K. M. Beeh[1,2]
J. Beier[1,2]
R. Buhl[2]
P. Stark-Lorenzen[3]
F. Gerken[4]
N. Metzdorf[4]
für die ATEM-Studiengruppe

Wirksamkeit von Tiotropiumbromid (Spiriva®) bei verschiedenen Schweregraden der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD)

Efficacy of Tiotropium Bromide (Spiriva®) in Patients with Chronic-Obstructive Pulmonary Disease (COPD) of Different Severities

Zusammenfassung

Hintergrund: Die multizentrische Studie überprüfte die Wirksamkeit von Tiotropiumbromid bei Patienten mit verschiedenen COPD-Schweregraden in Facharztpraxen während einer dreimonatigen Behandlung. **Methode:** In eine randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Studie wurden COPD-Patienten (FEV_1/FVC < 70%, FEV_1 ≤ 70% vom Sollwert; Alter ≥ 40 Jahre; ≥ 10 Packungsjahre) verschiedener Schweregrade eingeschlossen. Zielkriterium war der Einfluss von 18 µg Tiotropiumbromid 1 × täglich auf Lungenfunktion und Exazerbationen über 12 Wochen. Dabei wurden spirometrische Messungen jeweils vor (trough Wert) und 2 Std. nach Gabe der Studienmedikation durchgeführt. **Ergebnisse:** 1639 Patienten (1236 Tiotropiumbromid, 403 Plazebo; FEV_1-Reversibilität nach 200 µg Ipratropiumbromid + 200 µg Fenoterol: 7,9 ± 7,5% v. Soll [MW ± SD]) wurden randomisiert. Tiotropiumbromid führte nach 12 Wochen Behandlung zu einem signifikanten Anstieg sowohl von „trough" FEV_1 (23 – 24 h nach letzter Inhalation, + 79 ± 17 ml) als auch der Werte 2 h nach Tiotropiumbromid-Inhalation (+ 128 ± 19 ml) (alle Werte vs. Plazebo, adjustierter MW ± SE, p < 0,0001). Entsprechend wurden FVC und IVC signifikant gebessert. Bei leichter COPD (FEV_1 ≥ 50 – 70%) waren die Verbesserungen am ausgeprägtesten (trough FEV_1 + 113 ± 29 ml, 2 h post-Inhalation + 181 ± 33 ml; alle Werte vs. Plazebo, p < 0,0001). 14,6% der mit Tiotropium behandelten Patienten erlitten eine COPD-Exazerbation vs. 19,9% der Plazebo-behandelten Patienten (p = 0,0151). Die Zeit bis zum ersten Auftreten einer Exazerbation war unter Tiotropium verlängert (p = 0,0092 vs. Plazebo).

Abstract

Background: Aim of this study was to evaluate the efficacy of inhaled Tiotropium bromide in COPD patients of different severities in pneumological practices during a three months clinical trial. **Methods:** A randomized, double blind, placebo controlled study including COPD-patients (FEV_1/FVC < 70%, FEV_1 ≤ 70% predicted; age ≥ 40 years; ≥ 10 pack years) of different severities was performed. The efficacy of 18 µg Tiotropium bromide once daily on lung function and exacerbations over 12 weeks was evaluated by respective pulmonary function tests (spirometry) before (trough value) and 2 hours after inhalation of study medication. **Results:** 1639 patients (1236 Tiotropium bromide, 403 placebo; FEV_1 reversibility after 200 µg Ipratropium bromide + 200 µg Fenoterol: 7.9 ± 7.5% predicted [mean ± sd]) were randomized. After 12 weeks of treatment Tiotropium bromide led to significant increases of trough FEV_1 (23 – 24 h after last inhalation; + 79 ± 17 ml), and 2 h after Tiotropium bromide inhalation (+ 128 ± 19 ml) (all values vs. placebo, adjusted mean ± se, p < 0.0001). FVC and IVC were also improved significantly. In mild COPD (FEV_1 ≥ 50 – 70%) improvements were most pronounced (trough FEV_1 + 113 ± 29 ml, 2 h post-inhalation + 181 ± 33 ml; all values vs. placebo., p < 0.0001). 14.6% of patients treated with Tiotropium bromide had a COPD exacerbation vs. 19.9% of patients treated with placebo (p = 0.0151). The time to first exacerbation was prolonged (p = 0.0092 vs. placebo). **Conclusion:** Tiotropium bromide 18 µg once daily led to a persistent improvement of lung function and a reduction of exacerbations in patients with COPD of different severities.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Institutsangaben
[1] insaf Institut für Atemwegsforschung, Wiesbaden
[2] III. Med. Klinik, Universitätsklinik Mainz
[3] Pfizer GmbH, Karlsruhe
[4] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim

Korrespondenzadresse
Priv.-Doz. Dr. med. Kai Michael Beeh · insaf Institut für Atemwegsforschung · Biebricher Allee 34 · 65187 Wiesbaden · E-mail: k.beeh@insaf-wi.de

Eingang: 5. August 2005 · **Nach Revision akzeptiert:** 15. Dezember 2005

Bibliografie
Pneumologie 2006; 60: 341–346 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2005-919145
ISSN 0934-8387

Schlussfolgerung: Tiotropiumbromid 18 μg einmal täglich führt zu einer langanhaltenden Besserung der Lungenfunktion und Reduktion von Exazerbationen bei COPD-Patienten aller Schweregrade.

Einleitung

Bronchodilatatoren sind sowohl nach nationalen [1] als auch internationalen Empfehlungen [2] Basistherapie der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). Erreicht die Einschränkung der Lungenfunktion, gemessen an der Ein-Sekundenkapazität (FEV_1), einen Schweregrad von unter 80% des Sollwertes, sollten langwirksame Bronchodilatatoren bevorzugt eingesetzt werden [2]. Langwirksame Bronchodilatatoren wie Anticholinergika und β-Sympathomimetika weisen gegenüber kurzwirksamen Substanzen neben einem vereinfachten Dosierungsschema zudem auch ein verbessertes klinisches Wirkungsprofil auf. Entsprechende klinische Studien belegen den Vorteil langwirksamer Substanzen im Hinblick auf Lungenfunktion, Symptome, Lebensqualität und Exazerbationshäufigkeit.

Neben den langwirksamen β-Sympathomimetika Salmeterol und Formoterol gilt das langwirksame Anticholinergikum Tiotropium als Bronchodilatator der ersten Wahl bei COPD [2]. Tiotropium verbesserte in großen randomisierten Studien gegenüber Ipratropium bzw. Plazebo alle klinisch relevanten Endpunkte [3,4]. In diesen Studien wurden jedoch vornehmlich COPD-Patienten mit mittelschwerer oder schwerer obstruktiver Ventilationsstörung behandelt. Ziel der hier vorgelegten Untersuchung war die Prüfung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tiotropium in einem großen Patientenkollektiv verschiedener COPD-Schweregrade unter praxisnahen Bedingungen in deutschen pneumologischen Facharztpraxen. Primäre Zielkriterien waren dabei die Verbesserung der Lungenfunktion 23–24 Stunden nach der vorhergehenden Inhalation (trough-Wert) und 2 Stunden nach Inhalation der Studienmedikation. Weiterhin wurde die Reduktion von COPD-Exazerbationen untersucht.

Material und Methode

Patienten

In die 12-wöchige Plazebo-kontrollierte Studie wurden COPD-Patienten verschiedener Schweregrade eingeschlossen. Die multizentrische Studie wurde in 294 pneumologischen Prüfzentren in Deutschland durchgeführt. Prüfzentren waren pneumologische Facharztpraxen oder pneumologische Klinikambulanzen sowie eine geringe Anzahl von internistischen Praxen mit Schwerpunkt Atemwegserkrankungen (< 10). Die Patienten mussten eine stabile COPD mit einem $FEV_1 \leq 70\%$ vom Sollwert und einem FEV_1/FVC-Verhältnis < 0,7 haben. Gefordert war eine Raucheranamnese von mindestens 10 Packungsjahren und ein Alter von mindestens 40 Jahren. Patienten mit einer Asthmaanamnese oder Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis, die auf ein eher asthmatisches Krankheitsbild hindeuteten, waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren die Notwendigkeit einer Sauerstofflangzeittherapie oder ein respiratorischer Infekt in den sechs Wochen vor Screening, sowie signifikante Begleiterkrankungen.

Für alle teilnehmenden Zentren lagen vor Beginn des Patienteneinschlusses positive Voten der zuständigen Ethikkommissionen vor.

