

Thema: BiomeOne
Autor: Irina Robinson

- ▶ Der **neu entwickelte nichtinvasive Stuhltest** könnte in der klinischen Praxis als prädiktiver Test für das Ansprechen der Immuntherapie eingesetzt werden.
- ▶ Die **Sensitivität des BiomeOne®-Tests** ist höher als die der PD-L1-Expression.
- ▶ Um die Ergebnisse zu bestätigen, ist eine **größere Patientenkohorte erforderlich**.



Stuhltest bei Krebs

Darmmikrobiom als Prädiktor für Ansprechen auf Immuntherapie

In der Onkologie findet heute die PD-L1-Expression eine wichtige Verwendung als Biomarker in der Therapieentscheidung zur Wirksamkeitsbeurteilung von Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI). Bis zu 30–50 % der Patient:innen entwickeln jedoch mittelschwere und schwere Nebenwirkungen auf die Immuntherapie.^{1, 2} In diesem Zusammenhang hat PD-L1 als Prädiktor jedoch nur eine begrenzte Sensitivität und Spezifität und berücksichtigt beispielsweise nicht die Tumorerheterogenität und andere biologische Faktoren, die wiederum für eine effiziente Patientenauswahl notwendig sind.³

Rolle des Darmmikrobioms

Das Darmmikrobiom dürfte in diesem Zusammenhang eine entscheidende Rolle in der Wirksamkeit von ICI in der Krebstherapie spielen. So konnte in einer Vielzahl von präklinischen und klinischen Studien gezeigt werden, dass das Mikrobiom Einfluss auf das programmierte Zelltodprotein 1 (PD-1) und auf zytotoxische T-Lymphozyten nimmt.^{4–14} Konkret kam es bei den Tierversuchen an Mäusen nach Stuhltransplantation von Respondern (R) auf die Immuntherapie zu einem verbesserten Ansprechen auf die ICI-Therapie

im Vergleich zu denjenigen, denen der Stuhl von Non-Respondern (NR) transplantiert wurde.¹⁵

Studienvorstellung

In einer kürzlich veröffentlichten Studie aus unserem Forschungsinstitut stellten wir uns die Frage, ob das Mikrobiom in einem klinischen Kollektiv von Patient:innen mit soliden Tumoren die Wirksamkeit und die Nebenwirkungsrate einer ICI-Therapie voraussagen kann.¹⁶ In unserer multizentrischen Studie wurde ein mikrobiombasierter Stuhltest ▶

Tab. 1: Zusammenfassung der klinischen Daten der Patient:innen; der Fisher-Test wurde für die Analyse der Unterschiede zwischen R und NR auf einem Signifikanzniveau von 0,05 verwendet.

		Gesamt (n = 65)	R (n = 43)	NR (n = 22)	p-Wert
Geschlecht					
männlich		38 (58,46)	24 (55,81)	14 (63,64)	0,60
weiblich		27 (41,54)	19 (44,19)	8 (36,36)	
Alter (Durchschnitt ± Standardabweichung, Jahre)		66,57 ± 8,78	65,38 ± 8,69	86,91 ± 8,67	0,12
Krebsart					
NSCLC	Stadium III	11 (16,92)	10 (23,26)	1 (4,54)	0,07
	Stadium IV	31 (47,69)	21 (48,84)	10 (45,45)	
RCC	Stadium III	4 (6,15)	3 (6,98)	1 (4,54)	
	Stadium IV	12 (18,46)	7 (16,28)	5 (22,73)	
Melanom	Stadium III	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	
	Stadium IV	7 (10,77)	2 (4,65)	5 (22,73)	
Behandlung					
Anti-PD-1/-PD-L1		62 (95,38)	43 (100,00)	19 (86,36)	0,04
Anti-PD-1/-CTLA-4		3 (4,62)	0 (0,00)	3 (13,64)	
irAE					
Nein		21 (32,31)	20 (46,51)	1 (4,55)	< 0,01
Ja (≥ Grad 1)		44 (67,69)	23 (53,49)	21 (95,45)	

nach Robinson I et al.¹⁶

Thema: BiomeOne

Autor: Irina Robinson

Tab. 2: Insgesamt wurden von 42 NSCLC-Patient:innen 34 mit dem prädiktiven BiomeOne®-Test als R mit Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV von 81 %, 52 %, 77 % und 58 % identifiziert.

