

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Lungenfunktionsparameter

Die Befunde der Lungenfunktionstests sind in Tab. 4 bzw. Abb. 4 und 5 dargestellt.

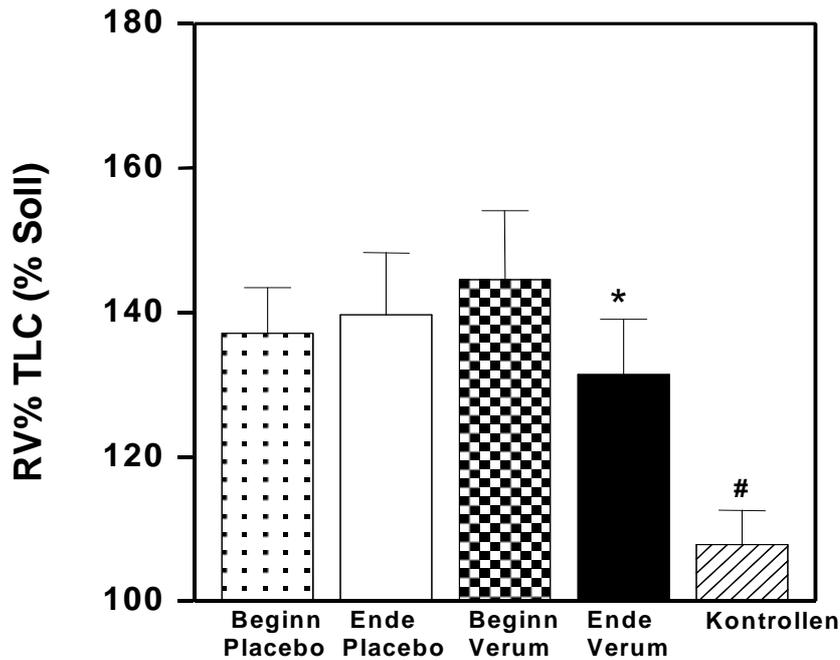
RV % TLC, ein Parameter der Überblähung, zeigte nach der zwölfwöchigen Therapiephase mit HFA- 134 Beclometason mit 131, 36 % Sollwertes einen signifikant niedrigeren Wert im Vergleich zu 144,52 % Sollwert zu Beginn der Behandlung mit Beclometason ( $p < 0,05$ ). Der Peak - Flow Wert (PEF) erhöhte sich von 4,93 Liter auf 5,53 Liter unter der Behandlung mit HFA- 134 Beclometason ( $p < 0,05$ ). Innerhalb der Placebophase zeigten sich keine signifikanten Differenzen. Bezüglich der FEV<sub>1</sub> und FVC - Werte waren keine signifikanten Änderungen durch die Therapie mit Beclometason zu verzeichnen.

**Tab.4.:** Lungenfunktionsparameter der Studienpopulation zu Beginn und am Ende jeder Therapiephase beziehungsweise der Kontrollgruppe. Angegeben ist der Mittelwert  $\pm$  SEM.

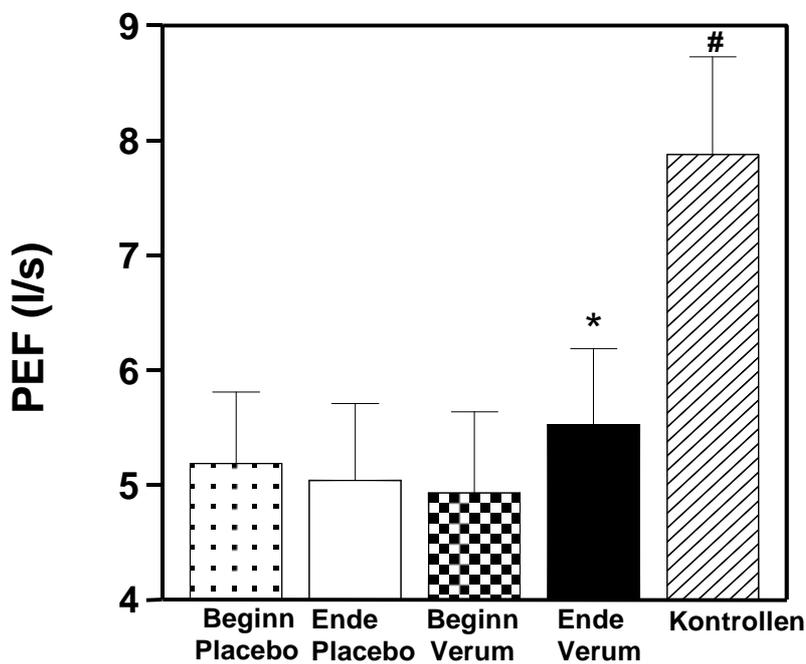
\*  $p < 0,05$  im Vergleich zum Beginn der Therapiephase mit Beclometason.