Langwirksame β-Mimetika und andere (kurzwirksame) Anticholinergika als das Prüfpräparat wurden zu Beginn der Studie als nicht erlaubte Begleitmedikation abgesetzt. Kurzwirksame β-Mimetika zur Inhalation wurden einheitlich durch Fenoterol Dosieraerosol zur bedarfsweisen Anwendung ersetzt.

Ablauf der klinischen Prüfung

Screening

Am ersten Tag der Studie wurde ein Bronchospasmolysetest mit Ipratropiumbromid 200 μg plus Fenoterol 200 μg durchgeführt. Dieser Test diente dazu, das möglichst maximale bronchodilatatorische Potential der Patienten vor dem Eintritt in die Studie zu ermitteln. Das Ergebnis des Testes war jedoch kein Einschlusskriterium.

Randomisation und Behandlungsphase

Nach einer einwöchigen Run in-Phase wurden die Patienten randomisiert und erhielten in der Praxis erstmals doppelblind die Prüfmedikation (Tiotropiumbromid oder Plazebo, Verhältnis 3 : 1). 30 und 10 Minuten vor der Inhalation (Baseline) der Prüfmedikation und 2 Stunden danach wurde die Lungenfunktion (FEV_1, FVC und IVC) gemessen. In der anschließenden 12-wöchigen Behandlungsphase inhalierten die Patienten jeweils morgens eine Kapsel Tiotropiumbromid oder Plazebo via HandiHaler®. Zum Abschluss der Behandlungsphase wurde die Prüfmedikation erneut morgens im Prüfzentrum inhaliert und die Lungenfunktion in gleicher Weise wie zum Beginn der Behandlungsphase gemessen.

Vor den Lungenfunktionstests wurden Auswaschzeiten für bronchodilatatorisch wirkende Medikamente eingehalten. (a) Screening: kurzwirksame inhalative β-Mimetika 8 Stunden, kurzwirksame Anticholinergika 12 Stunden, langwirksame inhalative und orale β-Mimetika 24 Stunden, nichtretardiertes Theophyllin 12 bzw. retardiertes Theophyllin 24 Stunden. (b) Behandlungsphase: kurzwirksame inhalative β-Mimetika 8 Stunden, nichtretardiertes Theophyllin 12 bzw. retardiertes Theophyllin 24 Stunden. Die Durchführung der spirometrischen Messungen erfolgte nach Kriterien der American Thoracic Society [5].

Statistische Methoden

Alle Daten sind, sofern nicht anders berichtet, als arithmetische Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben. Primäres Zielkriterium der Studie war der morgendliche Ausgangs („trough“)-FEV_1-Wert 23–24 Stunden nach der vorhergehenden Inhalation der Prüfmedikation und das FEV_1 2 Stunden nach Inhalation nach 12-wöchiger Behandlung mit Tiotropium gegenüber Plazebo. Die Zielgrößen wurden mittels Kovarianzanalyse mit „Zentrum“ als zufälligem Einflussfaktor und Baseline als Kovariate

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

auf Behandlungsunterschiede geprüft. Um den Gesamtfehler erster Art unter dem üblichen Signifikanzniveau von 5% zu halten, wurde für die zwei primären Fragestellungen die Methode der α-Adjustierung nach Bonferoni-Holm angewendet. Die Fallzahlplanung ergab, dass mindestens 612 auswertbare Patienten in der Tiotropiumgruppe und 204 in der Plazebogruppe benötigt werden, um einen Unterschied von 0,1 Liter in beiden Zielgrößen bei einer angenommenen Standardabweichung von 0,35 Litern mit 90%iger Trennschärfe aufzuzeigen. Die Anzahl der Exazerbationen wurde mit dem χ^2-Test und die Zeit bis zu ihrem ersten Auftreten mit dem Log-Rank-Test geprüft. Eine Exazerbation war definiert als respiratorisches Ereignis mit einer Dauer von 3 oder mehr Tagen, das eine Behandlung oder signifikante Erhöhung der Dosis von COPD-Medikamenten (Bronchodilatatoren und/oder systemische Kortikosteroide) oder eine Behandlung mit Antibiotika erforderte.

Die Auswertung folgte dem Intent-to-treat-Prinzip (ITT, wie randomisiert) mit dem Full-analysis-set (FAS) für die Parameter der Lungenfunktion und für die Erfassung der Exazerbationen für alle behandelten Patienten (safety set). Die anderen unerwünschten Ereignisse wurden den Behandlungsgruppen wie behandelt zugeordnet und ebenfalls für alle behandelten Patienten ausgewertet.

