

Neue Pharmaka zur Behandlung der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD)

Novel Drugs for COPD Treatment

Autor

A. Gillissen

Institut

Klinik für Lungen- und Bronchialmedizin, Klinikum Kassel

eingereicht 9.5.2014
akzeptiert 13.5.2014

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1377273>
Online-Publikation: 8.7.2014
Pneumologie 2014; 68: 594–598
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. A. Gillissen
Klinik für Lungen- und Bronchialmedizin
Klinikum Kassel,
Kassel School of Medicine
Möncheberg-Str. 41-43
34125 Kassel
adrian.gillissen@klinikum-kassel.de

Zusammenfassung



Aktuell werden viele neue langwirksame Bronchodilatoren einzeln, als Fix-Kombinationspräparate oder in Kombination mit einem inhalativen Kortikosteroid zur COPD-Behandlung in den Markt eingeführt. Die meisten Neuzulassungen sind zudem mit der Neueinführung von neuen Inhalationssystemen verbunden. Es sind auch Trippel-Fix-Kombinationen in der Entwicklung, die alle drei Wirkprinzipien, d. h. drei Substanzen, beinhalten. Die COPD-Therapie wird dadurch differenzierter und auch komplizierter. Diese Übersicht gibt einen aktuellen Einblick in den aktuellen Entwicklungsstand und wagt einen Blick in die mittelbare Zukunft.

Einleitung



Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine Volkskrankheit und gehört weltweit zu den häufigsten Erkrankungen und wird nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation bis 2020 die dritthäufigste Todesursache weltweit sein [1,2]. Wie Recherchen für das Weißbuch Lunge 2014 verdeutlichen, liegt die Prävalenz der Erkrankung weltweit zwischen 1,3% und 13,2%, wobei wir für Deutschland eine von 7,7% annehmen [3,4]. Die COPD ist eine chronische Lungenerkrankung, die typischerweise progredient verläuft und durch ein schlechtes Therapieansprechen charakterisiert ist. Typische erkrankungsspezifische Komplikationen sind das Lungenemphysem und ein Cor pulmonale, die in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien zu einer respiratorischen Insuffizienz führen. Die Therapie umfasst nicht-pharmakologische (Tabakrauchentwöhnung, Patientenschulung, Rehabilitation, in schweren Fällen eine Langzeitsauerstoff- und/oder nicht-invasive Heimbeatmungstherapie) und pharmakologische Therapiemaßnahmen [5]. Für die medikamentöse Therapie stehen kurz-

Abstract



Currently, numerous new compounds and inhaler types are reaching the market for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). They comprise new long-acting beta-2 agonists, muscarinic antagonists and inhaled corticosteroids. Most of them are for combination treatment in new fixed-dose inhalers. Even the combination of three components in one inhaler is under development. Thus, management of COPD are getting more differentiated but also much more complex. This review gives an overview of the state of art of pharmaceutical research in this area and offers a glimpse into the proximate future.

und langwirksame bronchodilatative und anti-inflammatorische Medikamente zur Verfügung. Die Bronchodilatoren können einzeln oder in Kombination gegeben werden, während die anti-inflammatorischen Substanzen nur zusammen mit einem Bronchodilatator anzuwenden sind. Ziele der Pharmakotherapie sind:

- ▶ die Verbesserung der Lebensqualität,
- ▶ Senkung der typischen Symptome (insbesondere von Dyspnoe, Husten und Auswurf),
- ▶ Senkung der Exazerbationsrate und -schwere sowie
- ▶ Verbesserung der Lungenfunktion.

Die Senkung der Letalität ist dagegen noch keinem Medikament gelungen.

