

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Acridiniumbromid
(*Eklira[®] Genuair[®] / Bretaris[®] Genuair[®]*)

AstraZeneca GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 09.10.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
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	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	18
2.4 Referenzliste für Modul 2	19

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: Subgruppen und Vorkommen der Muskarinrezeptoren.....	7
Tabelle 2-4: Schweregradeinteilung der Obstruktion bei der stabilen COPD auf Basis von Lungenfunktionstests	9
Tabelle 2-5: Zugelassene Arzneimittel in der Langzeittherapie der COPD mit jeweiligem Anwendungsgebiet	9
Tabelle 2-6: Anforderungen aus den Fachinformationen bezogen auf die Nierenfunktion bei Anwendung der LAMAs (Aclidinium, Tiotropium und Glycopyrronium)	14
Tabelle 2-7: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	17
Tabelle 2-8: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	17

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Aclidinium	7

Aclidiniumbromid wird in Deutschland unter dem Markennamen „Eklira[®] Genuair[®] 322 µg Pulver zur Inhalation“ durch den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca GmbH vertrieben. Zusätzlich ist Aclidiniumbromid unter dem Markennamen „Bretaris[®] Genuair[®] 322 µg Pulver zur Inhalation“ vom Mitvertreiber Berlin-Chemie AG erhältlich. Zur besseren Lesbarkeit wird im nachfolgenden Text nur noch Eklira[®] beschrieben und die Fachinformation des Präparates zitiert.

Innerhalb des Dossiers wird zur Vereinfachung die Bezeichnung Aclidinium für den Wirkstoff Aclidiniumbromid verwendet, da das die Darstellung und Lesbarkeit erleichtert. Analog wird mit anderen Wirkstoffen verfahren.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
Ca ²⁺	Calcium-Ionen
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate (errechnete glomeruläre Filtrationsrate)
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in 1 second (forcierte Einsekundenkapazität)
FVC	Forced Vital Capacity (Forcierte expiratorische Vitalkapazität)
GOLD	Global Initiative for Obstructive Lung Disease
i. v.	intravenös
ICS	inhalative Corticosteroide
LABA	Long-Acting Beta-2 Agonist (Langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
LAMA	Long-Acting Muscarinic Antagonist (langwirksame Muskarinantagonisten/ Anticholinergika)
M ₁ -M ₅	Muskarinrezeptoren 1-5
min	Minute
ml	Milliliter
PDE-4	Phosphodiesterase-IV
PZN	Pharmazentralnummer
SABA	<i>Short-Acting Beta-2 Agonists</i> (kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika)
SAMA	<i>Short-Acting Muscarinic Antagonists</i> (kurzwirksame Muskarinantagonisten/ Anticholinergika)
vgl.	vergleiche
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil
µg	Mikrogramm

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:	Acridiniumbromid
Handelsname:	Eklira® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation Bretaris® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation
ATC-Code:	R03BB05

Bei Bretaris® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation (nachfolgend Bretaris®) [1] handelt es sich um eine Dublettenzulassung zu Eklira® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation (nachfolgend Eklira®), weshalb alle Aussagen und Ergebnisse dieses Moduls zu Eklira® 1:1 auf Bretaris® übertragbar sind. Nachfolgend wird daher ausschließlich auf die Fachinformation von Eklira® verwiesen [2].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
Eklira® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation			
5025720	EU/1/12/778/001	322 µg	Schachtel mit einem Inhalator mit 30 Einzeldosen [Klinikpackung]
2260389	EU/1/12/778/002	322 µg	Schachtel mit einem Inhalator mit 60 Einzeldosen
2290568	EU/1/12/778/003	322 µg	Schachtel mit drei Inhalatoren mit jeweils 60 Einzeldosen
Bretaris® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation			
5025737	EU/1/12/781/001	322 µg	Schachtel mit einem Inhalator mit 30 Einzeldosen [Klinikpackung]
9924102	EU/1/12/781/002	322 µg	Schachtel mit einem Inhalator mit 60 Einzeldosen
9924119	EU/1/12/781/003	322 µg	Schachtel mit drei Inhalatoren mit jeweils 60 Einzeldosen

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.

Aclidinium zählt zur Gruppe der langwirksamen Anticholinergika (Long-Acting Muscarinic Antagonists = LAMAs) und ist ein kompetitiver, selektiver Muskarinrezeptor-Antagonist. Muskarinrezeptoren sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, deren Aktivierung eine intrazelluläre Signalkaskade auslöst. Insgesamt sind fünf verschiedene Subgruppen von Muskarinrezeptoren (M₁ – M₅) bekannt, die in einer Vielzahl von Geweben und Organen vorkommen (Tabelle 2-3) und deren natürlicher Ligand Acetylcholin ist [3].