Ergebnisse

In die Run in-Phase der Studie wurden 1838 Patienten eingeschlossen, von denen 1639 in die doppelblinde Behandlungsphase randomisiert wurden (n = 1236 Tiotropiumbromid und n = 403 Plazebo). Die demografischen Daten der Patienten sind in Tab. **1** aufgeführt. Nach den Schweregradeinteilungen der American Thoracic Society [6] teilten sich die Patienten gleichmäßig auf die drei Schweregrade auf: schwer, FEV_1 < 35% vom Soll, 439 Patienten; mittelschwer, FEV_1 35 – < 50% vom Soll, 586 Patienten; leicht, 50 – 70% vom Soll, 530 Patienten (81 Patienten mit einem FEV_1 > 70% vom Soll wurden als Patienten mit sehr leichter COPD separat ausgewertet; bei drei Patienten fehlten die notwendigen Werte zur Schweregradeinstufung).

Tab. **1** Demografische und Lungenfunktionsdaten zu Beginn der Studie. Die Daten sind als Mittelwerte (Standardabweichungen) angegeben

	Gesamt (n = 1639)	*Tiotropiumbromid (n = 1236)*	*Plazebo (n = 403)*
Alter (Jahre)	62,2 (8,7)	62,1 (8,6)	62,2 (8,7)
männlich (%)	75,5	75,1	76,7
Packungsjahre	35,8 (19,5)	36,1 (19,5)	35,0 (19,4)
COPD-Dauer (Jahre)	9,7 (7,8)	9,7 (7,9)	9,9 (7,6)
FEV_1 (L)	1,33 (0,49)	1,32 (0,48)	1,36 (0,50)
FEV_1, % v. Soll	45,4 (14,9)	45,3 (14,9)	45,7 (15,0)
FVC (L)	2,35 (0,74)	2,33 (0,74)	2,41 (0,76)
FEV_1/FVC (%)	57,1 (12,1)	57,2 (12,2)	56,8 (12,0)
IVC (L)	2,50 (0,77)	2,49 (0,76)	2,55 (0,77)
inhalative Steroide (%)	42,2	41,9	43,7
BMI	25,9 (4,6)	25,9 (4,7)	25,7 (4,3)
– leicht	26,8 (4,5)	26,9 (4,6)	26,5 (4,2)
– mittelschwer	25,9 (4,4)	26,0 (4,5)	25,7 (4,1)
– schwer	24,4 (4,5)	24,4 (4,6)	24,6 (4,0)

Die Reversibilität im initialen Bronchospasmolysetest mit 200 µg Ipratropiumbromid plus 200 µg Fenoterol betrug nach ERS-Kriterien [7] bei allen Patienten 7,9 ± 7,5% (MW ± SD) vom Soll (schwere COPD: 6,6%, mittelschwere 7,5%, leichte 9,6% und sehr leichte 11,8%).

Die einmal tägliche Behandlung mit Tiotropiumbromid 18 µg führte im Vergleich zu Plazebo nach 12 Wochen zu einem signifikanten Anstieg sowohl der trough-FEV_1 (23 – 24 Stunden nach der letzten Inhalation der Prüfmedikation) als auch der Werte zwei Stunden nach Inhalation. Die trough-FEV_1-Werte stiegen im Mittel um 79 ± 17 ml vs. Plazebo (p < 0,0001), während die Werte nach Inhalation um 128 ± 19 ml vs. Plazebo (p < 0,0001) anstiegen. Im Vergleich hierzu wurde am ersten Behandlungstag zwei Stunden nach Inhalation der Prüfmedikation ein Anstieg des FEV_1 um 122 ± 14 ml (p < 0,0001) im Vergleich zu Plazebo erreicht, d. h. das Ansprechen auf eine erneute Tiotropium-Inhalation blieb auch nach 12 Wochen Dauertherapie voll erhalten. Die Verbesserung der Lungenfunktion stratifiziert nach COPD-Schweregraden ist in Abb. **1** dargestellt.