#  $p < 0,05$ , ##  $p < 0,01$  im Vergleich zur Placebo- und Verumphase.

	<b>Beginn Placebo</b>	<b>Ende Placebo</b>	<b>Beginn Verum</b>	<b>Ende Verum</b>	<b>Kontrollen</b>
<b>VC (l)</b>	2,82 $\pm$ 0,25	2,82 $\pm$ 0,24	2,77 $\pm$ 0,25	2,81 $\pm$ 0,25	3,56 $\pm$ 0,25 n=11
<b>VC % Soll</b>	75,15 $\pm$ 2,32	75,34 $\pm$ 2,87	73,71 $\pm$ 2,79	74,8 $\pm$ 3,37	96,4 $\pm$ 3,94 n=11
<b>FVC (l)</b>	2,93 $\pm$ 0,26	2,89 $\pm$ 0,24	2,80 $\pm$ 0,248	2,97 $\pm$ 0,25	3,57 $\pm$ 0,26 n=11
<b>FVC % Soll</b>	80,85 $\pm$ 2,62	80,12 $\pm$ 3,46	77,63 $\pm$ 3,34	82,43 $\pm$ 3,41	99,91 $\pm$ 3,83 n=11
<b>FEV1 (l)</b>	1,88 $\pm$ 0,19	1,82 $\pm$ 0,19	1,82 $\pm$ 0,19	1,89 $\pm$ 0,18	3,08 $\pm$ 0,25 n=11
<b>FEV1 % Soll</b>	64,97 $\pm$ 3,93	62,93 $\pm$ 4,97	63,37 $\pm$ 4,94	65,93 $\pm$ 4,93	102,39 $\pm$ 4,46 n=11
<b>FEV1%VC</b>	66,71 $\pm$ 2,99	64,16 $\pm$ 3,43	65,96 $\pm$ 3,52	67,95 $\pm$ 3,39	86 $\pm$ 1,54 n=11
<b>FEV1% VC % Soll</b>	86,96 $\pm$ 3,81	83,70 $\pm$ 4,51	86,18 $\pm$ 4,91	88,66 $\pm$ 4,43	108,8 $\pm$ 2,26 n=11
<b>PEF (l/s)</b>	5,19 $\pm$ 0,62	5,04 $\pm$ 0,67	4,93 $\pm$ 0,71	5,53 $\pm$ 0,66	7,88 $\pm$ 0,85 <sup>#</sup> n=11
<b>PEF % Soll</b>	69,26 $\pm$ 5,79	67,96 $\pm$ 7,49	65,93 $\pm$ 8,07	74,55 $\pm$ 7,44	107,18 $\pm$ 6,89 <sup>#</sup> n=11
<b>R tot (kPa*s/l)</b>	0,42 $\pm$ 0,04	0,48 $\pm$ 0,07	0,47 $\pm$ 0,08	0,45 $\pm$ 0,08	0,24 $\pm$ 0,042 n=10
<b>R tot % Soll</b>	139,66 $\pm$ 13,99	159,40 $\pm$ 23,94	161,68 $\pm$ 28,20	148,93 $\pm$ 27,36	79,23 $\pm$ 14,19 n=10
<b>RV (l)</b>	3,32 $\pm$ 0,34	3,37 $\pm$ 0,30	3,51 $\pm$ 0,36	3,13 $\pm$ 0,32	2,22 $\pm$ 0,11 n=10
<b>RV % Soll</b>	149,35 $\pm$ 12,20	154,33 $\pm$ 15,57	160,83 $\pm$ 17,66	141,37 $\pm$ 12,69	119,7 $\pm$ 7,37 n=10
<b>TLC (l)</b>	6,25 $\pm$ 0,49	6,28 $\pm$ 0,47	6,33 $\pm$ 0,51	6,17 $\pm$ 0,48	5,78 $\pm$ 0,33 n=10
<b>TLC % Soll</b>	101,55 $\pm$ 4,59	102,56 $\pm$ 5,19	103,01 $\pm$ 5,37	100,39 $\pm$ 4,31	103,71 $\pm$ 4,5 n=10
<b>RV% TLC</b>	52,54 $\pm$ 2,77	53,18 $\pm$ 2,85	54,88 $\pm$ 2,93	50,35 $\pm$ 3,05*	39,35 $\pm$ 1,82 <sup>##</sup> n=10
<b>RV% TLC % predicted</b>	137,14 $\pm$ 6,33	139,75 $\pm$ 8,51	144,52 $\pm$ 9,59	131,36 $\pm$ 7,70 *	107,86 $\pm$ 4,75 <sup>#</sup> n=10



