein und bleibt über 24 Stunden bestehen. Der bronchodilatatorische Effekt korreliert mit der Serumkonzentration des wirksamen Metaboliten Terbutalin. Die bei vergleichbarer Wirksamkeit erforderlichen Serumkonzentrationen liegen aber aufgrund der hohen Lungenaffinität von Bambuterol vergleichsweise niedriger als bei direkter Gabe von Terbutalin. [27]

Clenbuterol (Spiropent®)

Clenbuterol ist ein direkt wirkendes Sympathomimetikum mit überwiegender Beta₂-Selektivität. [28]

Clenbuterol verursacht eine Erschlaffung der glatten Muskulatur in den Bronchien und Blutgefäßen sowie die Relaxation der Uterusmuskulatur durch Stimulation der Beta₂-Rezeptoren. Diese Wirkungen werden über eine Aktivierung der Adenylatcyclase vermittelt, wobei es zu einer Anreicherung von cAMP kommt, welches seinerseits die kontraktile Elemente der glatten Muskulatur hemmt. [28]

Clenbuterol wirkt antiallergisch durch die Hemmung der Freisetzung von Mediatoren aus den Mastzellen. Ferner ist eine Steigerung der mukoziliären Clearance im Bronchialsystem nachweisbar. [28]

Die Beta₂-sympathomimetische Wirkung von Clenbuterol ist relativ stark bronchoselektiv. Seine Wirkungen auf das Herz wie ein Anstieg der Herzfrequenz oder eine Steigerung der Kontraktilität (positiv inotroper und chronotroper Effekt) sind durch indirekte Folgen der vaskulären Wirkungen zu erklären. [28]

In präklinischen Untersuchungen mit hohen Dosierungen ist für Clenbuterol, wie für andere Beta₂-Sympathomimetika auch, eine Hypertrophie der quer gestreiften Muskulatur beschrieben worden. Der Wirkungsmechanismus für diesen Effekt ist noch nicht geklärt. Eine über die Beta-Rezeptoren der Myozyten vermittelte Reduktion des Proteinabbaus wird diskutiert. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist unklar. [28]

Kombinationen

Kortikosteroide steigern die Expression und die Empfindlichkeit der Beta₂-Rezeptoren. Als Folge kommt es zu einer Wirkungssteigerung der Beta₂-Sympathomimetika und zu einer Abschwächung der Toleranzentwicklung. [2]

Fluticason + Formoterol (Flutiform[®])

Flutiform[®] enthält sowohl Fluticasonpropionat als auch Formoterolfumarat. Die Arzneimittel repräsentieren zwei Arzneimittelklassen (ein synthetisches Kortikosteroid und einen selektiven, langwirksamen Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten) und wie auch bei anderen Kombinationen aus inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta₂-Agonisten wird eine additive Reduktion von Asthmaexazerbationen beobachtet. [38]

Fluticason

Fluticasonpropionat ist ein synthetisches, dreifach fluoriertes Kortikosteroid mit starker antiphlogistischer Wirkung in den Lungen nach inhalativer Anwendung. Fluticasonpropionat vermindert Symptome und Exazerbationen bei Asthma bronchiale und hat dabei weniger Nebenwirkungen als systemisch verabreichte Kortikosteroide. [38]

Formoterol

Formoterolfumarat ist ein langwirksamer selektiver Beta₂-Adrenozeptor-Agonist (Beta₂-Agonist). Inhalatives Formoterolfumarat wirkt lokal als Bronchodilatator in den Lungen. Die bronchodilatative Wirkung tritt schnell innerhalb von 1 – 3 Minuten ein und die Wirkdauer beträgt nach einer Einzeldosis mindestens 12 Stunden. [38]

Vilanterol + Fluticason (Relvar[®] Ellipta[®])

Vilanterol und Fluticason gehören zu zwei verschiedenen Arzneimittelklassen (LABA und ICS). [15]