Ähnlich verhielten sich auch forcierte Vitalkapazität (FVC) und inspiratorische Vitalkapazität (IVC). Die trough-FVC stieg im Vergleich zu Plazebo um 116 ± 27 ml (p < 0,0001) und die Werte 2 Stunden nach Inhalation um 176 ± 29 ml (p < 0,0001). Für die IVC betrugen die entsprechenden Werte 92 ± 27 ml (p = 0,0008) und 196 ± 30 ml (p < 0,0001). Der korrespondierende Anstieg am ersten Behandlungstag zwei Stunden nach Inhalation lag für FVC bei 186 ± 22 ml (p < 0,0001) und für IVC bei 190 ± 22 ml (p < 0,0001).

In der Gesamtgruppe fand sich eine positive Beziehung zwischen der initialen Reversibilität im Bronchospasmolysetest und der Verbesserung unter Behandlung mit Tiotropium. Der Anstieg der post-Inhalation FEV_1-Werte versus Baseline für Patienten mit einer Reversibilität im initialen Reversibilitätstest von < 10%, 10 – < 20% und ≥ 20% betrug 88, 103 und 187 ml (p < 0,05 für alle versus Plazebo). Im trough wurden hierbei 41, 84 und 56% der post-Inhalationswerte erreicht.

Exazerbationen

Gegenüber Plazebo reduzierte Tiotropiumbromid 18 µg die Anzahl der Exazerbationen und verlängerte die Zeit bis zum Auftreten der ersten Exazerbation signifikant. Während in der Plazebo-Gruppe 19,9% der Patienten eine Exazerbation erlitten, waren dies in der Tiotropiumbromid-Gruppe nur 14,6% (Abb. **2**), was einer Reduktion um 26% entspricht (p = 0,0151). Die Zeitspanne bis zur ersten COPD-Exazerbation wurde bei den betroffenen Patienten durch die Behandlung mit Tiotropiumbromid 18 µg ebenfalls signifikant (p = 0,0092) verlängert. Abb. **3** zeigt einen Kaplan-Meier-Plot für die Wahrscheinlichkeit für das Ausbleiben einer Exazerbation im Studienverlauf. Aus dem Verlauf der Plazebo- und der Tiotropiumbromid-Kurve wird deutlich, dass die Differenz bezüglich des Auftretens von ersten Exazerbationen zwischen Tiotropiumbromid und Plazebo über die Zeit stetig

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

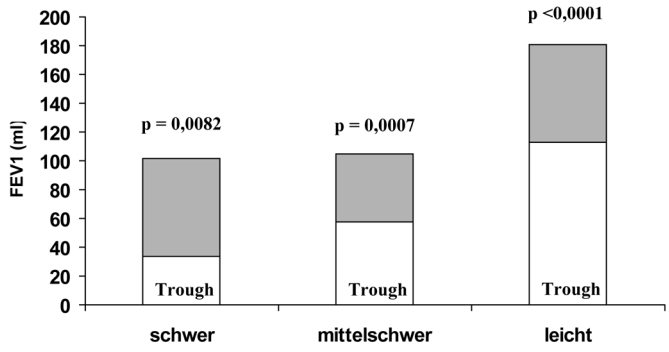

Abb. **1** Anstieg der FEV_1-Werte 24 Stunden nach der Inhalation von Tiotropiumbromid am Vortag (trough = weißer Balken) und jeweils 2 Stunden nach Inhalation (grauer Balken) versus Plazebo in den einzelnen COPD-Schweregraden.

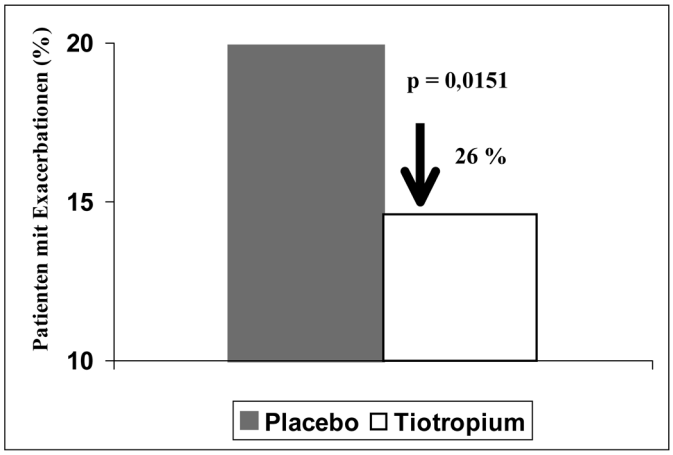

Abb. **2** Verringerung des Anteils von Patienten mit Exazerbationen durch die Behandlung mit Tiotropiumbromid.