	R (CR + PR)	NR (SD + PD)	Gesamt
BiomeOne®-Resultat > 50 %	34	10	44
BiomeOne®-Resultat ≤ 50 %	8	11	19
Gesamt	42	21	63

nach Robinson I et al.¹⁶

(BiomeOne®) als potenzieller prognostischer Prädiktor analysiert. In die Studie wurden Patient:innen im fortgeschrittenen, metastasierten Stadium mit Melanom, Nierenzellkarzinom (RCC) und nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) eingeschlossen. Alle Patient:innen erhielten ICI als Standard-of-Care-First-Line-Therapie. Patient:innen, die eine rezente (30 Tage) systemische Antibiotikabehandlung erhielten, wurden ausgeschlossen. Die klinischen Informationen der Kohorte sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.¹⁶

Methoden und Definitionen

Basierend auf den klinischen und radiologischen Ergebnissen wurde das Ansprechen auf die ICI als komplette Remission (CR), partielle Remission (PR), stabile Erkrankung (SD) und progressive Erkrankung (PD) charakterisiert. Als Responder (R) wurden die Patient:innen

mit teilweise oder vollständigem Ansprechen definiert. Patient:innen mit stabiler oder fortschreitender Erkrankung wurden als Non-Responder (NR) eingestuft. Inzidenz und Schweregrad von immunvermittelten Nebenwirkungen (irAE) wurden gemäß der Common Terminology klassifiziert (CTCAE, v4.03). Die Stuhlproben der Studienteilnehmer:innen wurden vor dem Beginn der ICI-Behandlung und nach Woche 12 der Therapie zur Analyse entnommen. Für die weitere genetische Untersuchung wurde die mikrobielle DNA extrahiert und mittels bioinformatischer Methoden analysiert.

Mikrobiombasierter Stuhltest: Um die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens auf die ICI-Therapie vorherzusagen, wurde der mikrobiombasierte Stuhltest (BiomeOne®) eingesetzt. Dieser Stuhltest wurde durch Training mehrerer maschineller Lernmodelle entwickelt, die auf Mikrobiomprofilen von >10.000 Stuhl-

proben sowohl von gesunden Personen als auch von Krebspatient:innen basierten.