Tabelle 2-3: Subgruppen und Vorkommen der Muskarinrezeptoren

Muskarinrezeptor	Primäres Vorkommen in Geweben und Organen
M ₁	Zentralnervensystem
M ₂	Herz
M ₃	Glatte Muskulatur, Drüsen
M _{4,5}	Zentralnervensystem, jedoch in anderen Regionen als M ₁

Datenquelle: In Anlehnung an [3].

Bei der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) kommt es zu einer Überaktivierung der Muskarinrezeptoren in der Lunge (Typ M₃). Die Folgen sind eine Kontraktion der Atemwege und eine gesteigerte Schleimsekretion, die in den typischen Symptomen Atemnot, Husten und Auswurf resultieren [4].

Aclidinium erzielt seine pharmakologische Wirkung durch die kompetitive und selektive Antagonisierung der Muskarinrezeptoren (vgl. Abbildung 2-1) [2; 5]. Inhaliertes Aclidinium wirkt lokal in der Lunge, wo es an die M₃-Rezeptoren der glatten Bronchialmuskulatur bindet und eine Bronchodilatation bewirkt.

Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Aclidinium



Quelle: Eigene Darstellung; ACh = Acetylcholin, M₃ = Muskarinrezeptor

Prä-klinische *in-vitro*- und *in-vivo*-Studien mit Aclidinium haben eine schnelle, dosisabhängige und langandauernde Hemmung der Acetylcholin-vermittelten Bronchokonstriktion gezeigt [2]. Es kommt zu einer stärkeren Belüftung der Lunge und damit

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

zu einer verbesserten Sauerstoffversorgung des Patienten. Zusätzlich führt die Inhibierung des M₃-Rezeptors zu einer verminderten sekretorischen Aktivität von Drüsen und somit zu einer verringerten Schleimproduktion [3].

Während der lokalen Anwendung durch Inhalation wird eine vergleichsweise hohe Depositionsrate von 30 % erreicht [6]. Als quartäre Ammoniumverbindung ist Aclidinium nicht in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und besitzt zudem eine schlechte orale Bioverfügbarkeit [3]. Durch die resultierende geringe gastrointestinale Absorption treten kaum systemische anticholinerge Nebenwirkungen auf. Dieser Effekt wird durch die schnelle Hydrolyse (Abbau des Wirkstoffes) im Blutplasma verstärkt [5].

Bei der inhalativen Applikation werden die Mikropartikel des pulverförmigen Wirkstoffs Aclidinium in die Atemwege transportiert. Die Galenik und die Verwendung des Genuair[®]-Inhalators verhindern eine Aggregation der Wirkstoffmoleküle und gewährleisten eine exakt reproduzierbare Dosierung sowie eine gleichbleibende Partikelgröße bei jedem Applikationsvorgang. So gelangen feinste Wirkstoff-Partikel direkt in die Bronchien, was durch die rasche Resorption von Aclidinium zu einem schnellen Wirkeintritt und damit zu einer spürbaren Abnahme der Symptomlast beim Patienten führt [2; 5].

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.

Übersicht der Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Die COPD wird auf Basis von Lungenfunktionstests in vier Schweregrade eingeteilt, die in Tabelle 2-4 dargestellt sind. Es wird dem Schema der nationalen [7] und internationalen [8] Leitlinien gefolgt. Maßgeblich für die Lungenfunktion ist das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde [FEV₁]. Je stärker die Bronchien verengt sind, desto geringer ist das Volumen, das in einer Sekunde ausgeatmet werden kann und desto größer ist das Residualvolumen. Beim gesunden Menschen sollte die FEV₁ mindestens 70 % der forcierten Vitalkapazität (FVC) betragen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Schweregradeinteilung der Obstruktion bei der stabilen COPD auf Basis von Lungenfunktionstests

Schweregrad	Lungenfunktion
I (leicht)	$FEV_1 \geq 80\%$ Soll
II (mittel)	$50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll
III (schwer)	$30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll
IV (sehr schwer)	$FEV_1 < 30\%$ Soll
Datenquelle: GOLD Guideline [8]; bei allen Stadien ist $FEV_1/FVC < 70\%$	

Patienten mit leichter COPD besitzen bereits eine eingeschränkte Lungenfunktion, sind aber ansonsten häufig asymptomatisch und somit oft nicht als COPD-Patienten diagnostiziert. Mit zunehmender Atemwegsobstruktion und höherem Schweregrad gelten die Patienten als symptomatisch und erhalten eine medikamentöse Therapie (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.2.2). [7; 9]

Die in Deutschland für COPD zugelassenen Arzneimittel und ihre Anwendungsgebiete sind in Tabelle 2-5 dargestellt.