Nachdem es viele Jahre kaum Neuentwicklungen gab, erleben wir derzeit, angefangen von neuen Substanzen über neue Fix-Kombinationen und neuen Inhalern bis zu aufregenden nicht-pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten des Lungenemphysems, ein wahres Feuerwerk an Neuentwicklungen. Vor allem die vielen neuen Medikamente und die häufig mit ihnen assoziierte Entwicklung neuer Inhaler werden wahrscheinlich mehr zu einer Verwirrung in der täg-

Tab. 1 COPD-Medikamente, die 2014 die Marktzulassung erhalten haben oder aufgrund einer Zulassung in einem anderen Land (z. B. durch die FDA in den USA) wahrscheinlich auch in Deutschland in Kürze zugelassen werden. LABA = Langwirksames β 2-Mimetikum, LAMA = Langwirksames Anticholinergikum (long acting muscarinic antagonist), ICS = Inhalatives Kortikosteroid (inalative corticosteroid), GSK = GlaxoSmithKline.

Wirkstoff bzw. Wirkstoffkombination	Arzneimittelname	Inhalatorname	Hersteller	Bemerkung
Salmeterol/Fluticasonpropionat (LABA/ICS)	Airflusal®	Forspiro®	Hexal	Hybridgenerikum zu Viani®/atmadisc®
Vilanterol/Umeclidiniumbromid (LABA/LAMA)	Anoro®/Laventair®	Ellipta®	GSK	Neuentwicklung
Formoterol/Budesonid (LABA/ICS)	DuoResp®/BiResp®	Spiromax®	TEVA	Hybridgenerikum zu Symbicort®
Formoterol/Beclomethasonpropionat (LABA/ICS)	Foster®	Nexthaler®	Chiesi	Indikationserweiterung
Umeclidiniumbromid (LAMA)	Incruse®	Ellipta®	GSK	Neuentwicklung
Vilanterol/Fluticasonfuroat (24h-LABA/ICS)	Relvar®	Ellipta®	GSK	Neuentwicklung
Olodaterol (LABA)	Striverdi®	Respimat®	Boehringer Ingelheim	Neuentwicklung
Indacaterol/Glycopyrroniumbromid (LABA/LAMA)	Ultibro®	Breezhaler®	Novartis	Neuentwicklung

lichen Praxis führen, als dass sie eine real umsetzbare Bereicherung und bessere Differenzierung in der Betreuung unserer Patienten ermöglichen werden. Sozusagen als Wegweiser, um sich in diesem Dschungel ein wenig besser zurechtzufinden, werden in dieser Übersicht neue Medikamente zusammen mit ihren Applikationsformen besprochen, die in den letzten 4 Jahren auf den Markt kamen. **Tab. 1** zeigt darüber hinaus eine Übersicht von Präparaten, die in einem anderen Land (z. B. einem anderen europäischen Land oder in den USA) für die COPD zugelassen wurden und die wahrscheinlich auch in Deutschland eingeführt werden bzw. 2014 bei uns eingeführt wurden. Zudem wird ein Ausblick auf diejenigen Substanzen gegeben, die derzeit in Phase III-Studien evaluiert werden und daher in Kürze Marktreife erlangen könnten.

Hemmung der Phosphodiesterase-4

Roflumilast ist das einzige in Deutschland in der Gruppe der Phosphodiesterase-4 (PDE-4)-Hemmer zugelassene Medikament und kam 2010 auf den Markt. Die antientzündliche Wirkung wird über eine Erhöhung des zellulären cAMP (Adenosinmonophosphat)-Spiegels erreicht. Die Wirkung setzt daher erst allmählich ein. Studien, mit symptomatischen Patienten mit schwerer und sehr schwerer COPD, die an Husten und Auswurf litten, belegen, dass die Hauptwirkung des Roflumilast (500 μ g als Tablette) in der Senkung einer vormals erhöhten Exazerbationsrate sowie der Rate an moderaten bis schweren Exazerbationen und in einer lediglich geringen, aber klinisch nicht relevanten Verbesserung der Lungenfunktion (FEV1) besteht. Roflumilast wirkt additiv in der Co-Medikation mit Salmeterol oder Tiotropiumbromid [6,7]. In allen Studien traten im Placebovergleich in den Roflumilastgruppen vermehrt Übelkeit, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust und Kopfschmerzen auf. Derzeit werden aber weitere Roflumilaststudien durchgeführt (**Tab. 2**), neue PDE4-Hemmer entwickelt, und es wurden auch schon erfolgreich topische Applikationen getestet, bei denen die o.g. Nebenwirkungen nicht gehäuft auftraten [8,9]. Vielleicht liegt die Zukunft auch in der Schaffung von Hybridmolekülen, wie z. B. dem GS-5759, das sowohl eine β 2-mimetische als auch eine PDE4-inhibitorische

