

# N-Acetylcystein reduziert die Exazerbationsfrequenz bei COPD

## HIACE und PANTHEON bestätigen Wirksamkeit

N-Acetylcystein (NAC) besitzt bekanntlich sowohl mukolytische als auch antioxidative Eigenschaften. Für den Einsatz bei chronischer Bronchitis und COPD sind beide Effekte von Bedeutung. Klinisch von Belang ist bei COPD vor allem die Wirkung auf die Exazerbationsfrequenz. Unterschiedliche Studienresultate haben in den letzten Jahren immer wieder kontroverse Diskussionen um das N-Acetylcystein entfacht. HIACE und PANTHEON, zwei kürzlich publizierte Studien mit über 1000 COPD-Patienten, bestätigen nun die Wirksamkeit von NAC. Beide Studien zeigen, dass NAC die Lungenfunktion verbessert und die Anzahl Exazerbationen bei COPD-Patienten signifikant reduziert.

### N-Acetylcystein

N-Acetylcystein (NAC) ist das Derivat einer natürlichen Aminosäure, des Cystein. Die Substanz ist grundsätzlich nicht toxisch. Nach Absorption im Darm wird NAC zu Cystein metabolisiert und anschliessend in das Tripeptid Glutathion eingebaut. Interessant bei dieser Metabolisation ist, dass alle drei Moleküle dank der bestehenden aktiven Sulfhydrylgruppe sowohl eine mukolytische als auch eine antioxidative Wirkung aufweisen. Diese beiden Eigenschaften sind die Grundpfeiler der Wirksamkeit von NAC, welche zum klinischen Effekt führen.

### Studie HIACE

Das Ungleichgewicht von Oxidanzien und Antioxidanzien (Redox-Balance) spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese der COPD. Zigarettenrauch, der Hauptverursacher von oxidativem Stress in der Lunge, stimuliert unter anderem die Elastase-Aktivität und induziert eine zelluläre Apoptose, was zu bleibenden Lungenschäden und zu Bronchienverengungen und Emphysemen führen kann.

N-Acetylcystein mit seinen schleimlösenden sowie antioxidativen und entzündungshemmenden Eigenschaften müsste aufgrund seiner Wirkungsweise bei chronischer Bronchitis und COPD von Nutzen sein, liess sich doch zeigen, dass NAC den zellulären Redox-Status wiederherstellt und die Abfolge der Entzündungsvorgänge bei einer COPD so moduliert, dass es die Redox-sensitive Zellsignaltransduktion und die Genexpression von proinflammatorischen Zytokinen hemmt.

Die klinische Wirksamkeit von NAC im Rahmen der COPD wird allerdings immer wieder kontrovers diskutiert: Während mehrere Metaanalysen gezeigt haben, dass NAC die Häufigkeit von Exazerbationen signifikant reduziert, stellte eine 2005 erschienene Studie an über 500 Patienten (BRONCUS [The Bronchitis Randomized On NAC Cost-Utility Study]) die in den Metaanalysen erhaltenen Resultate grundsätzlich in Frage. Die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen Metaanalysen und BRONCUS wurden auf die übermässige und zum Teil unzulässige Verwendung von inhalierten Kortikosteroiden in BRONCUS zurückgeführt, da die inhalierten Kortikosteroide den entzündungshemmenden Effekt von NAC zu überlagern schienen.

Diese Diskrepanz war Anlass für die Gruppe um Hoi Nam Tse, die vermutete Dosisabhängigkeit der NAC-Wirkung bei COPD erneut, aber mit einer höheren NAC-Dosis zu untersuchen. Anhand empfindlicher nichtinvasiver Lungenparameter (FEF [forcierter expiratorischer Flow von 25 bis 75 Prozent FVC], FOT [forcierte Oszillationstechnik]) und der Exazerbationsrate wurde bei COPD-Patienten die Wirkung von hoch dosiertem N-Acetylcystein geprüft.

In die ein Jahr dauernde doppelblinde, randomisierte und plazebokontrollierte HIACE-Studie (The Effect of High Dose N-Acetylcysteine on Air Trapping and Airway Resistance of Chronic Obstructive Pulmo-

nary Disease) wurden Patienten mit stabiler COPD zwischen 50 und 80 Jahren eingeschlossen. Sie erhielten nach einer vierwöchigen Run-in-Phase entweder zweimal täglich 600 mg NAC oder Plazebo. Erfasst wurden in der Folge die Lungenfunktionsparameter, die Symptome, die Häufigkeit und das Ausmass der Exazerbationen sowie die Hospitalisationsraten.