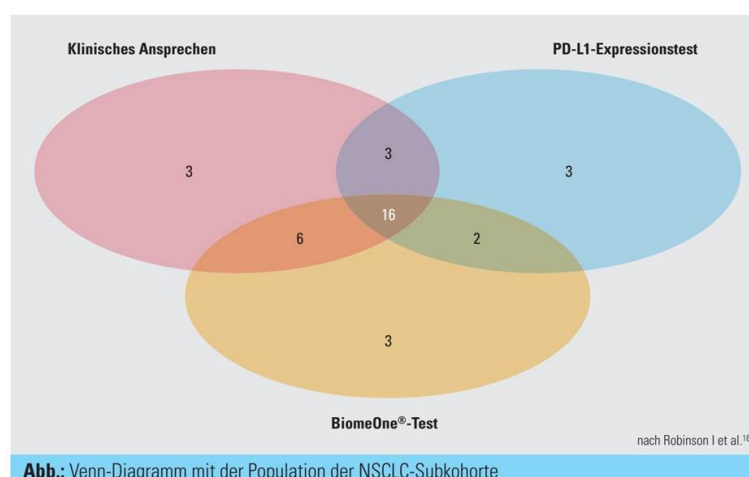
Ergebnisse

Von den 80 rekrutierten Patient:innen stellten schließlich 65 eine Stuhlprobe zur Verfügung. Somit umfasste die Kohorte 42 Patient:innen mit NSCLC, 16 mit RCC und 7 mit metastasiertem Melanom (**Tab. 1**). Als R wurden 43 Patient:innen klassifiziert und 22 Patient:innen als NR. Keine Unterschiede wurden hinsichtlich Geschlecht, Alter, Krebsart und Stadium zwischen R und NR festgestellt. Von den 65 Stuhlproben wurden insgesamt 63 mit dem BiomeOne®-Test untersucht. Davon wurden 42 Patient:innen aufgrund der klinischen und radiologischen Daten als R und 21 als NR klassifiziert (**Tab. 2**). Von den 42 Patient:innen, die als R eingestuft wurden, konnten mittels BiomeOne® 34 Patient:innen identifiziert werden (Gesamt-sensitivität von 81 % und Spezifität von 52 %). In der NR-Gruppe konnte man 11 von 21 Patient:innen mittels Darmmikrobiom-Stuhltest erkennen. Dies stellt einen positiven Vorhersagewert (Positive Predictive Value, PPV) von 77 % dar und einen negativen Vorhersagewert (Negative Predictive Value, NPV) von 58 %.¹⁶

In der NSCLC-Subgruppe waren insgesamt 38 Patient:innen (R: n = 28, NR: n = 10). Mittels BiomeOne®-Test konnte man das Therapieansprechen bei 27 von 28 Patient:innen identifizieren, aber mittels PD-L1-Analyse bei „lediglich“ 24 Patient:innen (**Abb.**).¹⁶ Somit zeigte die Analyse mit BiomeOne® beim Lungenkarzinom eine Sensitivität von 78,6 % (95%-KI 63,3–93,8) und eine Spezifität von 50,0 % (95%-KI 19,0–80,1), während die Sensitivität von PD-L1 in dieser Kohorte bei 67,9 % (95%-KI 50,6–85,1) lag.

Diskussion

In unserem Forschungsprojekt haben wir gezeigt, dass die alleinige Verwendung von PD-L1 als Biomarker nicht genügend ist, um das Therapieansprechen vorherzusagen. Eine Kombination von verschiedenen Biomarkern



Acknowledgement an: Universitätsklinik für Urologie, Universitätsklinik der MedUni Wien/AKH Wien Klinische Abteilung für Onkologie, Medizinische Universität Graz, Universitätsklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Medizinische Universität Innsbruck, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz, Biome Diagnostics GmbH

- 1 Komiya K et al., Thorax Cancer 2019; 10:1798–804
- 2 Bilger G et al., Cancer Immunol Immunother 2021; 71:1719–31
- 3 Cristescu R et al., Science 2019; 362:eaar3593
- 4 Frankel AE et al., Neoplasia 2017; 19:848–55
- 5 Andrews MC et al., Nat Med 2021; 27:1432–41
- 6 Chau J et al., BMC Cancer 2021; 21:808
- 7 Spencer CN et al., Science 2021; 374:1632–40
- 8 Routy B et al., Science 2018; 359:91–7

- 9 Hakozaki T et al., Cancer Immunol Res 2020; 8:1243–50
- 10 Peters BA et al., Genome Med 2019; 11:61
- 11 Matson V et al., Science 2018; 359:104–8
- 12 Zheng Y et al., Gut Microbes 2020; 11:1030–42
- 13 Baruch EN et al., Science 2021; 371:602–609
- 14 Cascone T et al., Nat Med 2021; 27:504–14
- 15 Gopalakrishnan V et al., Science 2018; 359:97–103
- 16 Robinson I et al., Cancers (Basel) 2023; 15(13):3268

Thema: BiomeOne

Autor: Irina Robinson



Dr.ⁱⁿ Irina Robinson



OA Dr. Maximilian
Hochmair



Prim. Priv.-Doz. Dr.
Arschang Valipour

Abteilung für Innere Medizin und Pneumologie, Klinik Floridsdorf, Wien
Karl Landsteiner Institut für Lungenforschung und pneumologische Onkologie

FOTO: FINEACTS

könnte möglicherweise eine prädiktive Verbesserung bringen. Somit stellt der Darmmikrobiom-Stuhltest (BiomeOne®) eine interessante Ergänzung zu PD-L1 dar und könnte ein vielversprechendes diagnostisches Werkzeug sein, das in Kombination mit dem PD-L1-Expressionstest verwendet werden kann.