Eigenschaft besitzt [10]. Somit sind für die mittelbare und nicht mehr allzu ferne Zukunft Neuentwicklungen auch in dieser Medikamentengruppe zu erwarten.

Neue langwirksame β 2-Mimetika (LABA)

Indacaterol wurde 2009 zur COPD-Langzeittherapie zugelassen. Es wird einmal täglich in den Dosen 150 μ g oder 300 μ g angewendet. Mehrere Placebo-kontrollierte Studien belegen die klinische Effektivität, indem es im Placebovergleich die Symptomenkontrolle, den Dyspnoeindex und die Lebensqualität verbessert und die Exazerbationsrate senkt. In der Dosis von 150 μ g/1 \times pro Tag verbesserte es gegenüber Salmeterol 2 \times 50 μ g/Tag die FEV1 zwischen +60 und +70 ml ($p < 0,001$), die Lebensqualität und den Dyspnoeindex und senkte die Verbrauchsmenge der Notfallmedikation. Auch gegenüber Formoterol war Indacaterol überlegen, während es gegenüber Tiotropium mehr oder weniger wirkungsäquivalent war [11,12]. Indacaterol wird mittels des Breezhaler® inhaliert. Es ist allerdings für den Patienten wegen der hohen Zuzahlung teuer.

Olodaterol ist ein anderer langwirksamer β 2-Agonist zur einmal täglichen Anwendung bei COPD-Patienten. In Phase II-Studien wurde es auch beim Asthma untersucht. Es wurde als weiteres 24h-wirksames β 2-Mimetikum zugelassen und 2014 in den deutschen Markt zur COPD-Therapie (Schweregrade II–IV) eingeführt. Der bronchodilatatorische Effekt beginnt innerhalb von Minuten und hält 24h an. Olodaterol wird einmal pro Tag über dem Respimat®-Inhaler inhaliert [13].

Beim Vilanterol handelt es sich um ein Derivat des Salmeterols, das allerdings nur einmal pro Tag inhaliert werden muss. Derzeit steht es als Kombinationspartner mit Umeclidinium zur Verfügung und ist zusammen mit Fluticasonfuroat als Fix-Kombinationspräparat zur Therapie der COPD und des Asthmas zugelassen (s. u.). Von Carmoterol wurden noch keine größeren Studien publiziert.

Tab. 2 Aktuelle Placebo-kontrollierte COPD-Pharmastudien mit neuen Substanzen oder Substanzkombinationen entsprechend Studienregister www.clinicaltrials.gov, die aktuell rekrutieren. Ausgeschlossen wurden alle nicht-pharmakologischen Studien, wie z. B. Ernährungs- oder Rehabilitationsstudien. Studien, die sich inhaltlich überlappen, wurden zusammengezogen. Suche am 29.04.2014. Suchwörter: COPD, placebo-controlled, adults, industry, phase 2–3, recruiting. k. A. = keine Angabe, Zst.n. = Zustand nach, Tb = Tuberkulose, DPI = Trockenpulverinhalator.