Vilanterol

Vilanteroltrifenat ist ein selektiver langwirksamer Beta₂-Adrenozeptoragonist. Die pharmakologischen Wirkungen von Beta₂-Adrenozeptoragonisten einschließlich Vilanteroltrifenat sind zumindest teilweise auf eine Stimulation der intrazellulären Adenylatcyklase zurückzuführen, das Enzym, das die Umwandlung von Adenosintriphosphat (ATP) zu cAMP katalysiert. Erhöhte Spiegel von cAMP rufen eine Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur hervor und hemmen die Freisetzung von Mediatoren der allergischen Sofortreaktion aus den Zellen, insbesondere aus Mastzellen. Zwischen Kortikosteroiden und LABAs kommt es zu molekularen Interaktionen, wobei Steroide das Beta₂-Rezeptor-Gen aktivieren, so dass die Zahl der Rezeptoren und ihre Empfindlichkeit zunimmt, während LABAs den Glukokortikoidrezeptor für die steroidabhängige Aktivierung vorbereiten und die nukleäre Translokation in die Zellen verstärken. Diese synergistischen Interaktionen spiegeln

sich in einer verstärkten antiphlogistischen Wirkung wider. Diese wurde *in vitro* und *in vivo* in einer Reihe von Entzündungszellen nachgewiesen, die für die Pathophysiologie sowohl von Asthma als auch von Chronisch-Obstruktiver Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) relevant sind. An Atemwegsbiopsaten durchgeführte Untersuchungen zu Fluticasonfuroat und Vilanterol zeigten ebenfalls die synergistische Wirkung von Kortikosteroiden und LABAs in klinischen Dosierungen bei COPD-Patienten. [15]

Fluticason

Fluticasonfuroat ist ein synthetisches, dreifach fluoriertes Kortikosteroid mit starker antiphlogistischer Wirkung. Der genaue Mechanismus, über den Fluticasonfuroat Asthma und COPD-Symptome beeinflusst, ist nicht bekannt. Kortikosteroide haben ein breites Spektrum an Wirkungen auf viele Zelltypen (z. B. Eosinophile, Makrophagen, Lymphozyten) und Mediatoren (z. B. an Entzündungsvorgängen beteiligte Zytokine und Chemokine). [15]

Fluticason + Salmeterol (Viani[®] Diskus[®])

Während Fluticason zu den ICS zählt, ist Salmeterol ein LABA, weshalb hier verschiedene Wirkmechanismen kombiniert werden.

Fluticason

Das Kortikosteroid Fluticasonpropionat hat bei inhalativer Anwendung in den empfohlenen Dosierungen eine entzündliche Wirkung in der Lunge. Hieraus resultiert eine Abnahme der Asthmasymptome und Exazerbationen, mit weniger Nebenwirkungen als bei einer systemischen Kortikoidtherapie. [33]

Salmeterol

Salmeterol ist ein selektiver langwirksamer (12 Stunden) Beta₂-Agonist mit einer langen Seitenkette, die an die Exo-Seite des Beta₂-Rezeptors bindet. [33]

Beclometason + Formoterol (Foster[®])

Foster[®] enthält Beclometason und Formoterol. Sie haben unterschiedliche Wirkungsweisen, da es sich bei Beclometason um einen ICS und bei Formoterol um einen LABA handelt.

Beclometason

Das Kortikosteroid Beclometasondipropionat hat bei inhalativer Anwendung in den empfohlenen Dosierungen eine entzündungshemmende Wirkung in der Lunge. Hieraus resultiert eine Abnahme der Asthmasymptome und -anfälle mit weniger Nebenwirkungen als bei einer systemischen Kortikosteroidtherapie. [34]

Formoterol

Formoterol ist ein selektiver Beta₂-adrenerger Agonist, der bei Patienten mit reversibler Obstruktion der Atemwege eine Erschlaffung der glatten Bronchialmuskulatur bewirkt. Die bronchodilatatorische Wirkung setzt rasch innerhalb von 1 – 3 Minuten nach Inhalation ein und hat nach Gabe einer Einzeldosis eine durchschnittliche Wirkdauer von 12 Stunden. [34]

Formoterol + Budesonid (Symbicort[®] Turbohaler[®])

Formoterol und Budesonid gehören zu zwei verschiedenen Arzneimittelklassen (LABA und ICS).