Von den 133 Patienten in der Run-in-Phase wurden 120 in die Studie eingeschlossen, von denen 58 NAC und 62 Plazebo erhielten. 108 Patienten (NAC: 52, Plazebo: 56) beendeten die ein Jahr dauernde Studie. Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der NAC-Gruppe war festzustellen: Sowohl FEF<sub>25-75%</sub> als auch FOT verbesserten sich signifikant gegenüber der Plazebogruppe. Die Anzahl Exazerbationen war in der NAC-Gruppe gegenüber Plazebo signifikant reduziert (0,96 versus 1,71,  $p = 0,019$ ). Die Hospitalisationsrate war in der NAC-Gruppe im Vergleich zur Plazebogruppe tendenziell reduziert. Schwere Nebenwirkungen traten unter der Behandlung keine auf.

### Studie PANTHEON

Die zweite, weitaus grössere Studie, die «Placebo-controlled study on efficacy and safety of N-acetylcysteine High dose in Exacerbations of chronic Obstructive pulmonary disease» (PANTHEON), evaluierte ebenfalls die Wirkung von N-Acetylcystein auf die Exazerbationsrate bei COPD-Patienten. Der primäre Endpunkt in der PANTHEON-Studie war die Häufigkeit von Exazerbationen unter NAC beziehungsweise Plazebo über einen Zeitraum von einem Jahr. Auch die PANTHEON-Studie war prospektiv, randomisiert, doppelblind und plazebokontrolliert.

In die PANTHEON-Studie wurden insgesamt 1006 Patienten zwischen 40 und 80 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer COPD eingeschlossen. Die Studie wurde in 34 chinesischen Spitälern durchgeführt. Die Patienten der Verumgruppe erhielten während eines Jahres 600 mg N-Acetylcystein zweimal täglich.

In diesem Beobachtungszeitraum wurden insgesamt 497 akute Exazerbationen bei 482 Patienten der N-Acetylcystein-Gruppe registriert gegenüber 641 akuten Exazerbationen bei ebenfalls 482 Patienten der Plazebogruppe. Die Reduktion der Anzahl Exazerbationen in der NAC-Gruppe war bei mittelschwerer (moderater) Ausprägung (GOLD II) markanter als bei schwerer Krankheit (GOLD III). N-Acetylcystein

wurde sehr gut vertragen; die Nebenwirkungsrate war in beiden Gruppen vergleichbar tief.

PANTHEON weist nach, dass NAC die Anzahl Exazerbationen bei COPD-Patienten signifikant reduziert, vor allem bei mittelschweren Fällen. Interessant ist die Beobachtung, dass zirka 40 Prozent der Patienten in beiden Gruppen gleichzeitig inhalierbare Kortikosteroide verwendeten. Trotz der konkomitanten Anwendung von inhalativen Kortikosteroiden wurde die Frequenz der Exazerbationen signifikant reduziert, entgegen den Resultaten in BRONCUS.

Eine Reduktion der Anzahl Exazerbationen um 22 Prozent in der NAC- gegenüber der Placebogruppe ist nicht nur ein statistisch signifikantes, sondern auch ein klinisch relevantes Ergebnis. Ohne Behandlung (Placebogruppe) erleiden COPD-Patienten rund 1,49 Exazerbationen pro Jahr, während mit einer NAC-Therapie 1,16 Exazerbationen pro Jahr auftreten. Hochgerechnet auf 100 Patienten lassen

sich demnach pro Jahr mit NAC insgesamt 33 Exazerbationen vermeiden. Angesichts der hohen Behandlungskosten jeder Exazerbation (Intensivstation usw.) wird der Nutzen einer präventiven Behandlung mit NAC bei Patienten mit chronischer Bronchitis oder COPD offensichtlich.

#### Fazit

Die Studien HIACE und PANTHEON, welche 2013 und 2014 publiziert wurden, zeigen an insgesamt über 1100 Patienten, dass N-Acetylcystein bei chronischer Bronchitis und COPD eine wichtige präventive Massnahme darstellt. NAC ist eines der wenigen Medikamente, die seit über 30 Jahren bei COPD und chronischer Bronchitis eingesetzt werden. Die Wirkung von NAC ist in klinisch kontrollierten Studien nachgewiesen, und das Medikament ist in der Praxis bewährt. Durch Vorbeugung von Exazerbationen hat sich NAC im Rahmen der COPD einen festen Platz gesichert. Sowohl die internationalen wie die Schweizerischen Guidelines zur Behandlung

von chronischer Bronchitis und COPD empfehlen NAC als wirksames Mittel zur Prävention von Exazerbationen. Die beiden Studien HIACE und PANTHEON bestätigen, dass die regelmässige Therapie mit NAC Exazerbationen vorbeugt. ❖

#### Richard Altorfer

##### Quellen:

1. Tse HN et al.: High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study. *Chest* 2013; 144 (1): 106–118.
2. Zheng JP et al.: Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2(3): 187–194.
3. Russi EW et al.: Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: the Swiss guidelines. *Respiration* 2013; 85: 160–174.
4. Stey C et al.: The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur Respir J* 2000; 16(2): 253–262.