Tabelle 2-5: Zugelassene Arzneimittel in der Langzeittherapie der COPD mit jeweiligem Anwendungsgebiet

Wirkstoff	Dosierung	Anwendungsgebiet in der COPD laut FI
Beta-2-Sympathomimetika, kurzwirksame (SABA – Short-Acting Beta-2 Agonists)		
Salbutamol	1 mal täglich 1 – 2 Hübe à 0,1 mg [10]; 3-4-mal täglich 30 – 60 Tropfen à 2 µg [11]	Symptomatische Behandlung, orale Applikation, wenn Inhalation nicht möglich ist
Terbutalin	1 – 12 Hübe à 0,5 mg pro Tag [12]; 2 mal täglich 1 Retardtablette à 7,5 mg [13]; 0,25 – 0,5 mg s. c. oder 1-2 mg i. v. pro Tag [14]	Symptomatische Behandlung, orale Applikation oder Akutbehandlung i. v., wenn Inhalation nicht möglich ist
Fenoterol	3 – 4 mal täglich 1-2 Hübe à 100 µg [15]	Symptomatische Behandlung

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Dosierung	Anwendungsgebiet in der COPD laut FI
Beta-2-Sympathomimetika, langwirksame (LABA – Long Acting Beta-2 Agonists)		
Salmeterol	2 mal täglich 1 – 2 Hübe à 50 µg [16]	Langzeitbehandlung
Formoterol	2mal täglich 1 Inhalationskapsel à 12 µg [17]	Prophylaxe und Behandlung
Indacaterol	1 mal täglich 1 Hub à 150 oder 300 µg [18]	Erhaltungstherapie
Clenbuterol	2 mal täglich 1 Tablette à 0,02 mg [19]	Symptomatische Behandlung
Bambuterol	1 – 2 mal täglich eine Tablette à 10 mg [20]	Symptomatische Behandlung, orale Applikation, wenn Inhalation nicht möglich ist
Olodaterol	1 mal täglich 2 Hübe à 2,5 µg [21]	Dauerbehandlung
Anticholinergika, kurzwirksame (SAMA – Short-Acting Muscarinic Antagonists)		
Ipratropium	3 – 4 mal tägliche Inhalation à 250 – 500 µg mit Vernebler [22]	Reversible Bronchospasmen
Anticholinergika, langwirksame (LAMA – Long-Acting Muscarinic Antagonists)		
Tiotropium	1 mal täglich 1 Kapsel à 18 µg [23] o. 2 Hübe à 2,5 µg [24]	Dauertherapie
Aclidinium	2 mal täglich 1 Hub à 322 µg [2]	Dauertherapie
Glycopyrronium	1 mal täglich 1 Hub à 44 µg [25]	Erhaltungstherapie
Umeclidinium ¹	1 mal täglich 1 Hub à 55 µg [26]	Erhaltungstherapie
Beta-2-Sympathomimetika, kurzwirksam + Anticholinergika, kurzwirksam		
Fenoterol + Ipratropium	bis zu 4 mal täglich 1 Hub à 50/20 µg [27]	Vorbeugung und Behandlung von Bronchospasmen
Salbutamol + Ipratropium	3 – 4 mal tägliche Inhalation à 2,5/ 0,5 mg mit Vernebler [28]	Behandlung von Bronchospasmen
Anticholinergika, langwirksam + Beta-2-Sympathomimetika, langwirksam		
Glycopyrronium + Indacaterol	1 mal täglich 1 Hub à 63/110 µg [29]	Erhaltungstherapie

¹ Umeclidinium ist als Monotherapie zugelassen, bisher aber nur in Fixkombination mit dem Beta-2-Sympathomimetikum Vilanterol verfügbar.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Dosierung	Anwendungsgebiet in der COPD laut FI
Umeclidinium + Vilanterol	1 mal täglich 1 Hub à 55/22 µg [30]	Erhaltungstherapie
Aclidinium + Formoterol	2 mal täglich 1 Hub à 340/12 µg [31; 32]	Erhaltungstherapie
Tiotropium + Olodaterol	1 mal täglich 2 Hübe à 2,5 µg/2,5 µg [33]	Erhaltungstherapie
Methylxanthine		
Theophyllin	2 mal täglich individuell dosierte Tablette à 100 – 500 mg [34]; i. v. à 200 mg individuell dosiert [35]	Behandlung und Verhütung von Atemnotzuständen, in Kombination mit anderen bronchodilatatorischen und entzündungshemmenden Wirkstoffen; i. v. nur als Akutbehandlung
Aminophyllin	2 – 4 mal täglich 1 – 2 Tabletten à 125 mg [36]	
Quellen: Fachinformation eines jeweiligen Präparatebeispiels; i. v. = intravenös; s. c. = subkutan		