Formoterol

Formoterol ist ein selektiver Beta₂-Adrenozeptor-Agonist, der nach Inhalation bei Patienten mit reversibler Obstruktion der Atemwege schnell und langwirkend eine Erschlaffung der glatten Bronchialmuskulatur bewirkt. Die bronchodilatatorische Wirkung ist dosisabhängig und setzt innerhalb von 1 – 3 Minuten ein. Die Wirkdauer beträgt nach Gabe einer Einzeldosis mindestens 12 Stunden. [35]

Budesonid

Budesonid ist ein Glukokortikosteroid, das bei inhalativer Anwendung eine dosisabhängige entzündungshemmende Wirkung in der Lunge hat. Hieraus resultiert eine Abnahme der Asthmasymptome und Exazerbationen. Die inhalative Anwendung von Budesonid verursacht weniger schwere Nebenwirkungen als systemische Glukokortikosteroide. Der genaue Mechanismus der entzündungshemmenden Wirkung der Glukokortikosteroide ist unbekannt. [35]

Clenbuterol + Ambroxol (Spasmo-Mucosolvan[®])

Die Wirkstoffe von Spasmo-Mucosolvan[®], Clenbuterol und Ambroxol, ergänzen sich durch ihr pharmakodynamisches Profil bei der Therapie obstruktiver Atemwegserkrankungen. Das Beta₂-Sympathomimetikum Clenbuterol löst bronchiale Spasmen und aktiviert die Zilienschlagfrequenz des Flimmerepithels. Ambroxol wirkt sekretolytisch und sekretomotorisch im Bereich des Bronchialtraktes. Beide Substanzen aktivieren so auf unterschiedliche Weise das tracheo-bronchiale Schleimtransportsystem, verbessern die Öffnung des Bronchialsystems und damit die Ventilation. [37]

Clenbuterol

Clenbuterol ist ein direkt wirkendes Sympathomimetikum mit überwiegender Beta₂-Selektivität. [37]

Clenbuterol verursacht eine Erschlaffung der glatten Muskulatur in den Bronchien und Blutgefäßen sowie eine Relaxation der Uterusmuskulatur durch Stimulation der Beta₂-

Rezeptoren. Clenbuterol wirkt antiallergisch durch die Hemmung der Freisetzung von Mediatoren aus den Mastzellen. Ferner ist eine Steigerung der mukoziliären Clearance im Bronchialsystem nachweisbar. Am elektrisch stimulierten, isolierten Meerschweinchenvorhof konnte eine konzentrationsabhängige Schlagfrequenzminderung durch Clenbuterol gezeigt werden. Diese Wirkungen werden über eine Aktivierung der Adenylatcyclase vermittelt, wobei es zu einer Anreicherung von zyklischem cAMP kommt, welches seinerseits die kontraktile Elemente der glatten Muskulatur hemmt. [37]

Die Beta₂-sympathomimetische Wirkung von Clenbuterol ist relativ stark bronchoselektiv, seine Wirkungen auf das Herz wie Anstieg der Herzfrequenz, Steigerung der Kontraktilität (positiv inotroper und chronotroper Effekt) sind durch indirekte Folgen der vaskulären Wirkungen zu erklären. [37]

Ambroxol

Ambroxol, ein substituiertes Benzylamin, ist ein Metabolit von Bromhexin. Es unterscheidet sich vom Bromhexin durch das Fehlen einer Methylgruppe und die Einführung einer Hydroxylgruppe in Para-Trans-Stellung des Cyclohexylringes. [37]

Ambroxol wirkt sekretolytisch und sekretomotorisch im Bereich des Bronchialtraktes. In präklinischen Untersuchungen steigert es den Anteil des serösen Bronchialsekretes. Durch die Verminderung der Viskosität und die Aktivierung des Flimmerepithels soll der Abtransport des Schleims gefördert werden. [37]

Ambroxol bewirkt eine Aktivierung des Surfactant-Systems durch direkten Angriff an den Pneumozyten-Typ 2 der Alveolen und den Clarazellen im Bereich der kleinen Atemwege. Es fördert die Bildung und Ausschleusung von oberflächenaktivem Material im Alveolar- und Bronchialbereich der fetalen und der adulten Lunge. Diese Effekte sind in der Zellkultur und in vivo an verschiedenen Spezies nachgewiesen. [37]

Inhalative Anticholinergika

Die inhalativen Anticholinergika werden meist als Kombinationstherapie angewendet. Sie helfen, die Dosis der Beta₂-Sympathomimetika und der Kortikosteroide zu reduzieren. Der große Vorteil der inhalativen Anticholinergika ist ein relativ überschaubares Nebenwirkungsprofil. [2]

Tiotropium ist der einzige Vertreter aus der Gruppe der inhalativen Anticholinergika, der als Langzeittherapeutikum zugelassen ist.

