

Weitere Langzeitdaten nötig

# Tiotropium bei COPD

Das Anticholinergikum Tiotropium gilt nach Leitlinienempfehlungen neben langwirkenden Beta-2-Mimetika als Mittel der ersten Wahl zur Dauertherapie der mittelgradigen chronisch obstruktiven Lungenerkrankung. Die Datenlage erscheint verbesserungsbedürftig.

Die Verordnungen inhalativer Anticholinergika hat seit Neueinführung von Tiotropium im Jahre 2002 stark zugenommen. Als weiteres inhalatives Anticholinergikum ist seit 1974 Ipratropium verfügbar. Oxitropium wurde 2003 vom Markt genommen. Tiotropium ist nur zur Dauertherapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) zugelassen. Im Gegensatz dazu kann Ipratropium zur Verhütung und Therapie von Atemnot bei COPD oder bei leichtem bis mittelschwerem Asthma eingesetzt werden. Inhalative Anticholinergika hemmen reversibel bronchokonstriktive Effekte von Acetylcholin an der Bronchialmuskulatur. Aufgrund der hohen Affinität zu und der langsamen Dissoziation von den Muscarin-Rezeptoren hat Tiotropium eine lange Wirkungsdauer, die eine Einmalgabe pro Tag und dadurch eine bessere Compliance ermöglicht. Mit einer Halbwertszeit von zwei bis vier Stunden muss Ipratropium drei- bis viermal täglich angewendet werden; ähnlich den kurzwirkenden Beta-2-Mimetika ist es nur als Bedarfstherapie bei akuter Atemnot bei COPD oder Asthma geeignet.

## Cochrane-Review

Im dritten Quartal 2006 wurde eine aktualisierte systematische Übersicht publiziert, in der alle bisher mit Tiotropium bei COPD durchgeführten randomisierten kontrollierten Studien systematisch erfasst und evaluiert wurden. Die Übersichtsarbeit wurde methodisch valide durchgeführt. Bei der ausführlichen, von zwei unabhängigen Reviewern durchgeführten Recherche erfüllten nach Ausschluss doppelt publizierter Studien neun mit insgesamt 6.584 Patienten die Einschlusskriterien. Sieben Studien davon waren reine Placebovergleiche; zwei


vergleichen Tiotropium mit einem anderen Bronchodilatator. Eine dieser beiden Studien war ein Vergleich von Tiotropium mit Ipratropium aus dem Jahr 2002, dem eine gemeinsame Auswertung einer im Jahre 2000 publizierten und einer unveröffentlichten Studie zu Grunde lag. Die andere Studie aus dem Jahre 2003 war ein dreiarziger Vergleich zwischen Tiotropium, Salmeterol und Placebo, der ebenfalls Daten einer publizierten und einer nicht publizierten randomisierten Studie zusammenfasste. Die Studien mussten eine Mindestlaufzeit von einem Monat haben und Daten zu mindestens einem der folgenden drei klinischen Endpunkte enthalten, die die primären Endpunkte in der Metaanalyse darstellten: Exazerbation einer COPD, arzneimittelassoziierte Krankenhauseinweisungen oder Gesamtmortalität. Eine Exazerbation wurde definiert als Neuauftreten oder Verschlechterung eines oder mehrerer respiratorischer Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe, Giemen u. ä.) über mindestens drei Tage mit Bedarf einer therapeutischen Intervention. Des Weiteren wurden Lebensqualität, Symptom-Scores, spirometrische Indizes, Belastungstests, Zusatzbedarf an Bronchodilatoren oder an anderer Komedikation (Antibiotika, Steroide) und das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (Palpitationen, Mundtrockenheit, Visusstörungen, Harnverhalt, Konstipation) analysiert.

## Ergebnisse

Die Beobachtungszeit der Studien lag zwischen einem und zwölf Monaten. Gegenüber Placebo reduzierte Tiotropium die Zahl der Exazerbationen (relativ um 25 Prozent) und Krankenhausaufnahmen wegen einer COPD (relativ um 35 Prozent), nicht jedoch die Mortalität. Auch die analysierten spirometrischen Parameter sowie die anhand von Scores erfasste Lebensqualität und Symptomlast wurde durch Tiotropium signifikant verbessert. Für die in der Praxis interessierenden Vergleiche zwischen Tiotropium und Ipratropium bzw. zwischen Tiotropium und Salmeterol standen aus allen Studien nur die Daten von gut 500 bzw. gut 800 Patienten zur Verfügung. Exazerbationen waren unter Tiotropium seltener als unter Ipratropium (relativ um 36 Prozent), nicht aber verglichen mit Salmeterol. Hospitalisationen waren unter Tiotropium

allenfalls in der Tendenz seltener als unter Ipratropium oder Salmeterol. Bei der Sterblichkeit zeigte sich kein Unterschied zwischen Tiotropium und Ipratropium, auffällig war aber eine numerisch, wenn auch nicht signifikant deutlich höhere Mortalität unter Salmeterol im Vergleich zu Tiotropium (6fach). Bei den meisten der analysierten spirometrischen Parameter schnitt Tiotropium günstiger ab als Ipratropium. Die Scores zur Lebensqualität und Symptomlast fielen zwar im Vergleich zu Ipratropium, nicht jedoch gegenüber Salmeterol unter Tiotropium signifikant besser aus. Unter Tiotropium waren unerwünschte Arzneimittelwirkungen gegenüber Placebo häufiger, aber auch im Vergleich zu Ipratropium und Salmeterol. Mundtrockenheit war dabei eindeutig die häufigste Nebenwirkung.

## Bewertung

Tiotropium ist erwartungsgemäß wirksamer als Placebo. Der klinische Zusatznutzen im Vergleich zu Ipratropium bei der Reduktion von Exazerbationen und stationären Aufnahmen wegen COPD ist jedoch allenfalls mäßig und nur durch eine begrenzte Datenbasis belegt. Langzeitvergleiche fehlen, ein Einfluss auf die Progredienz der Erkrankung und die krankheitsspezifische Mortalität ist bisher nicht gezeigt. Von Vorteil ist die Einmalgabe pro Tag, die auch zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten beitragen dürfte. Mundtrockenheit kommt dagegen häufiger vor als unter Ipratropium. Gegenüber Salmeterol sind Vorteile hinsichtlich Exazerbationsrate und stationärer Aufenthalte nicht ausreichend gesichert. Zur Absicherung der Empfehlung von Tiotropium als ein Mittel der Wahl in der Dauertherapie von Patienten mit mäßig- bis schwergradiger COPD in der Versorgungsleitlinie von 2006 und in der „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)“ von 2005 wären weitere Nutzenbelege und Langzeitdaten dringend zu wünschen. 

Isabel Püntmann, Dr. Hans Wille, Institut für Klinische Pharmakologie, Klinikum Bremen-Mitte, Bremen