Substanz	Wirkungsweise	Applikation	Phase	COPD-Stadien	ClinicalTrials.gov eingereicht
QBM076	k.A.	oral	2	I–III	24.10.2013
RV568	Kinaseinhibition	inhalativ	2	II + III	30.05.2013
MV130	multivalente Bakterienimpfung	sublingual	2 + 3	k.A.	22.04.2013
Glycopyrronium/Indacaterol vs. Placebo vs. Tiotropium	Bronchodilatation	inhalativ	3	I–III	30.05.2012
Stickstoffmonoxid	Vasodilatation	inhalativ	2	COPD mit pulmonaler Hypertension	13.11.2012
Indacaterol/Glycopyrronium	Bronchodilatation	inhalativ	3	II + III	19.10.2012 und 28.09.2012
Glycopyrrolate (PT001, PT002, PT003)	Bronchodilatation	inhalativ	3	II–IV	13.05.2013
ASM-024	TNF- α Inhibition	inhalativ	2	II–III	10.05.2013
TD-4208	Bronchodilatation (Anticholinergikum)	inhalativ		IIb	16.01.2014
Fluticasonfuorat/Vilanterol	Entzündungshemmung und Bronchodilatation	inhalativ	3	I–IV	31.03.2011
Indacaterol	Bronchodilatation	inhalativ	3b	II–III mit/ Zst.n. Tuberkulose	25.01.2013
CNT06785	HuCAL Antikörper	intravenös	2	II–III	17.10.2013
Tetomilast	Phosphodiesterase-4-Hemmer	oral	2	COPD + Lungenemphysem	31.03.2009
JNJ 49095397	Kinaseinhibition	inhalativ	2	II–III	30.05.2013
AQX-1125	SH2-containing inositol-5'-phosphatase 1 (SHIP1) activator	oral	2	II–III	21.09.2013
Roflumilast	Phosphodiesterase-4-Hemmer	oral	3	II–III	21.12.2011 und 03.10.2012
Beclomethason/Formoterol im Nexthaler	inhalatives Kortikosteroid und langwirksames β 2-Mimetikum	inhalativ	2	II–III	21.12.2013
CHF 6001	Phosphodiesterase-4-Hemmer	inhalativ	2	II–III	23.08.2012
Fluticasonfuorate/Vilanterol	inhalatives Kortikosteroid und langwirksames β 2-Mimetikum	inhalativ	3	II	03.02.2011 und 30.08.2012
Tiotropium/Olodaterol	inhalatives Parasympatolytikum und langwirksames β 2-Mimetikum	inhalativ	2 + 3	III	14.10.2013, 07.03.2014 und 22.10.2013
Nebivolol	β -Blocker	oral	2 + 3	II–III	22.01.2013
Nadolol	β -Blocker	oral		II (aktive Raucher)	02.04.2013
Losmapimod	Hemmer der p38 mitogen-activated Proteinkinasen	oral	2	I–IV	20.02.2012
PEP03	5-Lipoxygenaseinhibitor via Hemmung der Bildung von Cysteinylleukotriene und LTB4	oral	2	III–IV	20.09.2005 (Rekrutierungsstatus unklar)
Alpha-1 MP	Alpha-1-Proteinaseinhibitor	intravenös	3	II–III, Lungenemphysem, erniedrigter Serum-Alpha-1-Antitrypsinspiegel	28.10.2013
Levosimendan	Bindung von Kalzium an myokardialkontraktilen Protein	intravenös	2 + 3	COPD mit künstlicher Beatmung	21.09.2012

Neue langwirksame Anticholinergika (LAMA)

Acclidinium und Glycopyrronium sind zwei neuere inhalative Anticholinergika, die beide 2012 für die COPD-Therapie zugelassen wurden, womit sich die Möglichkeiten, nach vielen Jahren der Tiotropiumdominanz die Patienten mit einem anderen Anticholinergikum zu therapieren, erweitern. Die bronchodilatative Wirkung wird durch eine Inhibition der M1- und M3-Rezeptoren erreicht.