Tiotropium (Spiriva® Respimat®)

Tiotropium ist ein langwirksamer, spezifischer Muskarinrezeptor-Antagonist. Es weist eine ähnliche Affinität zu den Muskarinrezeptor-Subtypen M₁ bis M₅ auf. In den Atemwegen bindet Tiotropiumbromid kompetitiv und antagonistisch reversibel an den M₃-Rezeptoren der glatten Bronchialmuskulatur und antagonisiert dort die cholinerge (bronchokonstriktive)

Wirkung von Acetylcholin, was zu einer Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur führt. Die Wirkung ist dosisabhängig und hält länger als 24 Stunden an. Als N-quartäres Anticholinergikum ist Tiotropiumbromid nach inhalativer Applikation topisch (broncho-) selektiv und zeigt eine akzeptable therapeutische Breite, ehe es zu systemischen anticholinergen Wirkungen kommt. [29]

Tiotropium dissoziiert insbesondere von M₃-Rezeptoren sehr langsam. Die Dissoziation von M₂-Rezeptoren ist schneller als die von M₃-Rezeptoren, was sich in *in vitro*-Studien funktionell als kinetisch kontrollierte Rezeptorsubtypenselektivität von M₃ gegenüber M₂ zeigte. Die hohe Wirkstärke, sehr langsame Rezeptordissoziation und Bronchoselektivität aufgrund topischer, inhalativer Anwendung korreliert klinisch mit signifikanter und lang wirkender Bronchodilatation bei Patienten mit COPD und Asthma. [29]

Xanthine

Als Vertreter der Xanthine ist einzig das Methylxanthin Theophyllin in der Indikation Asthma erhältlich. Theophyllin besitzt eine sehr enge therapeutische Breite. Die Verabreichung von Theophyllin führt zu einer Dosisreduktion der ICS.

Theophyllin (Euphyllong®)

Das breite pharmakologische Wirkungsspektrum umfasst Wirkungen auf das respiratorische System und extrapulmonale Wirkungen. Der Einfluss auf das respiratorische System sind Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur und der Pulmonalgefäße, Verbesserung der mukoziliären Clearance, Hemmung der Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen und anderen Entzündungszellen, Abschwächung der provozierten Bronchokonstriktion, Abschwächung der asthmatischen Sofort- und Spätreaktion und Verstärkung der Zwerchfellkontraktion. Zu den extrapulmonalen Wirkungen zählen Minderung des Dyspnoeempfindens, Gefäßdilatation, Relaxation der glatten Muskulatur (z. B. Gallenblase, Gastrointestinaltrakt), Inhibierung der Kontraktilität des Uterus, positive Ino- und Chronotropie am Herzen, Stimulation der Skelettmuskulatur, Steigerung der Diurese und Stimulation von Sekretions- und Inkretionsorganen (z. B. vermehrte Salzsäure- Sekretion im Magen, verstärkte Freisetzung von Katecholaminen aus der Nebenniere). [30]

Die Wirkungsmechanismen von Theophyllin sind bisher noch nicht vollständig bekannt. Eine Hemmung der Phosphodiesterase mit einem intrazellulären cAMP-Anstieg spielt möglicherweise nur bei Konzentrationen eine Rolle, die am oberen Ende des therapeutisch genutzten Bereichs liegen. Andere diskutierte Mechanismen umfassen einen Antagonismus von Adenosin-Rezeptoren (Prostaglandin-Antagonismus), Hemmung der Synthese von Entzündungsmediatoren, Induktion von Apoptose sowie eine Translokation von intrazellulärem Kalzium. [30]

Monoklonale Antikörper

Monoklonale Antikörper werden bei schweren Verlaufsformen von Asthma eingesetzt. Sie richten sich gegen unterschiedliche Epitope. Zurzeit sind monoklonale Antikörper gegen IgE und IL-5 erhältlich.