Schlussfolgerung

Dieses Studienprojekt war mit gewissen Limitationen verbunden. Die meisten Patient:innen, die in die Studie eingeschlossen wurden, hatten eine NSCLC-Diagnose. Daher ist der Darmmikrobiom-Stuhltest als prädiktiver Faktor möglicherweise nicht glei-

chermaßen für die getesteten Krebsarten interpretierbar. Eine andere Limitation ist die relativ kleine Patientengruppe. Dennoch glauben wir, dass unsere Studie den potenziellen Einsatz des Darmmikrobiom-Stuhltests als zusätzliches diagnostisches Instrument für die Therapiestrategie aufzeigt. ■

Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen; Nucala 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Nucala 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Nucala 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen: Jeder 1-ml-Fertigpen enthält 100 mg Mepolizumab. Mepolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der durch rekombinante DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt wird. Sonstige Bestandteile: Saccharose, Dinatriumhydrogenphosphat-Heptahydrat, Citronensäure-Monohydrat, Polysorbat 80, Natriumedetat (Ph.Eur.), Wasser für Injektionszwecke. Nucala 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Jede 1-ml-Fertigspritze enthält 100 mg Mepolizumab. Mepolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der durch rekombinante DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt wird. Sonstige Bestandteile: Saccharose, Dinatriumhydrogenphosphat-Heptahydrat, Citronensäure-Monohydrat, Polysorbat 80, Natriumedetat (Ph.Eur.), Wasser für Injektionszwecke. Nucala 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Jede 0,4-ml-Fertigspritze enthält 40 mg Mepolizumab. Mepolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der durch rekombinante DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt wird. Sonstige Bestandteile: Saccharose, Dinatriumhydrogenphosphat-Heptahydrat, Citronensäure-Monohydrat, Polysorbat 80, Natriumedetat (Ph.Eur.), Wasser für Injektionszwecke. Nucala 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Mepolizumab. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml Lösung 100 mg Mepolizumab. Mepolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der durch rekombinante DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt wird. Sonstige Bestandteile: Saccharose, Dinatriumhydrogenphosphat-Heptahydrat, Polysorbat 80, Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen zur systemischen Anwendung, (ATC-Code: R03A09). Anwendungsgebiete: Schwere eosinophiles Asthma: Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1). Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (Chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP): Nucala ist angezeigt als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA): Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA). Hypereosinophiles Syndrom (HES): Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne eine erkennbare, nicht-hämato-logische sekundäre Ursache (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1). Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Inhaber der Zulassung: GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irland. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Zulassungsnummer: Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen: EU/1/15/1043/003 1 Fertigpen, EU/1/15/1043/004 3 (3 x 1) Fertigpens (Mehrfachpackung), EU/1/15/1043/007 9 (9 x 1) Fertigpens (Mehrfachpackung); Nucala 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: EU/1/15/1043/005 1 Fertigspritze, EU/1/15/1043/006 3 (3 x 1) Fertigspritzen (Mehrfachpackung), EU/1/15/1043/008 9 (9 x 1) Fertigspritzen (Mehrfachpackung); Nucala 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: EU/1/15/1043/009 1 Fertigspritze, EU/1/15/1043/010 3 (3 x 1) Fertigspritzen (Mehrfachpackung); Nucala 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: EU/1/15/1043/001, EU/1/15/1043/002. Wei-

re Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Stand der Fachkurzinformation: 10/2022. Gültige Fach- und Gebrauchsinformationen zu den GSK Produkten in Österreich finden Sie auf <http://www.gsk-kompodium.at>. Zur Meldung von Verdacht auf unerwünschte Nebenwirkungen entsprechend der nationalen Vorgaben steht Ihnen unsere Pharmakovigilanzabteilung gerne zur Verfügung; Tel.: 01/97075-0, E-Mail: arzneimittelsicherheit@gsk.com.