Bronchodilatoren erreichen ihre symptomlindernde Wirkung durch die Reduktion des Bronchialmuskeltonus, des damit verbundenen Atemwegswiderstandes und der Lungenüberblähung. Es existieren orale und inhalative Applikationsformen. Aufgrund des geringeren Nebenwirkungsprofils bei gleichem bronchodilatatorischem Effekt sind die inhalativen den oralen Präparaten vorzuziehen [7].

Bei den Bronchodilatoren unterscheidet man nach den unterschiedlichen Wirkmechanismen grundsätzlich drei verschiedene Wirkstoffgruppen: Beta-2-Sympathomimetika, Anticholinergika und Methylxanthine. Bei den ersten beiden Gruppen kann darüber hinaus nach lang- und kurzwirksamen Präparaten unterschieden werden.

Corticosteroide, Antibiotika und Phosphodiesterase-IV-Inhibitoren (PDE-4-Inhibitoren) sind zusätzlich zur Behandlung bei Exazerbationen bzw. gesteigertem Exazerbationsrisiko indiziert. Dabei werden inhalative Corticosteroide (ICS, häufig in fixer Kombination mit LABAs) oder PDE-4-Inhibitoren (wie z. B. Roflumilast) zur Dauertherapie begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie eingesetzt [8].

Aclidinium wird angewendet zur bronchodilatatorischen Dauertherapie bei COPD-Patienten mit weniger als zwei Exazerbationen pro Jahr. Gemäß den Therapieempfehlungen der GOLD-Leitlinie ist für Patienten mit niedrigem Exazerbationsrisiko die Behandlung mit ICS oder PDE-4-Hemmern nicht indiziert. Antibiotika sollten nur bei Verdacht auf einen der Exazerbation zugrunde liegenden bakteriellen Infekt eingesetzt werden. Eine Anwendung zur Dauertherapie ist nicht angezeigt [8]. Aus diesem Grund finden Corticosteroide, Antibiotika sowie PDE-4-Inhibitoren nachfolgend keine weitere Berücksichtigung.

Wirkmechanismen der in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe

Beta-2-Sympathomimetika

Vertreter dieser Wirkstoffklasse erzielen ihre Wirkung durch Interaktion mit den β_2 -Rezeptoren. Durch die Bindung an den Rezeptor kommt es zu einer Aktivierung der Adenylatcyclase und der Produktion von cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP). Dieser sogenannte „second messenger“ stößt eine Signalkaskade an, die zu einer Senkung des Ca^{2+} -Spiegels führt und somit eine Relaxation der glatten Muskulatur hervorruft.

Grundsätzlich wird zwischen langwirksamen (LABAs) und kurzwirksamen (SABAs) Beta-2-Sympathomimetika unterschieden. SABAs werden aufgrund ihres schnellen Wirkeintritts und einer Wirkdauer von vier bis sechs Stunden primär bei akuter Atemnot als Bedarfs- oder Notfallmedikation eingesetzt. LABAs hingegen zeigen eine Wirkdauer von mindestens zwölf Stunden und werden dementsprechend zur Dauertherapie verwendet [7].

Anticholinergika

Die Hemmung der Bronchokonstriktion erfolgt bei den Vertretern der Wirkstoffgruppen der lang- und kurzwirksamen Anticholinergika (LAMAs und SAMAs) auf eine sehr ähnliche Weise. Der maßgebliche Unterschied zwischen beiden besteht bezüglich der Wirkdauer und der daraus resultierenden unterschiedlichen Applikationsfrequenz. Aus der unterschiedlichen Wirkdauer resultiert auch die Zulassung als Dauer- oder Bedarfstherapie. Während die LAMAs aufgrund ihrer langanhaltenden Wirkung lediglich ein- bzw. zweimal täglich eingenommen werden müssen, werden die SAMAs bei Bedarf in einem Abstand von sechs bis acht Stunden, also drei- bis viermal täglich, inhaliert [7].