Glycopyrronium braucht nur einmal pro Tag inhalativ angewendet werden und wird mit dem Breezhaler[®] appliziert, der pro Hub 44 μ g abgibt. Im GLOW-Studienprogramm wurde Glycopyr-

ronium bei moderat- bis schwerkranken COPD-Patienten gegen Placebo und Tiotropium evaluiert. Primäre Endpunkte waren entweder die Verbesserung der FEV1 oder der physischen Leistung. Das Studienprogramm zeigt, dass Glycopyrronium die Lungenfunktion, die physische Leistungsfähigkeit und den allgemeinen Gesundheitsstatus zu verbessern vermag und den Dyspnoeindex sowie das Exazerbationsrisiko senkt. Diese Effekte waren in den durchgeführten Vergleichsstudien (non-inferiority Design) mit Tiotropium äquivalent [14, 17].

Bei leichter bis moderater COPD verbesserte auch Acclidinium (200 μ g pro Anwendung), das inhalativ über den Genuair[®]-Inhaler 2x/Tag angewendet wird, gegenüber Placebo die FEV1, die

Lebensqualität und den Peak-Flow und verlängerte die Zeit bis zur ersten Exazerbation. Die Nebenwirkungsrate lag dabei sogar etwas unter der in der Placebogruppe. Im Vergleich zu Tiotropium war die zweimal tägliche Gabe von Acclidinium (400 µg/Hub) in Bezug auf die FEV1 und den Symptomenscore vergleichbar effektiv. In Studien errechnete sich bei Acclidinium ein Vorteil bei den von Patienten angegebenen früh morgendlichen Symptomen, wie z. B. Husten, Auswurf oder Kurzatmigkeit [18–20].

LABA/LAMA-Fix-Kombination

Die Kombination eines LABAs mit einem LAMA wird in allen COPD-Leitlinien zur Therapie der moderaten und schweren COPD empfohlen [5,21]. Die Blockade der muskarinischen und Aktivierung der β_2 -Rezeptoren führt zu einer besseren FEV1-Steigerung und einer größeren Senkung der Exazerbationsrate und -schwere als die alleinige Rezeptorblockade resp. -aktivierung [22,23]. Im letzten Jahr ist das erste Fix-Kombinationspräparat für die einmal tägliche Gabe auf den Markt gekommen, das Indacaterol (110 µg) und Glycopyrronium (50 µg) enthält und mittels des neuen Trockenpulverinhalators Breezhaler® appliziert wird [24]. Die SPARK-Studie zeigte an 741 Patienten, dass die Fix-Kombination die Exazerbationsrate (primärer Ergebnisparameter) gegenüber der Glycopyrronium- ($p=0,0012$) und der Tiotropium- ($0,0017$) Monotherapie signifikant senken und die FEV1 steigern ($p<0,0001$) konnte. Die Senkung der jährlichen Exazerbationsrate zwischen der Kombination und Glycopyrronium betragen 12% und 10% gegenüber Tiotropium. Das Risiko, eine Exazerbation zu erleiden, betrug im Vergleich Kombination vs. Glycopyrronium 0,85, vs. Tiotropium 0,86 und im Vergleich der Monotherapien untereinander 1,01. Zudem verbesserte sich die Lebensqualität [25,26]. Bezüglich der Nebenwirkungsrate einschließlich der schweren unerwünschten Ereignisse unterschieden sich alle drei Behandlungsgruppen nicht.

2014 wurde für die COPD-Therapie die Umeclidinium/Vilanterol (62,5/25 µg)-Fixkombination in Deutschland eingeführt. Sie wird einmal pro Tag über den Trockenpulverinhalator Ellipta® appliziert. Die Kombination ist ihren Einzelsubstanzen und auch der Tiotropiummonotherapie (18 µg) in Bezug auf die FEV1-Verbesserung überlegen. Im Placebovergleich betrug die FEV1-Steigerung ca. 230 ml [33–36].

Neue ICS/LABA-Fix-Kombinationen

Die Therapie mit einem inhalativen Kortikosteroid (ICS) zusätzlich zu einem Bronchodilatator ist bei COPD-Patienten zur Reduktion einer erhöhten Exazerbationsrate indiziert. Dies betrifft vor allem Patienten mit den Schweregraden III und IV [5]. Der Grund für diese Empfehlung ist die durch ICS nachgewiesene Senkung der Exazerbationsrate und des Exazerbationsrisikos, nicht jedoch die primäre Lungenfunktionsverbesserung. Die neueste Entwicklung betrifft die Fluticasonfuorat (92 µg)/Vilanterol (22 µg)-Fix-Kombination im Ellipta®-Inhaler [24,27]. Das Besondere an dieser Entwicklung ist die nur einmal am Tag nötige Inhalationstherapie. Eine Verbesserung der Lungenfunktion im Placebovergleich, je nach Studie, von 100 ml bis etwas über 200 ml FEV1 ist belegt. Zudem verbesserte sich der Symptomenscore und der Dyspnoeindex, während die Exazerbationsrate und -schwere sank [28–31]. Diese Fix-Kombination war auch ihren Einzelkomponenten überlegen [31]. Die Einmalgabe von Flutica-

sonfuorat/Vilanterol war dagegen in Bezug auf die FEV1-Verbesserung der Zweimalgabe der alten Fluticason/Salmeterol-Fix-Kombination wirkungsäquivalent [29]. Bei dieser Kombination gibt es einen Wermutstropfen, denn trotz des exazerbationssenkenden Effektes stieg die Inzidenz der Pneumonien und die Frakturhäufigkeit dosisabhängig in der Fluticasonfuorat/Vilanterol-Fix-Kombination an [30]. Deswegen sollte als Standarddosis die o. g. niedrige Dosis und nicht die für die Asthmatherapie zur Verfügung stehende höhere Dosis (184/22 µg) verordnet werden. Zudem wurden neue ICS/LABA-Generikaprodukte für die COPD-Therapie zugelassen, nämlich das Fluticason/Salmeterol im Elpenhaler®, ein Formoterol/Beclomethason enthaltendes Dosieraerosol, und die Budesonid/Formoterol-Fix-Kombination im Spiromax®-Inhaler, deren jeweilige Original-Pendants sich schon seit über 10 Jahren auf dem deutschen Markt zur Asthma- und COPD-Therapie befinden.

Blick in die unmittelbare Zukunft

☛ **Tab.2** gibt einen Überblick über die derzeit durchgeführten COPD-Medikamentenstudien der pharmazeutischen Industrie, sofern bei der Federal Drug Administration (FDA) angemeldet (Suchkriterien siehe im Legendentext). Die Forschung ist auf die Bronchodilatation, die Entzündungshemmung und auf die Hemmung von Elastasen fokussiert. Zudem werden derzeit klinische Prüfungen mit weiteren Fix-Kombinationen und auch an Triple-Fix-Kombinationen, bestehend aus einem LABA, einem LAMA und einem ICS, durchgeführt. Eine interessante Alternative zu der LAMA/LABA-Kombination ist die Entwicklung von Substanzen, deren Molekül sowohl die M-Rezeptoren zu blockieren, als auch β_2 -Rezeptoren zu aktivieren vermag, sozusagen einem Molekül mit doppelter Effektivität. Diese s. g. bi-funktionalen Moleküle werden für diverse Wirkungsweisen entwickelt und können eingeteilt werden in welche mit einer zweifachen (anticholinergen/ β_2 -stimulierenden) bronchodilatativen, einer bronchodilatativen/anti-inflammatorischen und einer zweifachen anti-inflammatorischen (PDE4-Hemmung/Steroidrezeptoraktivierung) Wirkung [32].

Zu erwarten sind in naher und mittelbarer Zukunft die Marktzulassung der LABAs Olodaterol und Vilanterol, der LAMAs Glycopyrrolate und Umeclidinium sowie der Fix-Kombinationen Olodaterol/Tiotropium, Formoterol/Glycopyrrolate, Formoterol/Aclidinium und Indacaterol/Mometason (☛ **Tab.1**). Olodaterol, das für den Respimat®-Inhaler entwickelt wurde, ist für die COPD-Therapie in Kanada und Russland zugelassen und zur Marktzulassung u. a. auch in den USA (FDA) und in Europa (European Medicines Agency = EMA) eingereicht worden [13].

Fazit

Nach einer langen Zeit, in der sich in Bezug auf die COPD-Therapie nicht viel getan hat und der Focus auf der Behandlung des Asthmas lag, wird der Markt aktuell mit a) neuen Medikamenten, b) neuen Medikamentenkombinationen und c) neuen Inhalationssystemen förmlich überschwemmt. Diese Übersicht gibt einen Überblick über die gegenwärtigen, überaus spannenden Entwicklungen. In der Praxis wird diese Fülle an Neuentwicklungen beim behandelnden Arzt zu einer Verunsicherung führen. Die Gründe liegen nicht nur in der schier Fülle der Markt-Neueinführungen, sondern auch daran, dass es selbst für den Spezia-

listen und natürlich auch für die Hersteller schwierig sein wird, die Vorteile und die Nachteile der einzelnen Produkte voneinander abzugrenzen und darüber hinaus zu entscheiden, für welche Patienten welches Produkt am sinnvollsten ist. Häufig sind nämlich „nur“ non-inferiority (nicht-Überlegenheits)-Studien durchgeführt worden, die lediglich eine Wirkungsgleichheit belegen. Dass zunehmend auch Generika auf den Markt drängen und dies mit eigenen Inhalertypen, macht die Situation nicht einfacher. In dieser Übersicht wurde versucht, die Marktneulinge entsprechend ihres Wirkprinzips zu gruppieren, kurz zu bewerten und, ohne einen Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben, einen kleinen Ausblick auf die mittelbare Zukunft zu geben.

Interessenkonflikt

A. Gillissen hat Vortragshonorare von Berlin-Chemie, Boehringer Ingelheim, Novartis, Ammirall, GlaxoSmithKline, Beraterhonorare von Elpen, Berlin-Chemie, Boehringer Ingelheim, Novartis, Ammirall, GlaxoSmithKline, Chiesi, Hexal sowie Reisekostenunterstützung von Berlin-Chemie, Boehringer Ingelheim, Ammirall, Chiesi erhalten.