Relvar Ellipta 92 Mikrogramm/22 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation, Relvar Ellipta 184 Mikrogramm/22 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Relvar Ellipta 92 Mikrogramm/22 Mikrogramm: Jede einzelne Inhalation enthält eine abgemessene Dosis (die aus dem Mundstück abgegebene Dosis) von 92 Mikrogramm Fluticasonfuroat und 22 Mikrogramm Vilanterol (als Trifenat). Dies entspricht einer abgemessenen Dosis von 100 Mikrogramm Fluticasonfuroat und 25 Mikrogramm Vilanterol (als Trifenat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede abgegebene Dosis enthält etwa 25 mg Lactose-Monohydrat. Relvar Ellipta 184 Mikrogramm/22 Mikrogramm: Jede einzelne Inhalation enthält eine abgegebene Dosis (die aus dem Mundstück abgegebene Dosis) von 184 Mikrogramm Fluticasonfuroat und 22 Mikrogramm Vilanterol (als Trifenat). Dies entspricht einer abgemessenen Dosis von 200 Mikrogramm Fluticasonfuroat und 25 Mikrogramm Vilanterol (als Trifenat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede abgegebene Dosis enthält etwa 25 mg Lactose-Monohydrat. Liste der sonstigen Bestandteile: Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Anwendungsgebiete: Asthma: 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 inhalatives Kortikosteroid) angezeigt ist: – Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und einer Bedarfsmedikation mit inhalativen kurzwirksamen Beta2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind. – Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta2-Agonisten bereits ausreichend eingestellt sind. Nur Relvar Ellipta 92 Mikrogramm/22 Mikrogramm: COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung): Relvar Ellipta ist angezeigt für die symptomatische Behandlung von Erwachsenen mit COPD mit einem FEV1 < 70 % des Normalwerts (nach Anwendung eines Bronchodilatators), die trotz regelmäßiger bronchodilatatorischer Therapie Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Sympathomimetika in Kombination mit Kortikosteroiden oder anderen Mitteln, exkl. Anticholinergika, ATC-Code: R03AK0. Inhaber der Zulassung: GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irland. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu den Abschnitten Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: 07/2023

Trelegy Ellipta 92 Mikrogramm/55 Mikrogramm/22 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede einzelne Inhalation enthält eine abgegebene Dosis (die aus dem Mundstück abgegebene Dosis) von 92 Mikrogramm

Fluticasonfuroat, 65 Mikrogramm Umeclidiniumbromid (entsprechend 55 Mikrogramm Umeclidinium) und 22 Mikrogramm Vilanterol (als Trifenat). Dies entspricht einer abgemessenen Dosis von 100 Mikrogramm Fluticasonfuroat, 74,2 Mikrogramm Umeclidiniumbromid, entsprechend 62,5 Mikrogramm Umeclidinium, und 25 Mikrogramm Vilanterol (als Trifenat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede abgegebene Dosis enthält etwa 25 mg Lactose-Monohydrat. Liste der sonstigen Bestandteile: Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Anwendungsgebiete: Trelegy Ellipta ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta2-Agonisten oder mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta2-Agonisten und einem langwirksamen Muscarinrezeptor-Antagonisten nicht ausreichend eingestellt sind (zu den Wirkungen hinsichtlich Symptomkontrolle und Vermeidung von Exazerbationen siehe Abschnitt 5.1 der veröffentlichten Fachinformation). Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Sympathomimetika in Kombination mit Anticholinergika einschließlich Dreifachkombinationen mit Kortikosteroiden, ATC-Code: R03AL08. Inhaber der Zulassung: GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irland. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu den Abschnitten Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: 08/2023

Trimbow 87 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Drugpack-Inhalation, Lösung.

Zusammensetzung (lärzlich wirksame Bestandteile nach Art und Menge): Jede abgegebene Dosis (die Dosis, die das Mundstück verlässt) enthält 87 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.), 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) und 9 Mikrogramm Glycopyrronium (als 11 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (Ph.Eur.)). Jede abgegebene Dosis (die Dosis, die das Ventil verlässt) enthält 100 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.), 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) und 10 Mikrogramm Glycopyrronium (als 12,5 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (Ph.Eur.)). Wirkstoffgruppe: ATC-Code R03AL09 Anwendungsgebiete: COPD Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta2-Agonisten oder einer Kombination aus einem langwirksamen Beta2-Agonisten und einem langwirksamen Muskarin-Antagonisten nicht ausreichend eingestellt sind (zu den Wirkungen hinsichtlich Symptomkontrolle und Prävention von Exazerbationen siehe Abschnitt 5.1). Asthma: Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta2-Agonisten und einem mitteldosierten inhalativen Kortikosteroid nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Hilfsstoffe: Ethanol, Salzsäure, Norfluran (Treibmittel). Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers: Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Italien. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Erstellungsdatum/Änderungsdatum: 20.01.2021