Methylxanthine

Die Hauptwirkung der meist oral [34; 36] und nur zur Akutbehandlung intravenös [35] verabreichten Methylxanthine stellt die Bronchospasmyolyse dar. Bronchiale, kontraktionsvermittelnde Adenosin-A₁-Rezeptoren werden blockiert und Phosphodiesterasen gehemmt, sodass der intrazelluläre Spiegel von cAMP steigt [37]. Methylxanthine besitzen eine schwächere Wirkung als andere Bronchodilatoren, zahlreiche Nebenwirkungen und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sowie eine geringere therapeutische Breite [37]. Daher ist insbesondere bei mangelhafter Wirksamkeit oder dem Auftreten unerwünschter Wirkungen die Kontrolle des Theophyllin-Serumspiegels notwendig [36; 38; 39]. Methylxanthine sollten erst nach Therapieversuchen mit anderen Bronchodilatoren zum Einsatz kommen [7].

Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zu den Arzneimitteln im Anwendungsgebiet

Acclidinium gehört zur Gruppe der langwirksamen Anticholinergika (LAMAs). Der Wirkstoff ist seit Oktober 2012 als Monosubstanz zugelassen [2] und seitdem auf dem deutschen Markt verfügbar. Die Zulassung von Glycopyrronium in der Indikation COPD erfolgte im September 2012 [25]. Seit April 2014 ist Umeclidinium zugelassen [26], bisher jedoch nur als Fixkombination mit dem LABA Vilanterol verfügbar [30]. Tiotropium wurde 2002 erstmalig zugelassen und stellt somit den am längsten verfügbaren Vertreter der LAMAs dar [23; 24].

Inhaliertes Acclidinium zeichnet sich sowohl nach Abgabe in die Lunge als auch nach Verschlucken durch eine niedrige absolute Bioverfügbarkeit aus, die aus einer extensiven systemischen und prä-systemischen Hydrolyse resultiert [2]. Durch die geringe gastrointestinale Absorption ist das Risiko systemischer anticholinergischer Nebenwirkungen gering [5].

Ein weiterer Vorteil bezüglich des Einsatzes von Acclidinium ergibt sich aus der Tatsache, dass es keine Einschränkungen für die Anwendung bei besonderen Patientengruppen gibt. Weder bei älteren Patienten ≥ 70 Jahre noch bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sind Dosisanpassungen oder zusätzliche Kontrollen erforderlich [2] (vgl. Tabelle 2-6).

Während für ältere Menschen und Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion keine Unterschiede in den Therapieoptionen gemacht werden müssen, sind bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion hinsichtlich der Behandlung mit Tiotropium und Glycopyrronium besondere Vorsichtsmaßnahmen geboten.

Im Gegensatz zu Acclidinium, das nur eine minimale renale Clearance erfährt [2], werden die Anticholinergika Glycopyrronium und Tiotropium als aktive Substanzen über die Niere ausgeschieden, weshalb sich Nierenfunktionsstörungen auf die systemische Exposition gegenüber diesen Substanzen auswirken [23-25]. So soll Tiotropium bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance ≤ 50 ml/min) nur dann verordnet werden, wenn der zu erwartende Nutzen ein potenzielles Risiko überwiegt [23; 24]. Während der Therapie mit Glycopyrronium hingegen sind Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate unter 30 ml/min/ $1,73$ m²) einschließlich dialysepflichtiger Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz engmaschig auf eventuelle Nebenwirkungen zu überwachen. Auch hier ist eine Behandlung nur angezeigt, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken übersteigt [25] (vgl. Tabelle 2-6).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-6: Anforderungen aus den Fachinformationen bezogen auf die Nierenfunktion bei Anwendung der LAMAs (Aclidinium, Tiotropium und Glycopyrronium)

	Aclidinium (Eklira® Genuair® [2])	Tiotropium (Spiriva® 18 Mikrogramm [23])	Glycopyrronium (Seebri® Breezhaler® [25])
Abschnitt 4.2	Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).	Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können Tiotropiumbromid in der empfohlenen Dosis anwenden. Für Patienten mit mittlerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance ≤ 50 ml/min) siehe Abschnitte 4.4 und 5.2.	Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung kann Seebri® Breezhaler® in der empfohlenen Dosierung angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz ist Seebri® Breezhaler® nur anzuwenden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken überwiegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).
Abschnitt 4.4		Da die Plasmakonzentration mit nachlassender Nierenfunktion bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance ≤ 50 ml/min) ansteigt, sollte Tiotropiumbromid nur dann angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen ein potenzielles Risiko überwiegt. Langzeiterfahrungen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen nicht vor (siehe Abschnitt 5.2).	Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung war eine moderate mittlere Erhöhung der systemischen Gesamtexposition (AUC _{last}) bis auf das 1,4-Fache, bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz bis auf das 2,2-Fache zu beobachten. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate unter 30 ml/min/1,73 m ²), einschließlich dialysepflichtiger Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, ist Seebri® Breezhaler® nur anzuwenden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 5.2). Diese Patienten sind engmaschig auf eventuelle Nebenwirkungen zu überwachen.
Abschnitt 5.2	Zwischen Probanden mit normaler Nierenfunktion und Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurden	Die einmal tägliche Inhalation von Tiotropium bis zum Steady State führte bei COPD-Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Creatinin-	Nierenfunktionsstörungen wirken sich auf die systemische Exposition von Glycopyrroniumbromid aus. Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung war