Omalizumab (Xolair®)

Omalizumab ist ein rekombinanter, aus DNA abgeleiteter, humanisierter monoklonaler Antikörper. Es handelt sich um einen IgG1 κ -Antikörper mit einem humanen Grundgerüst, dessen komplementaritätsbestimmende Regionen muriner Herkunft sind und selektiv an das menschliche IgE binden. [13]

Omalizumab verhindert die Bindung von IgE an den Fc ϵ RI (hochaffiner IgE-Rezeptor) auf Basophilen und Mastzellen, wodurch die Menge an freiem IgE reduziert wird, das zum Auslösen der allergischen Kaskade verfügbar ist. Die Behandlung von atopischen Patienten mit Omalizumab führt zu einer merklichen Herabregulation der Fc ϵ RI-Rezeptordichte auf den Basophilen. [13]

Weiterhin ist die *in vitro* Histamin-Freisetzung aus Basophilen, die von Omalizumab-behandelten Patienten isoliert wurden, nach Stimulation mit einem Allergen um etwa 90 % im Vergleich zu den Werten vor der Behandlung reduziert. [13]

Mepolizumab (Nucala®)

Mepolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (IgG1 κ), der mit hoher Affinität und Spezifität an humanes IL-5 bindet. Mepolizumab hemmt die Bioaktivität von IL-5 mit einer Potenz im nanomolaren Bereich, indem es die Bindung von IL-5 an die Alpha-Kette des IL-5-Rezeptorkomplexes auf der Zelloberfläche von Eosinophilen verhindert. Dadurch wird die IL-5-Signaltransduktion gehemmt und die Produktion und das Überleben der Eosinophilen vermindert. [32]

Zusammenfassung

Der Großteil der vorhandenen Therapien bei Asthma ist gegen die T_H2-vermittelte Entzündung gerichtet. Beispiele dafür sind vor allem die Kortikosteroide. LABAs und inhalative Anticholinergika sind für die Bronchodilatation zuständig. Theophyllin hat sowohl bronchodilatatorische als auch antiinflammatorische Eigenschaften. Als monoklonale Antikörper stehen Omalizumab und Mepolizumab zur Verfügung. Omalizumab ist gegen IgE, Mepolizumab gegen IL-5 gerichtet.

Reslizumab ist ebenfalls ein monoklonaler Antikörper, der mit hoher Spezifität und pikomolarer Affinität an IL-5 bindet. Durch die Hemmung der IL-5-Signaltransduktion kommt es zu einer Reduktion der Eosinophilen im Blut und folglich zu einer Verbesserung der Asthmakontrolle.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
CINQAERO® (Reslizumab) ist zugelassen als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist. .	nein	16. August 2016	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet wurden der Fachinformation von Reslizumab entnommen [9].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen für die Beschreibung des Wirkmechanismus der Arzneimittel stammen aus den Fachinformationen (Zugriff: 01.11.2016). Der in Tabelle 2-1 angegebene ATC-Code ist der von der WHOCC zugewiesene ATC/DDD-Code. Die Pharmazentralnummer wurde von der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) vergeben. Weitere herangezogene Quellen wurden durch eine Handrecherche in der Literaturdatenbank MEDLINE identifiziert.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Ukena, Dieter, Fishman, Liat & Niebling, Wilhelm-Bernhard 2008. Asthma bronchiale – Diagnostik und Therapie im Erwachsenenalter. *Dtsch Arztebl International*, 105, 385-94.
2. Herdegen, T. 2013. Kapitel 7: Anti-Astmatika (Asthma und COPD). *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*, 3. Auflage. Thieme Verlagsgruppe.
3. Wenzel, S. E. 2005. Severe asthma in adults. *Exp Lung Res*, 31 Suppl 1, 22.
4. Cohn, L., Elias, J. A. & Chupp, G. L. 2004. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol*, 22, 789-815.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