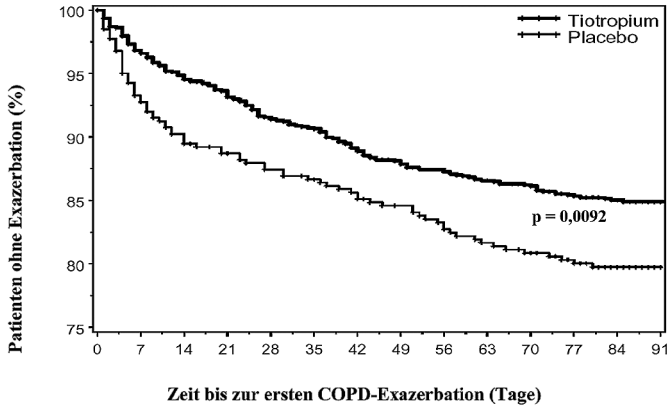

Abb. **3** Kaplan-Meier-Plot der Wahrscheinlichkeit, frei von COPD-Exazerbationen zu bleiben.

größer wird. Erste Exazerbationen wurden über die gesamte Studiendauer also nicht nur zeitlich verschoben, sondern es wurde das Auftreten effektiv verhindert.

Unterstützt werden diese Ergebnisse durch die Beobachtung, dass in der Tiotropiumbromid-Gruppe nur 8,8% der Patienten wegen einer Verschlechterung der COPD die Studie abbrachen, während es in der Plazebo-Gruppe 13,6% der Patienten waren.

Verträglichkeit

Unter Plazebo traten bei 29,9% der Patienten unerwünschte Ereignisse auf, in der Tiotropiumbromid-Gruppe bei 26,0%. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten mit vergleichbarer Häufigkeit in beiden Behandlungsarmen auf (Tiotropiumbromid 5,3%, Plazebo 5,9%). Weniger Patienten in der Tiotropiumbromid-Gruppe (11,4%) als in der Plazebogruppe (16,4%) brachen die Studie wegen unerwünschter Ereignisse ab.

Über das Maß bisher bekannter Nebenwirkungen hinausgehende unerwünschte Effekte wurden in dieser Studie nicht beobachtet.

Diskussion

Tiotropiumbromid ist ein inhalatives Anticholinergikum, das seine Wirkung durch eine langanhaltende Bindung an den M_3-Rezeptor [8] entfaltet und damit zur einmal täglichen Applikation geeignet ist. In klinischen Studien [9,10] konnte die anhaltende Wirksamkeit über mehr als 24 Stunden durch Messung der Lungenfunktion bestätigt werden. Dabei wurde der maximale bronchodilatatorische Effekt von Tiotropiumbromid innerhalb der ersten drei Stunden nach Inhalation erreicht. Die durch Tiotropium bewirkte Bronchodilatation sinkt im Verlauf bis zur nächsten morgendlichen Inhalation nach 24 Stunden allmählich ab. Vergleicht man jedoch die maximale (peak) Bronchodilatation mit der Wirkung nach 24 Stunden (trough), so wird deutlich, dass Tiotropium in der Dauertherapie der COPD ein ausgezeichnetes „peak-to-trough"-Verhältnis besitzt [3,4], d.h. die Lungenfunktion wird langanhaltend auf einem höheren Niveau gehalten.

In den bisherigen Langzeitstudien wurden vornehmlich Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD eingeschlossen. Daten zu COPD-Patienten mit leichterer Erkrankung liegen dagegen nur in geringerem Umfang vor. Um die Wirksamkeit von Tiotropium unter praxisnahen Bedingungen zu bestätigen, wurde die vorliegende multizentrische Studie in 294 deutschen pneumologischen Prüfzentren durchgeführt. Die beobachteten Verbesserungen der trough-FEV_1-Werte und der Werte 2 Stunden nach Inhalation bestätigen die langanhaltende Bronchodilatation auf hohem Niveau auch in einer großen Population von COPD-Patienten verschiedener Schweregrade, einschließlich leichter COPD nach ATS-Kriterien [6]. Darüber hinaus konnte dokumentiert werden, dass auch nach einer Dauertherapie über 12 Wochen das individuelle Ansprechen auf eine erneute Tiotropium-Inhalation voll erhalten blieb. Die maximale, 2 Stunden nach Tiotropium-Inhalation gemessene, Bronchodilatation unterschied sich nach 12 Wochen nicht von der des ersten Behandlungstages. Diese Beobachtung deckt sich mit anderen Tiotropium-Langzeitstudien, wo ein vermindertes Ansprechen unter Dauertherapie ebenfalls über 6 Monate [11] und ein Jahr [3,4] nicht auftrat.

In gleicher Weise wie die FEV_1-Werte wurden auch die forcierte Vitalkapazität (FVC) und die inspiratorische Vitalkapazität (IVC) gebessert. Dies ist von besonderem Interesse, da in jüngerer Zeit die Bedeutung alternativer Lungenfunktionsparameter zur Bewertung von Therapieeffekten bei COPD ein verstärktes Interesse findet [12,13]. Es konnte wiederholt gezeigt werden, dass z.B. inspiratorischen Parametern wie der IC bei der Beurteilung des

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Therapieeffektes von Medikamenten bei COPD eine besondere Rolle zukommt, da sie besser mit dem dominierenden Symptom Dyspnoe korreliert zu sein scheinen als FEV_1 [14,15]. Unter Behandlung mit Tiotropiumbromid wurde in vorangegangenen Studien eine deutliche Reduktion der Dyspnoe nachgewiesen [3,4,11,16], was auf die Erhöhung der inspiratorischen Reserven zurückzuführen sein könnte. Neuere Arbeiten, die die Auswirkungen von Bronchodilatatoren auf Belastungskapazität und Überblähung bei COPD zum Gegenstand hatten, untermauern diese Hypothese [17,16].

Nicht unerwartet fand sich in dieser 12 Wochen-Studie eine Korrelation der Verbesserungen der FEV_1-Werte mit dem Maß der Reversibilität im initialen Reversibilitätstest. Eine Analyse der entsprechenden Patienten aus Einjahresstudien mit Tiotropium zeigt jedoch, dass in der Langzeittherapie auch Patienten mit einer initial gering ausgeprägten Reversibilität mit Tiotropium deutlichere Lungenfunktionsanstiege erreichen können [18].

Neben den Verbesserungen der Lungenfunktion wurde in der vorliegenden Studie trotz der relativ kurzen Behandlungsdauer eine Reduktion der Anzahl von Exazerbationen beobachtet. Weiterhin wurde die Zeit bis zum Auftreten der ersten Exazerbation in der Tiotropiumgruppe verlängert, wobei dieser Effekt im Laufe der Behandlung kontinuierlich zunahm. Ein vergleichbares Phänomen konnte auch in anderen Studien mit Tiotropium über 6 Monate [11] bzw. ein Jahr [3,4] beobachtet werden und deutet darauf hin, dass Exazerbationen nicht nur zeitlich verschoben, sondern effektiv verhindert wurden.

Ein interessanter Aspekt der hier vorgelegten Untersuchung ist die Beobachtung, dass auch Patienten mit leichter COPD (nach ATS-Kriterien, [6]) oder leichter bis mittelschwerer COPD nach GOLD [2] selbst innerhalb eines relativ kurzen Beobachtungszeitraums unter COPD-Exazerbationen leiden und dass diese Patienten auch hinsichtlich der Exazerbationen von der Therapie mit Tiotropium profitierten [19]. Diese Beobachtung unterstützt den in neueren Therapieempfehlungen [2,20] propagierten frühzeitigen Einsatz langwirksamer Bronchodilatatoren bei COPD und stellt das Konzept einer bedarfsadaptierten bronchodilatatorischen Therapie wie in der Plazebogruppe zumindest ab einem FEV_1-Wert < 70% des Sollwertes infrage.

Die Mechanismen, wie Bronchodilatatoren COPD-Exazerbationen verhindern können, sind bislang noch unzureichend verstanden. In Studien zur Lungenfunktion während Exazerbationen konnte gezeigt werden, dass Tiotropiumbromid den Abfall der Peak-flow-Werte während einer COPD-Exazerbation verringert [21,22]. Angesichts des Effektes von Tiotropium auf statische und dynamische pulmonale Überblähung bei COPD [16,17] ist auch denkbar, dass aufgrund der langanhaltenden Bronchodilatation das mit einer COPD-Exazerbation einhergehende Leitsymptom „Dyspnoe“ vermindert wird. Jüngere Arbeiten weisen zudem darauf hin, dass Tiotropium auch cholinerg vermittelte inflammatorische Stimuli günstig beeinflussen könnte [23]. So exprimieren z. B. humane neutrophile Granulozyten muskarinerge Rezeptoren, deren Stimulation u. a. zur Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren führt [24]. Ob diese Mechanismen jedoch auch bei COPD-Patienten im Rahmen von Exazerbationen relevant sind, ist bislang nicht ausreichend untersucht.