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	<p>keine bedeutsamen pharmakokinetischen Unterschiede beobachtet. Deshalb sind weder eine Dosisanpassung noch eine zusätzliche Kontrolle bei COPD-Patienten mit Nierenfunktionsstörung erforderlich.</p>	<p>Clearance 50 – 80 ml/min) zu leicht erhöhten $AUC_{0-6,ss}$-Werten (1,8 – 30 % höher) und ähnlichen $C_{max,ss}$-Werten, verglichen mit COPD-Patienten mit normaler Nierenfunktion (Creatinin-Clearance > 80 ml/min).</p> <p>Bei COPD-Patienten mit mittlerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance < 50 ml/min) verdoppelte sich die Gesamtexposition nach i. v. Applikation von Tiotropium (82 % höhere AUC_{0-4h} und 52 % höhere C_{max}), verglichen mit COPD-Patienten mit normaler Nierenfunktion. Dies wurde durch die Plasmakonzentrationen nach Pulverinhalation bestätigt.</p>	<p>eine moderate mittlere Erhöhung der systemischen Gesamtexposition (AUC_{last}) bis auf das 1,4-Fache, bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz bis auf das 2,2-Fache zu beobachten. Bei COPD-Patienten mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, $eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) kann Seebri[®] Breezhaler[®] in der empfohlenen Dosierung angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²), einschließlich dialysepflichtiger Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, ist Seebri[®] Breezhaler[®] nur anzuwenden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.</p>
--	--	---	--

Neben Patienten mit Nierenfunktionsstörungen bietet die schnelle Hydrolyse von Acclidinium im Blutplasma auch für multimorbide Patienten einen Vorteil. Mehr als 50 % aller COPD-Patienten haben vier oder mehr Komorbiditäten [40]. Bei diesen Patienten wird durch jedes zusätzlich eingesetzte Medikament das Risiko für das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen und unerwarteten Arzneimittelinteraktionen gesteigert [41]. Die vergleichsweise geringe systemische Bioverfügbarkeit von Acclidinium könnte helfen, dieses Risiko zu reduzieren.

Der Genuair[®] Inhalator

Die Zulassung für Acclidinium erfolgte in Verbindung mit dem Genuair[®] Inhalator. Dieser zeichnet sich durch eine einfache Anwendung aus, wodurch eine Sicherstellung der korrekten Dosis und damit die korrekte Wirkstoffaufnahme durch den Patienten erfolgt. Studien belegen, dass der Therapieerfolg der COPD-Behandlung maßgeblich von der korrekten Anwendung des Inhalationssystems abhängt [42; 43], häufig jedoch Probleme bei der Anwendung auftreten [44; 45]. Mit zunehmendem Alter sind Patienten auf eine einfachere Handhabung angewiesen, um den Therapieerfolg und die volle Wirksamkeit des Arzneimittels zu gewährleisten [46].

Der Eklira[®] Genuair[®] Inhalator ist mit besonderen Sicherheits- und Feedbackmerkmalen ausgestattet und sofort einsatzbereit, wodurch die Compliance der Patienten erhöht wird [47]. Zu den Vorteilen gehören die Doppeldosiersperre (Schutz vor Überdosierung), die Endblockade (Verhinderung einer Leerdosierung) sowie der farblich abgesetzte Feedbackmechanismus, der eine korrekte Dosisabgabe anzeigt. Durch das geschlossene Gerätedesign sind Anwendungsfehler beim Befüllen des Inhalators ausgeschlossen, eine gesonderte Reinigung ist nicht erforderlich. Der Zählmechanismus des Inhalators ermöglicht eine optimale Kontrolle der noch verbliebenen Anwendungen.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-7 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].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-7: 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
„Eklira [®] Genuair [®] wird als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet, um deren Symptome zu lindern.“	nein	20.07.2012	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-7 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet wurden der Fachinformation entnommen [2].