5. Holgate, S. T. 2007. Epithelium dysfunction in asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 120, 1233-44; quiz 1245-6.
6. Jarjour, N. N., Erzurum, S. C., Bleecker, E. R., Calhoun, W. J., Castro, M., Comhair, S. A., Chung, K. F., Curran-Everett, D., Dweik, R. A., Fain, S. B., Fitzpatrick, A. M., Gaston, B. M., Israel, E., Hastie, A., Hoffman, E. A., Holguin, F., Levy, B. D., Meyers, D. A., Moore, W. C., Peters, S. P., Sorkness, R. L., Teague, W. G., Wenzel, S. E. & Busse, W. W. 2012. Severe asthma: lessons learned from the National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*, 185, 356-62.
7. Walford, H. H. & Doherty, T. A. 2014. Diagnosis and management of eosinophilic asthma: a US perspective. *J Asthma Allergy*, 7, 53-65.
8. Virchow, J. C. 2016. Diagnostic challenges of adult asthma. *Curr Opin Pulm Med*, 22, 38-45.
9. TEVA Stand: 2016. Fachinformation Reslizumab.
10. Castro, Mario, Mathur, Sameer, Hargreave, Frederick, Boulet, Louis-Philippe, Xie, Fang, Young, James, Wilkins, H Jeffrey, Henkel, Timothy & Nair, Parameswaran 2011. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 184, 1125-1132.
11. Castro, Mario, Zangrilli, James, Wechsler, Michael E, Bateman, Eric D, Brusselle, Guy G, Bardin, Philip, Murphy, Kevin, Maspero, Jorge F, O'Brien, Christopher & Korn, Stephanie 2015. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet Respiratory Medicine*, 3, 355-366.
12. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2013. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung, 2. Auflage. Version 5.
13. Novartis Stand: September 2016. Fachinformation Xolair® 150 mg Injektionslösung.
14. Amini-Vaughan, Z. J., Martinez-Moczygema, M. & Huston, D. P. 2012. Therapeutic strategies for harnessing human eosinophils in allergic inflammation, hypereosinophilic disorders, and cancer. *Curr Allergy Asthma Rep*, 12, 402-12.
15. GlaxoSmithKline Stand: Juni 2016. Fachinformation Relvar® Ellipta® 184 Mikrogramm/22 Mikrogramm - Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.
16. Sanofi-Aventis Stand: April 2016. Fachinformation Urbason® 4 mg/8 mg/16 mg/40 mg Tabletten.
17. Merck Serono Stand: Oktober 2014. Fachinformation Decortin® H Tabletten.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

18. Merck Serono Stand: Juli 2015. Fachinformation Decortin® Tabletten.
19. Dermapharm Stand: August 2015. Fachinformation Volon® 4/8/16 mg.
20. Teofarma Stand: Juni 2015. Fachinformation Syntestan® 2,5 mg.
21. Chiesi Stand: Juli 2016. Fachinformation Sanasthmax® 250 Mikrogramm Druckgasinhalation Lösung.
22. MSD SHARP & DOHME Stand: Oktober 2014. Fachinformation ASMANEX® Twisthaler®.
23. Takeda Stand: April 2016. Fachinformation Alvesco® 80 Mikrogramm und 160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung.
24. AstraZeneca GmbH Stand: Juli 2016. Fachinformation Pulmicort® Turbohaler® 400 µg.
25. AstraZeneca Stand: Juni 2016. Fachinformation Oxis® Turbohaler® 6 Mikrogramm Pulver zur Inhalation.
26. GlaxoSmithKline Stand: Februar 2015. Fachinformation Serevent® Dosier-Aerosol Serevent® Diskus®.
27. AstraZeneca Stand: Mai 2016. Fachinformation Bambec®.
28. Boehringer Ingelheim Stand: März 2014. Fachinformation Spiropent® 0,02 mg Tabletten.
29. Boehringer Ingelheim Stand: Februar 2016. Fachinformation Spiriva® Respimat®.
30. Takeda Stand: April 2016. Fachinformation Euphylong® 125 mg/200 mg/250 mg/300 mg/375 mg.
31. MSD SHARP & DOHME Stand: August 2016. Fachinformation SINGULAIR®.
32. GlaxoSmithKline Stand: February 2016. Fachinformation Nucala® 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
33. GlaxoSmithKline Stand: April 2015. Fachinformation Viani® Diskus®.
34. Chiesi Stand: September 2015. Fachinformation FOSTER® 200 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Inhalation Druckgasinhalation, Lösung.
35. AstraZeneca Stand: September 2016. Fachinformation Symbicort® Turbohaler® 320/9 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation.
36. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Stand: Juli 2016. Fachinformation Flutide® 125 µg/Flutide® forte 250 µg Dosier-Aerosol.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

37. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Stand: März 2016. Fachinformation Spasmo-Mucosolvan® Saft.
38. Mundipharma GmbH Stand: Juni 2015. Fachinformation flutiform® 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension.