



Glycopyrronium

In den vorgelegten Studien zeigte die Behandlung einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) mit dem Antimuskarinikum (Anticholinergikum) Glycopyrronium eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung der FEV₁ im Vergleich zu Placebo. Die für das Behandlungsziel einer COPD relevante Reduktion von Exazerbationsraten war zwar gegenüber Placebo nachweisbar, aber nicht durchgehend statistisch signifikant. Direkte Vergleiche zu langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) und langwirksamen Antimuskarinika (LAMA) fehlen. Glycopyrronium bietet auf der Basis der vorliegenden Daten keinen relevanten Vorteil gegenüber den Alternativen Aclidinium und Tiotropium.

Indikation

Bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise (1–5)

- Bronchodilatoren sind die Basisedikamente zur Behandlung der Beschwerden bei COPD. Die Wahl zwischen LAMA und Beta-2-Agonisten hängt vom individuellen Ansprechen des Patienten bezüglich der Effekte und der unerwünschten Wirkungen ab. Langwirksame Bronchodilatoren (LABA und LAMA) sind effektiver und einfacher anzuwenden als kurzwirksame, aber auch teurer.
- Ab dem Schweregrad II (Atemwegsobstruktion bei gleichzeitiger moderater FEV₁-Verminderung (FEV₁-Werte zwischen 50 % und weniger als 80 % des Sollwertes)) gehört die Gabe eines oder mehrerer langwirksamer inhalativer Bronchodilatoren (LABA und/oder LAMA) zur Standardtherapie der COPD. Inhalative Kortikosteroide (ICS) sollten nur bei Patienten verordnet werden, deren FEV₁ < 50 % des Sollwertes beträgt und die mehrere Exazerbationen pro Jahr haben, v. a. wenn diese eine Antibiotikatherapie und/oder eine orale Kortikosteroidtherapie erfordern. Die Indikationsstellung sollte im Verlauf regelmäßig überprüft werden. Behandlungsziele sind eine Verringerung der Exazerbationsrate und eine Verlangsamung der Verschlechterung des Gesundheitszustandes, die sich nicht unbedingt und allein in den Lungenfunktionsdaten abbildet.
- Das LAMA Glycopyrronium zeigte in klinischen Studien gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung der FEV₁ bei mittelschwerer bis schwerer COPD. Eine Reduktion der Exazerbationsraten war jedoch nicht konsistent nachweisbar. Somit ergibt sich für Glycopyrronium kein relevanter Vorteil gegenüber den existierenden Alternativen Aclidinium und Tiotropium.
- Ob die einmal tägliche Gabe von Glycopyrronium bei Patienten mit mäßiger Therapieadhärenz von Vorteil ist, kann erst die klinische Praxis zeigen. Für eine einmal tägliche Gabe eines Arzneimittels gegenüber einer zweimal täglichen Applikation kann nicht generell ein Vorteil angenommen werden, da verbesserte klinische Ergebnisse für diese Dosierungsänderung nicht einheitlich nachgewiesen werden konnten (6;7). Ein Vorteil für die einmalige Gabe von Glycopyrronium gegenüber der ggf. zweimaligen Applikation eines kostengünstigeren LABA ist somit bisher nicht belegt. Daten zu einem direkten Vergleich von Glycopyrronium mit einem LABA oder anderen LAMA liegen bisher nicht vor.
- Hinsichtlich des Sicherheitsprofils zeigt Glycopyrronium die typischen Nebenwirkungen anderer Antimuskarinika (Mundtrockenheit, verstopfte Nase, Harnverhalt etc.).
- Es ist zu beachten, dass Glycopyrronium wie auch die anderen LAMA Aclidinium und Tiotropium nicht für die Indikation Asthma bronchiale zugelassen ist. Bei einem Off-label-use sind die haftungs- und sozialrechtlichen Konsequenzen zu beachten.

Kosten

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben (µg) ¹	Dosis (µg/Tag) ²	Kosten pro Jahr [€] ^{3,4}
LAMA				
Glycopyrronium	Seebr [®] Breezhaler [®] 44 µg Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation	63 ⁵	1 x 44	629,62
Acclidinium	Bretaris [®] Genuair [®] / Eklira [®] Genuair [®] 322 µg Pulver zur Inhalation	644	2 x 322	498,75
Tiotropium	Spiriva [®] 18 µg Kapseln mit Inhalationspulver	18	1 x 18	654,82
LABA				
Indacaterol	Onbrez [®] Breezhaler [®] 150 µg, 300 µg Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation	150	1 x 150 1 x 300	483,42 532,05
Formoterol	Generikum, 12 µg Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation	24	1–2 x 12 2 x 24	146,30 – 292,61 585,22
Salmeterol	Serevent [®] Diskus [®] 50 µg/Dosis Pulver zur Inhalation	100	2 x 50 2 x 100	453,57 907,15
ICS				
Beclometason	Generikum, 200 µg/Dosis, 400 µg Hartkapseln Pulver zur Inhalation	800	2 x 200 2 x 400	108,15 211,70
Budesonid	Pulmicort [®] Turbohaler [®] 200 µg/Dosis, 400 µg/Dosis Pulver zur Inhalation	800	1–2 x 200 2 x 400	65,63 – 131,25 196,95
Budesonid	Generikum, 200 µg/Dosis, 400 µg/Dosis Pulver zur Inhalation	800	1–2 x 200 2 x 400	36,93 – 73,85 144,25
Fluticason + LABA	Flutide [®] forte 500 Diskus [®] Pulver zur Inhalation	600	2 x 500	359,52 + LABA
LABA + ICS (Kombinationspräparate)				
Budesonid/ Formoterol	Symbicort [®] Turbohaler [®] 160/4,5 µg/Dosis, 320/9 µg/Dosis Pulver zur Inhalation	24 ⁶	4 x 160/4,5 2 x 320/9	854,55 875,96
Salmeterol/ Fluticason	Viani [®] forte, atmadisc [®] forte 50 µg/500 µg Diskus [®] Pulver zur Inhalation	100 ⁷	2 x 50/500	867,00
Salmeterol/ Fluticason	Generikum, 50 µg/500 µg/Dosis Pulver zur Inhalation	100 ⁷	2 x 50/500	647,71
Fluticason/ Vilanterol	Relvar [®] Ellipta [®] 92 µg/22 µg Diskus [®] Pulver zur Inhalation	–	1 x 92/22	559,54
LABA + LABA (Kombinationspräparat)				
Indacaterol/ Glycopyrronium	Ultibro [®] Breezhaler [®] 85 µg/43 µg Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation	–	1 x 85/43	917,81

Stand Lauertaxe: 01.04.2014

¹Nach (8); ²Dosierung gemäß Fachinformation; ³Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtabgabe der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; ⁴Kosten inkl. Inhalationsgerät; ⁵bezogen auf Glycopyrroniumbromid; ⁶bezogen auf Formoterolfumarat-Dihydrat; ⁷bezogen auf Salmeterol.

Neben den dargestellten Pulvern zur Inhalation stehen noch weitere Darreichungsformen zur Verfügung. Weitere Angaben zu Dosierungen sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Wirkungsweise (9)

Glycopyrronium ist ein inhalativer, langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist zur bronchodilatativen Erhaltungstherapie bei COPD, mit Präferenz für die Rezeptoren M1 und M3. Die Wirkung von Glycopyrronium beruht darauf, dass die bronchokonstriktive Wirkung von Acetylcholin auf die glatten Muskelzellen der Atemwege durch Blockade von M1 und M3 Rezeptoren verhindert wird.

Nach oraler Inhalation wird der Spitzen-Plasmaspiegel fünf Minuten nach der Gabe erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Glycopyrronium nach Inhalation wird auf 45 % der verabreichten Dosis geschätzt. Die systemische Exposition nach Inhalation ist zu 90 % auf Resorption in der Lunge und zu 10 % auf gastrointestinale Resorption zurückzuführen.

Wirksamkeit (9–12)

In den beiden randomisierten doppelblinden bei der Zulassung vorgelegten Phase-3-Studien GLOW 1 und GLOW 2 wurden 822 bzw. 1066 Patienten mit der Diagnose COPD gemäß den GOLD-Kriterien über 26 bzw. 52 Wochen untersucht. Die Patienten waren 40 Jahre alt oder älter und hatten eine Raucheranamnese von mindestens 10 Packungsjahren, ein postbronchodilatatorisches FEV₁ von < 80 % und ≥ 30 % des prognostizierten Normwertes sowie ein FEV₁/FVC-Verhältnis von < 0,7. In beiden Studien wurde Glycopyrronium in einer Dosierung von einmal täglich 50 µg verabreicht und gegen Placebo (GLOW 1) bzw. Placebo und offen gegen Tiotropium als aktive Kontrolle (GLOW 2) geprüft (nicht als Vergleichsstudie angelegt). Primärer Endpunkt war jeweils

die Veränderung des FEV₁ nach 12 Wochen. In der GLOW 1 Studie war unter der Behandlung mit Glycopyrronium der FEV₁ im Vergleich zu Placebo um 108 ml, in der GLOW 2 Studie unter Glycopyrronium um 97 ml und unter Tiotropium um 83 ml gegenüber Placebo verbessert (jeweils $p < 0,001$). Eine gepoolte Analyse der beiden Zulassungsstudien über sechs Monate Behandlungsdauer ergab, dass Glycopyrronium die Häufigkeit mittelschwerer bis schwerer Exazerbationen gegenüber Placebo verringerte (0,53 versus 0,77 Exazerbationen/Jahr; $p < 0,001$), in der GLOW 1 Studie war allerdings die Überlegenheit nur numerisch und nicht signifikant (0,43 versus 0,59 Exazerbationen/Jahr, $p = 0,071$).

Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (9;13)*

□ Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

□ Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Glycopyrronium ist zur einmal täglichen Anwendung als Langzeit-Erhaltungstherapie bestimmt und nicht zur Initialtherapie akuter Episoden von Bronchospasmen im Sinne einer Notfallmedikation.
- Sollte ein paradoxer Bronchospasmus auftreten, muss Glycopyrronium sofort abgesetzt und eine Alternativbehandlung eingeleitet werden.
- Glycopyrronium ist bei Patienten mit Engwinkelglaukom oder Harnverhalt nur unter besonderer Vorsicht anzuwenden. Die Patienten sind über die Krankheitszeichen und Symptome eines akuten Engwinkelglaukoms aufzuklären und anzuweisen, die Anwendung von Glycopyrronium sofort zu beenden und ärztliche Hilfe zu suchen, sobald sie eines dieser Krankheitszeichen oder Symptome bei sich bemerken.

- Patienten mit instabiler ischämischer Herzerkrankung, linksventrikulärer Herzinsuffizienz, früherem Myokardinfarkt, Arrhythmien (mit Ausnahme von chronisch stabilem Vorhofflimmern), früherem Long-QT-Syndrom oder verlängerter QT-Zeit (frequenzkorrigiert nach der Fridericia-Methode: > 450 ms für Männer oder > 470 ms für Frauen) wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen, weshalb die Erfahrungen mit diesen Patientengruppen limitiert sind. Glycopyrronium ist bei diesen Patientengruppen mit Vorsicht einzusetzen.

□ Wechselwirkungen

- Die gleichzeitige Anwendung von Glycopyrronium und anderen anticholinergikahaltigen Arzneimitteln ist nicht untersucht worden und wird daher nicht empfohlen.
- Die gleichzeitige Anwendung von Glycopyrronium und einem oral inhaliertem LABA zeigte unter Steady-State-Bedingungen beider Wirkstoffe keinen wechselseitigen Einfluss auf die Pharmakokinetik der beiden Arzneimittel.

Nebenwirkungen	
häufig ($\geq 1/100$, < 1/10)	Nasopharyngitis, Insomnie, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Gastroenteritis, Harnwegsinfektion
gelegentlich ($\geq 1/1000$, < 1/100)	Rhinitis, Zystitis, Hyperglykämie, Hypästhesie, Vorhofflimmern, Palpationen, verstopfte Nasennebenhöhlen, produktiver Husten, Reizung des Rachens, Epistaxis, Dyspepsie, Zahnkaries, Ausschlag, Gliederschmerzen, muskuloskeletale Schmerzen im Brustraum, Dysurie, Harnverhalt, Fatigue, Asthenie

* Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen.

Hinweise zu besonderen Patientengruppen

Ältere Patienten	Bei älteren Patienten (ab 75 Jahren) keine Dosisreduktion.
Kinder und Jugendliche	Nicht zugelassen.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Bei leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m ²) keine Dosisreduktion. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²) einschließlich dialysepflichtiger Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz Anwendung nur, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. Diese Patienten sind engmaschig auf eventuelle Nebenwirkungen zu überwachen.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Zu Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine klinischen Studien vor.
Anwendung bei Schwangeren und Stillenden	Anwendung während der Schwangerschaft nur, wenn der erwartete Nutzen für die Patientin das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt. Anwendung bei stillenden Frauen nur, wenn der erwartete Nutzen für die Frau größer ist als alle eventuellen Risiken für den Säugling.

Literatur

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. MCR VISION, Inc. Updated 2014: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report2014_Feb07.pdf. Zuletzt geprüft: 2. April 2014.
- Scottish Medicines Consortium: Advice Glycopyrronium (Seebri® Breezhaler®): http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/glycopyrronium_Seebri_Breezhaler_FINAL_December_2012_amended_070113_for_website.pdf. Date Advice Published: 7 December 2012. Zuletzt geprüft: 2. April 2014.
- Deutsche Atemwegsliga: Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD) (Stand 2007). <http://www.atemwegsliga.de/download/COPD-Leitlinie.pdf>. Zuletzt geprüft: 2. April 2014.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Chronic obstructive pulmonary disease (updated): Clinical Guideline, CG101: <http://www.nice.org.uk/cg101>. Issued June 2010.
- Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE et al.: Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011; 155: 179-191.
- Haynes RB, Ackloo E, Sahota N et al.: Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; Issue 2: CD000011.
- Gorenoi V, Schönermark MP, Hagen A: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence in der Arzneimitteltherapie mit Hinblick auf den Therapieerfolg. 1. Aufl.; Schriftenreihe Health Technologie Assessment, Bd. 65. Köln: DIMDI, 2007.
- GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014. Berlin: DIMDI, 2014.
- Novartis Pharma: Fachinformation "Seebri® Breezhaler® 44 Mikrogramm" . Stand: Dezember 2013.
- EMA: Seebri Breezhaler: Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002430/WC500133771.pdf. Stand: 1. August 2012. Zuletzt geprüft: 2. April 2014.
- D'Urzo A, Ferguson GT, van Noord JA et al.: Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respir Res* 2011; 12: 156.
- Kerwin E, Hebert J, Gallagher N et al.: Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J* 2012; 40: 1106-1114.
- EMA: Seebri Breezhaler: Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002430/WC500133769.pdf. Stand: 31. Januar 2014. Zuletzt geprüft: 2. April 2014.