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 2-8 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 2-8: 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 2-8 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.

Für die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und die Beschreibung der Anwendungsgebiete wurde die Fachinformation von Acridinium herangezogen [2].

Der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels und der weiteren für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel wurde anhand der Fachinformationen (Referenzen vgl. Tabelle 2-5), der Leitlinien [7; 8], pharmakologischer und pneumologischer Fachliteratur [3; 37] sowie z. T. von prä-klinischen Studienergebnissen [5] beschrieben.

Die Beschreibung des Inhalationssystems erfolgte ebenfalls anhand der entsprechenden Fachinformationen (Referenzen vgl. Tabelle 2-5), einem Artikel aus einer Publikationsreihe zur Inhalationstherapie [42] sowie von Studien zur Handhabung und Patientenpräferenz der unterschiedlichen Inhalatoren [44-47].

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. Berlin-Chemie Menarini Stand: April 2015. Fachinformation Bretaris[®] Genuair[®] 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation.
2. AstraZeneca GmbH Stand: April 2015. Fachinformation Eklira[®] Genuair[®] 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation.
3. Karow, T. & Lang-Roth, R. 2009. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 17. Auflage., Köln, Thomas Karow.
4. Belmonte, K. E. 2005. Cholinergic pathways in the lungs and anticholinergic therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*, 2, 297-304; discussion 311-2.
5. Gavaldà, A., Miralpeix, M., Ramos, I., Otal, R., Carreno, C., Vinals, M., Domenech, T., Carcasona, C., Reyes, B., Vilella, D., Gras, J., Cortijo, J., Morcillo, E., Llenas, J., Ryder, H. & Beleta, J. 2009. Characterization of aclidinium bromide, a novel inhaled muscarinic antagonist, with long duration of action and a favorable pharmacological profile. *J Pharmacol Exp Ther*, 331, 740-51.
6. Newman, S. P., Sutton, D. J., Segarra, R., Lamarca, R. & de Miquel, G. 2009. Lung deposition of aclidinium bromide from Genuair, a multidose dry powder inhaler. *Respiration*, 78, 322-8.
7. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin ÄZQ 2012. *Nationale VersorgungsLeitlinie COPD* [Online]. Available: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/copd/copd-vers1.9-lang.pdf> [Zugriff am 21.07.2015].
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease - updated 2015* [Online]. Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Available: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Apr2.pdf [Zugriff am 07.10.2015].
9. Vogelmeier, C., Buhl, R., Criée, C. P., Gillissen, A., Kardos, P., Köhler, D., Magnussen, H., Morr, H., Nowak, D., Pfeiffer-Kascha, D., Petro, W., Rabe, K., Schultz, K., Sitter, H., Teschler, H., Welte, T., Wettengel, R. & Worth, H. 2007. 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). *Pneumologie*, 61, 517-517.
10. TEVA GmbH Stand: September 2012. Fachinformation Salbulair[®] N 100 µg Dosieraerosol Druckgasinhalation.
11. INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH Stand: Juli 2014. Fachinformation SALBUBRONCH[®] Elixier.
12. AstraZeneca GmbH Stand: Juni 2013. Fachinformation Aerodur[®] Turbohaler[®].
13. AstraZeneca GmbH Stand: April 2014. Fachinformation Bricanyl-Duriles[®].
14. AstraZeneca GmbH Stand: Oktober 2013. Fachinformation Bricanyl[®] 0,5 mg.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