**Abb. 4.:** Effekt von HFA 134 Beclometason auf RV % TLC % Soll der COPD Patienten (n=11) beziehungsweise Werte der Kontrollgruppe (n=10); \* p<0,05 im Vergleich zum Beginn der Therapiephase mit Beclometason, # p<0,05 im Vergleich zur Placebo- und Verumphase.



**Abb. 5.:** Effekt von HFA 134 Beclometason auf den PEF (l/s) der Patienten (n=11) beziehungsweise Werte der Kontrollgruppe (n=11); \* p<0,05 im Vergleich zum Beginn der Therapiephase mit Beclometason, # p<0,05 im Vergleich zur Placebo- und Verumphase.

## 4.2. Serum Cortisol

Der Serumsortisolspiegel wurde jeweils am Ende der 12-wöchigen Therapiephasen in der Patientengruppe beziehungsweise einmalig bei der Kontrollgruppe bestimmt. In allen Fällen erfolgte die Blutabnahme in den Vormittagsstunden. Die Behandlung mit HFA - Beclomethason zeigte keinen Einfluss auf den Serumcortisolspiegel. Die Ergebnisse der Serumcortisolbestimmungen sind in Tab. 5 dargestellt.

**Tab.5.:** Serumcortisolspiegel der Studienpopulation am Ende jeder Therapiephase bzw. der Kontrollgruppe. Angegeben ist der Mittelwert  $\pm$  SEM.

	Placebo	Verum	Kontrollen
<b>Serum Cortisol (nmol/l)</b>	358,15 $\pm$ 36,62 <sup>n=11</sup>	329, 88 $\pm$ 56,98 <sup>n=11</sup>	237,18 $\pm$ 106,44 <sup>n=11</sup>

## 4.3. 6 – Minuten - Gehstest

Unter der Therapie mit HFA Beclometason war keine signifikante Steigerung der Gehstrecke im 6 – Minuten - Gehstest zu verzeichnen. Die Ergebnisse sind in Tab. 6 dargestellt.

**Tab.6.:** Ergebnis des 6 – Minuten - Gehstests der Studienpopulation zu Beginn und am Ende jeder Therapiephase. Angegeben ist der Mittelwert  $\pm$  SEM.

	Beginn Placebo	Ende Placebo	Beginn Verum	Ende Verum
<b>Gehstrecke (m)</b>	503,77 $\pm$ 33,93 <sup>n=11</sup>	438,90 $\pm$ 42,27 <sup>n=10</sup>	497,15 $\pm$ 38,25 <sup>n=10</sup>	510,20 $\pm$ 30,65 <sup>n=10</sup>

## 4.4. Zytokinfreisetzung der Monozyten

### 4.4.1. GM-CSF, Mip-1 $\alpha$ , IFN- $\gamma$

Die Ergebnisse der Zytokinmessungen von GM-CSF und Mip-1 $\alpha$  der Monozyten und Kontrollen sind in Tab. 7 und 8 dargestellt.

HFA Beclometason hatte keinen Effekt auf die Freisetzung von GM-CSF und MIP-1 $\alpha$  aus Monozyten von COPD - Patienten. Die Konzentration blieb auch durch die Stimulation mit LPS oder IL-1 $\beta$  unbeeinflusst.

Eine IFN- $\gamma$  Freisetzung konnte in der Mehrheit aller Überstände nicht nachgewiesen werden.

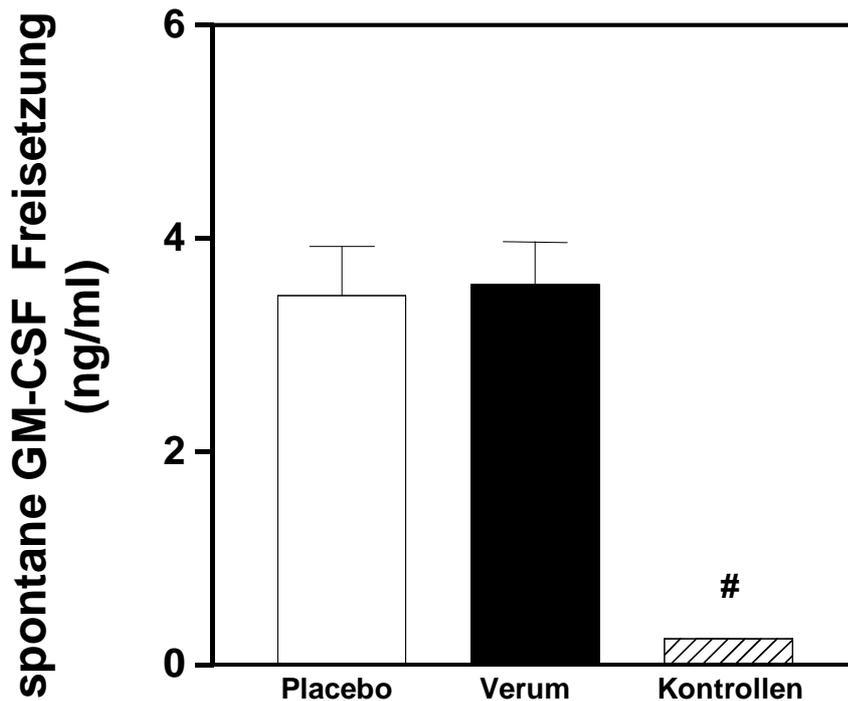
**Tab.7.:** GM-CSF Freisetzung aus Monozyten von COPD - Patienten sowie gesunden Kontrollen, spontan sowie LPS oder IL-1 $\beta$  stimuliert. Angegeben ist der Mittelwert  $\pm$  SEM.

GM-CSF (pg/ml)			
	Ohne Stimulation	LPS (10 $\mu$ g/ml)	IL-1 $\beta$ (10ng/ml)
<b>Placebo</b>	3,4 $\pm$ 0,46 <sup>n=11</sup>	571,85 $\pm$ 207,72 <sup>n=11</sup>	23,15 $\pm$ 5,48 <sup>n=11</sup>
<b>Verum</b>	3,57 $\pm$ 0,4 <sup>n=11</sup>	479,63 $\pm$ 227,23 <sup>n=11</sup>	25,98 $\pm$ 5,76 <sup>n=11</sup>
<b>Kontrollen</b>	0,25 $\pm$ 0,0 <sup>n=11</sup>	919,19 $\pm$ 238,09 <sup>n=11</sup>	63,93 $\pm$ 18,01 <sup>n=11</sup>

**Tab.8.:** Mip-1 $\alpha$  Freisetzung aus Monozyten von COPD - Patienten sowie gesunden Kontrollen, spontan sowie LPS oder IL-1 $\beta$  stimuliert. Angegeben ist der Mittelwert  $\pm$  SEM.

Mip-1 $\alpha$ (ng/ml)			
	Ohne Stimulation	LPS (10 $\mu$ g/ml)	IL-1 $\beta$ (10ng/ml)
<b>Placebo</b>	0,02 $\pm$ 0,01 <sup>n=11</sup>	84,92 $\pm$ 17,79 <sup>n=11</sup>	1,11 $\pm$ 0,56 <sup>n=11</sup>
<b>Verum</b>	0,01 $\pm$ 0,00 <sup>n=11</sup>	75,75 $\pm$ 13,21 <sup>n=11</sup>	1,01 $\pm$ 0,27 <sup>n=11</sup>
<b>Kontrollen</b>	0,02 $\pm$ 0,00 <sup>n=11</sup>	83,21 $\pm$ 11,33 <sup>n=11</sup>	1,57 $\pm$ 0,34 <sup>n=11</sup>

Die Kontrollgruppe zeigte eine signifikant niedrigere spontane GM-CSF- Freisetzung als die COPD - Patienten. Nach Stimulation mit LPS und IL-1 $\beta$  waren zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten mit COPD keine signifikanten Unterschiede in der Freisetzung von GM-CSF messbar. Die spontane GM-CSF Freisetzung ist in Abb. 7 dargestellt.



**Abb.7.:** Spontane GM-CSF Freisetzung aus Monozyten von COPD - Patienten (n =11) beziehungsweise Werte der Kontrollgruppe (n=11); # p<0,05 im Vergleich zur Placebo- und Verumphase.

#### 4.4.2. Interleukin- 10 (IL-10)

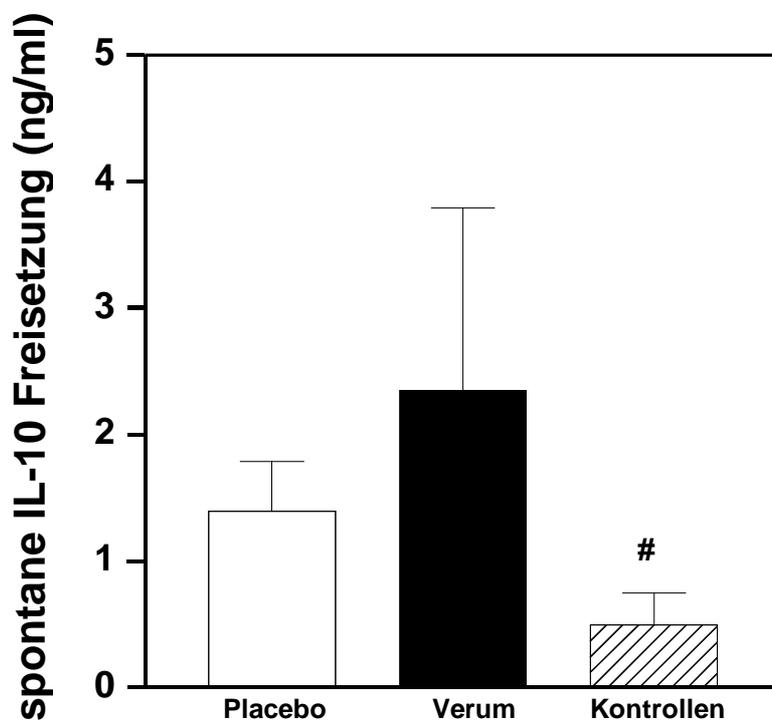
Die Ergebnisse der Zytokinmessungen von IL-10 der Blutmonozyten und Kontrollen sind in Tab. 9 dargestellt.

HFA Beclometason hatte keinen Effekt auf die Freisetzung von IL-10 aus Monozyten von COPD - Patienten. Die Konzentration blieb auch durch die Stimulation mit LPS oder IL-1 $\beta$  unbeeinflusst.

**Tab.9.:** IL-10 Freisetzung aus Monozyten von COPD - Patienten sowie gesunden Kontrollen, spontan sowie LPS und IL-1 $\beta$  stimuliert. Angegeben ist der Mittelwert  $\pm$  SEM.

IL-10 (pg/ml)			
	Ohne Stimulation	LPS (10 $\mu$ g/ml)	IL-1 $\beta$ (10ng/ml)
Placebo	1,39 $\pm$ 0,39 <sup>n=11</sup>	1467,87 $\pm$ 299,57 <sup>n=11</sup>	46,94 $\pm$ 7,12 <sup>n=11</sup>
Verum	2,35 $\pm$ 1,44 <sup>n=11</sup>	1828,22 $\pm$ 179,14 <sup>n=11</sup>	69,63 $\pm$ 15,09 <sup>n=11</sup>
Kontrollen	0,5 $\pm$ 0,3 <sup>n=11</sup>	1423,57 $\pm$ 211,49 <sup>n=11</sup>	71,50 $\pm$ 14,29 <sup>n=11</sup>

Die Kontrollgruppe zeigte eine signifikant niedrigere spontane IL-10 Freisetzung als die COPD - Patienten. Nach Stimulation durch LPS und IL-1 $\beta$  waren zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten mit COPD keine signifikanten Unterschiede in der Freisetzung von IL-10 messbar. Die spontane IL-10 Freisetzung ist in Abb. 7 dargestellt.



**Abb.8.:** Spontane IL-10 Freisetzung COPD- Patienten (n=11) beziehungsweise Werte der Kontrollgruppe (n=11); # p<0,05 im Vergleich zur Placebo- und Verumphase.

## 4.5. BAL - Befunde

Die BAL wurde jeweils am Ende der beiden Therapiephasen durchgeführt. Die BAL - Befunde der Studienpopulation sind in Tab. 10 dargestellt.

**Tab.10.:** BAL - Befunde der COPD - Patienten, angegeben als Mittelwert  $\pm$  SEM. Die BAL wurde jeweils am Ende der Therapiephasen durchgeführt.\* $p < 0,05$

	Placebo	Verum
<b>BAL-Rückfluss (ml)</b>	75,46 $\pm$ 6,69 <sup>n=11</sup>	63,91 $\pm$ 6,55 <sup>n=11</sup>
<b>BAL-Rückfluss (%)</b>	49,73 $\pm$ 4,04 <sup>n=11</sup>	42,77 $\pm$ 4,14 <sup>n=11</sup>
<b>Zellzahl x10<sup>6</sup>/ml</b>	0,49 $\pm$ 0,3 <sup>n=11</sup>	5,44 $\pm$ 5,26 <sup>n=11</sup>
<b>Makrophagen (%)</b>	68,09 $\pm$ 9,6 <sup>n=11</sup>	64,82 $\pm$ 9,95 <sup>n=11</sup>
<b>Lymphozyten (%)</b>	7,64 $\pm$ 1,91 <sup>n=11</sup>	13,36 $\pm$ 3,08 <sup>n=11</sup> *
<b>Neutrophile Granulozyten (%)</b>	22,09 $\pm$ 9,06 <sup>n=11</sup>	20,46 $\pm$ 8,11 <sup>n=11</sup>
<b>Eosinophile Granulozyten (%)</b>	0,82 $\pm$ 0,4 <sup>n=11</sup>	0,55 $\pm$ 0,31 <sup>n=11</sup>
<b>CD4/ CD8 Ratio</b>	2,04 $\pm$ 0,85 <sup>n=11</sup>	1,93 $\pm$ 0,61 <sup>n=11</sup>

Zwischen beiden Therapiephasen zeigten sich nach Differenzierung der BAL - Zellen keine signifikanten Unterschiede in den prozentualen Anteilen der Makrophagen, neutrophilen und eosinophilen Granulozyten. Die Gesamtzellzahl sowie die CD4/ CD8-Ratio zeigten ebenfalls keine signifikanten Differenzen.

Die Lymphozytenzahl in der Lavageflüssigkeit ergab nach der Therapiephase mit HFA-Beclometason einen höheren Wert als nach der Placebophase ( $p < 0,05$ ), der jedoch noch immer im Normbereich lag. Daher hat diese Erhöhung keine klinische Relevanz.

#### 4.6. St. George Respiratory Questionnaire

In der Auswertung des St. George Respiratory Questionnaire korreliert ein höherer Punktwert mit einem schlechteren Gesundheitszustand beziehungsweise mit einer minderen Lebensqualität. Unter der Behandlung mit HFA- 134 Beclometason war im Vergleich zur Placebophase ein signifikant niedrigerer Punktwert in der Sektion der Symptome zu verzeichnen. Frequenz und/oder Intensität von zum Beispiel Husten, Auswurf und Luftnot konnten durch diese Darreichungsform des inhalativen Glukokortikoids signifikant gemildert werden. Der Gesamtpunktwert war unter der Behandlung mit HFA- Beclometason im Vergleich zur Placebophase zwar niedriger, eine signifikante Änderung war jedoch nicht zu verzeichnen. Die Sektionen ‚Aktivität‘ und ‚Einfluss‘ zeigten sich unbeeinflusst von den jeweiligen Therapiephasen.

Die Ergebnisse des St. George Respiratory Questionnaire sind in Tab.13 dargestellt.

**Tab.13:** Ergebnisse des St. George Respiratory Questionnaire der Studienpopulation zu Beginn und am Ende jeder Therapiephase beziehungsweise der Kontrollgruppe.

\* > 4,3 Units verglichen zum Ende der Placebophase.

	<b>Beginn Placebo</b>	<b>Ende Placebo</b>	<b>Beginn Verum</b>	<b>Ende Verum</b>	<b>Kontrollen</b>
<b>Symptom</b>	57,48	55,14	54,58	47,76 <sup>*</sup>	10,74
<b>Aktivität</b>	62,86	58,81	58,97	57,65	0,57
<b>Einfluss</b>	33,40	36,41	32,83	34,67	1,18
<b>Total</b>	46,11	46,20	44,28	43,82	2,50