Literatur

- Lopez AD, Murray CC. The global burden of diseases. *Natur Med* 1998; 4: 1241–1243
- Murray CJ L, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 1269–1276
- Geldmacher H, Biller H, Herbst A et al. Die Prävalenz der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland. *Dtsch Med Wschr* 2008; 133: 2609–2614
- Gillissen A, Lommatzsch M, Prenzler A, Schulenburg J-M Graf v. d. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD). In: Gillissen A, Welte T (Hrsg). *Weißbuch Lunge 2014. Die Lunge und ihre Erkrankungen: Zur Lage und Zukunft der Pneumologie in Deutschland*. Herne: Frischtexte Verlag; 2014: 47–57
- GOLD Executive Committee. Global initiative for chronic obstructive lung disease. www.goldcopd.com 2014
- Fabbri LM, Calverley PM A, Izquierdo-Alonso JL et al. Roflumilast in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised trials. *Lancet* 2009; 374: 695–703
- Calverley PM A, Rabe KF, Goehring U-M et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374: 685–694
- De Savi C, Cox RJ, Warner DJ et al. Efficacious inhaled PDE4 inhibitors with low emetic potential and long duration of action for the treatment of COPD. *J Med Chem* 2014 [im Druck]
- Hamblin JN, Angell TD, Ballantine SP et al. Pyrazolopyridines as a novel structural class of potent and selective PDE4 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 2008; 18: 4237–4241
- Tannheimer SL, Sorensen EA, Cui ZH et al. The in vitro pharmacology of GS-5759, a novel bifunctional phosphodiesterase 4 inhibitor and long acting beta2-adrenoceptor agonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; 349: 85–93
- Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J et al. Once daily bronchodilators of chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 182: 155–162
- Beeh KM, Beier J. Indacaterol, a novel inhaled, once-daily, long-acting beta2-agonist for the treatment of obstructive airways disease. *Adv. Ther* 2009; 26: 691–699
- Gibb A, Yang LP. Olodaterol: first global approval. *Drugs* 2013; 73: 1841–1846
- Ulrik CS. Clinical benefit of fixed-dose dual bronchodilation with glycopyrronium and indacaterol once daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 331–338
- D'Urzo A. Role of once-daily glycopyrronium bromide (NVA237) in the management of COPD. *Ther.Clin.Risk Manag* 2013; 9: 341–353
- Molimard M, D'Andrea P. Once-daily glycopyrronium via the Breezhaler (R) device for the treatment of COPD: pharmacological and clinical profile. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013; 6: 503–517
- Ulrik CS. Once-daily glycopyrronium bromide, a long-acting muscarinic antagonist, for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of clinical benefit. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 673–678
- Chanez P, Burge PS, Dahl R et al. Acridinium bromide provides long-acting bronchodilation in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Therapeutics* 2010; 23: 15–21
- Joos GF, Schelshout VJ, Pauwels RA et al. Bronchodilatory effects of acridinium bromide, long-acting muscarinic antagonist in COPD patients. *Respir Med* 2010; 104: 865–872
- Chanez P, Burge S, Dahl J et al. Once-daily administration of acridinium bromide, a novel, long-acting anticholinergic: a phase II, dose-finding study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: A349
- Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Nationale Versorgungsleitlinie COPD. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften AWMF and Bundesä. (1.8), 2011: (GENERIC) Ref Type: Online Source 1–99 www.versorgungsleitlinien.de
- Noord van J A, Aumann J, Janssens E et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2006; 124: 1743–1748
- Noord van J A, Aumann J, Janssens E et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 214–222
- Bateman ED, Mahler DA, Vogelmeier CF et al. Recent advances in COPD disease management with fixed-dose long-acting combination therapies. *Expert Rev Respir Med* 2014; 8: 357–379
- Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 199–209
- Frampton JE. QVA149 (Indacaterol/Glycopyrronium Fixed-Dose Combination): A Review of Its Use in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Drugs* 2014; 74: 465–488
- Svedater H, Dale P, Garrill K et al. Qualitative assessment of attributes and ease of use of the ELLIPTA dry powder inhaler for delivery of maintenance therapy for asthma and COPD. *BMC Pulm Med* 2013; 13: 72
- Caramori G, Chung KF, Adcock IM. Profile of fluticasone furoate/vilanterol dry powder inhaler combination therapy as a potential treatment for COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 249–256
- Agusti A, de T L, De B W et al. A comparison of the efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol with twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in moderate to very severe COPD. *Eur Respir J* 2014; 43: 763–772
- Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 210–223
- Kerwin EM, Scott-Wilson C, Sanford L et al. A randomised trial of fluticasone furoate/vilanterol (50/25 mug; 100/25 mug) on lung function in COPD. *Respir Med* 2013; 107: 560–569
- Page C, Cazzola M. Bifunctional drugs for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2014 [im Druck]
- Scott LJ, Hair P. Umeclidinium/Vilanterol: first global approval. *Drugs* 2014; 74: 389–395
- Traynor K. Umeclidinium-vilanterol inhaler approved for COPD. *Am J Health Syst Pharm* 2014; 71: 174
- Church A, Beerah M, Brooks J et al. Dose response of umeclidinium administered once or twice daily in patients with COPD: a randomised cross-over study. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 2
- Feldman CJ, Edin A. The combination of umeclidinium bromide and vilanterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current evidence and future prospects. *Ther Adv Respir Dis* 2013; 7: 311–319