15. Boehringer Ingelheim Stand: Februar 2014. Fachinformation Berotec[®] N 100µg Dosier-Aerosol Druckgasinhalation, Lösung.
16. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Stand: Februar 2015. Fachinformation Serevent[®] Dosier-Aerosol Serevent[®] Diskus[®].
17. AstraZeneca GmbH Stand: Januar 2015. Fachinformation Oxis[®] Turbohaler[®] 12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation.
18. Novartis Pharma GmbH Stand: Oktober 2014. Fachinformation Onbrez[®] Breezhaler[®] 150 Mikrogramm.
19. Boehringer Ingelheim Stand: März 2014. Fachinformation Spiropent[®] 0,02 mg Tabletten.
20. AstraZeneca GmbH Stand: Juni 2014. Fachinformation Bambec[®] 10 mg Tabletten.
21. Boehringer Ingelheim Stand: November 2013. Fachinformation Striverdi[®] Respimat[®].
22. TEVA GmbH Stand: September 2014. Fachinformation Ipratropium Teva[®] 250 Mikrogramm/1 ml Lösung für einen Vernebler.
23. Boehringer Ingelheim Stand: November 2014. Fachinformation SPIRIVA[®] 18 Mikrogramm.
24. Boehringer Ingelheim Stand: November 2014. Fachinformation Spiriva[®] Respimat[®].
25. Novartis Pharma GmbH Stand: Mai 2015. Fachinformation Seebri[®] Breezhaler[®] 44 Mikrogramm.
26. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Stand: April 2015. Fachinformation Incruse[®].
27. Boehringer Ingelheim Stand: März 2015. Fachinformation Berodual[®] Respimat[®] 20/50Mikrogramm/Dosis Lösung zur Inhalation.
28. TEVA GmbH Stand: Juli 2014. Fachinformation Ipramol Teva[®] 0,5 mg+2,5 mg/2,5 ml Steri-Neb[®] Lösung für einen Vernebler.
29. Novartis Pharma GmbH Stand: Januar 2015. Fachinformation Ultibro[®] Breezhaler[®].
30. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Stand: März 2015. Fachinformation Anoro[®].
31. AstraZeneca GmbH Stand: Februar 2015. Fachinformation Duaklir[®] Genuair[®] 340 Mikrogramm/12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation.
32. Berlin-Chemie Menarini Stand: Februar 2015. Fachinformation Brimica[®] Genuair[®] 340 Mikrogramm/12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation.
33. Boehringer Ingelheim Stand: Juli 2015. Fachinformation Spiolto[®] Respimat[®] 2,5 Mikrogramm/2,5 Mikrogramm pro Hub Lösung zur Inhalation.
34. Astellas Pharma GmbH Stand: Februar 2012. Fachinformation Bronchoretard[®].
35. Takeda GmbH Stand: April 2014. Fachinformation Euphyllong[®] i.v. 200.
36. Takeda GmbH Stand: Januar 2015. Fachinformation Aminophyllin[®] 125 mg.
37. Aktoris, K., Förstermann, U., Hofmann, F. & Starke, K. 2009. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 10. Auflage.*, München, Urban & Fischer
38. AbZ-Pharma GmbH Stand: April 2014. Fachinformation Theo-CT 125 mg Retardkapseln.
39. AbZ-Pharma GmbH Stand: April 2014. Fachinformation Theo-CT 250 mg Retardkapseln.
40. Vanfleteren, L. E. G. W., Spruit, M. A., Groenen, M., Gaffron, S., van Empel, V. P., Bruijnzeel, P. L., Rutten, E. P., Op 't Roodt, J., Wouters, E. F. & Franssen, F. M. 2013. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 187, 728-35.
41. Bergert F. W., Braun M., Ehrenthal K., Feßler J., Gross J., Hüttner U., Kluthe B., Liesenfeld A., Seffrin J. & Vetter G. 2014. *Hausärztliche Leitlinie Multimedikation -*

- Empfehlung zum Umgang mit Multimedikation bei Erwachsenen und geriatrischen Patienten* [Online]. Available: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-0431_S2e_Multimedikation_2014-05.pdf [Zugriff am 21.07.2015].
42. Broeders, M. E., Sanchis, J., Levy, M. L., Crompton, G. K., Dekhuijzen, P. N. & Group, A. W. 2009. The ADMIT series-issues in inhalation therapy. 2. Improving technique and clinical effectiveness. *Prim Care Respir J*, 18, 76-82.
 43. Fink, J. B. & Rubin, B. K. 2005. Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education. *Respir Care*, 50, 1360-74; discussion 1374-5.
 44. Melani, A. S., Zanchetta, D., Barbato, N., Sestini, P., Cinti, C., Canessa, P. A., Aiolfi, S., Neri, M. & for the Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri Educational, G. 2004. Inhalation technique and variables associated with misuse of conventional metered-dose inhalers and newer dry powder inhalers in experienced adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 93, 439-46.
 45. McFadden, E. R., Jr. 1995. Improper patient techniques with metered dose inhalers: clinical consequences and solutions to misuse. *J Allergy Clin Immunol*, 96, 278-83.
 46. Wieshammer, S. & Dreyhaupt, J. 2008. Dry powder inhalers: which factors determine the frequency of handling errors? *Respiration*, 75, 18-25.
 47. Hass, C., Engdahl, K., Albert, W., Setyawan, J. & Mateo, N. 2010. Patient Preferences and Perceived Ease of Use in Inhaler Features: Genuair[®] vs Other Inhalers [Poster]. *Poster presented at the American College of Chest Physicians Annual Congress, Vancouver, BC, Canada, 30. Oktober - 04. November 2010.*