Wie in anderen Studien stellt sich auch in der vorliegenden Arbeit die Frage nach einer allgemeingültigen Definition der Exazerbation. Die in dieser Untersuchung verwendete Definition ist im wesentlich symptom- und interventionsgestützt (= respiratorisches Ereignis mit einer Dauer von 3 oder mehr Tagen, das eine Behandlung oder signifikante Erhöhung der Dosis von COPD-Medikamenten, d. h. Bronchodilatatoren und/oder systemische Kortikosteroide oder eine Behandlung mit Antibiotika erforderte) und deckt sich inhaltlich gut mit den gängigen Definitionen von GOLD, Atemwegsliga und Konsensusvorschlag von ATS und ERS [2,1,25].

Die vorliegende Studie mit über 1200 mit Tiotropiumbromid behandelten COPD-Patienten verschiedener Schweregrade (darunter über 300 Patienten mit schwerer COPD) erweitert die Daten zur Verträglichkeit aus den 6-Monats- [11] und 1-Jahresstudien [3,4]. Spezifische, über das Maß bisher bekannter Nebenwirkungen hinausgehende unerwünschte Effekte konnten in dieser groß angelegten Untersuchung nicht dokumentiert werden.

Die im Vergleich zu publizierten Daten neuen Aspekte dieser Arbeit sind unseres Erachtens a) der Nachweis eines exazerbationsverhindernden Effektes von Tiotropium bereits nach wenigen Wochen Behandlung, b) die breite Streuung der Patienten (von leichter COPD – sehr schwerer COPD), und c) die große Zahl der eingeschlossenen Patienten unter „real life“-Bedingungen.

Insgesamt konnte in dieser Studie bestätigt werden, dass die einmal tägliche Anwendung von Tiotropiumbromid 18µg zu einer signifikanten Verbesserung von inspiratorischen und exspiratorischen Lungenfunktionsparametern, sowohl 2 als auch 24 Stunden nach der Inhalation führt. Dabei blieb die Wirkung über das 24-stündige Dosierungsintervall in hohem Maße erhalten. Weiterhin reduzierte Tiotropiumbromid die Anzahl der COPD-Exazerbationen und verlängerte die Zeit bis zum Auftreten der ersten Exazerbation signifikant.

Literatur

1 Worth H, Buhl R, Cegla U et al. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemhysem (COPD). Pneumologie 2002; 56: 704 – 738

2 GOLD-Workshop. Report 2003, www.goldcopd.com

3 Vincken W, Noord JA van, Greefhorst APM et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. Eur Respir J 2002; 19: 209 – 216

4 Casaburi R, Mahler DA, Jones PW et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Eur Respir J 2002; 19: 217 – 224

5 American Thoracic Society. Standardisation of spirometry – 1994 update. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1107 – 1136

6 American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: S77 – S120

7 Siafakas NM, Vermeire NB, Pride P et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eur Respir J 1995; 8: 1398 – 1420

8 Disse B. Antimuscarinic treatment for lung diseases. From research to clinical practice. Life Sci 2001; 68: 2557 – 2564

9 Calverley PMA, Lee A, Towse J et al. Effect of tiotropium bromide on circadian variation in airflow limitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Thorax 2003; 58: 855 – 860

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[10] Noord JA van, Aumann J, Janssens E et al. Comparison of once-daily tiotropium, twice-daily formoterol and the free combination once-daily, in patients with COPD. Eur Respir J 2005; 26: 214 – 222
[11] Brusasco V, Hodder R., Miravitlles M et al. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. Thorax 2003; 58: 399 – 404
[12] Noseda A. Dyspnoea and perception of airway obstruction. Revue des Maladies Respiratoires 2003; 20 (3 Pt1): 311 – 314
[13] Donohue JF. Therapeutic responces in asthma and COPD. Chest 2004; 126: 12S – 137S
[14] O'Donnell D, Lam M, Webb KA. Measurement of symptoms, lung hyperinflation and endurance during exercise in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 1557 – 1565
[15] Taube C, Lehnigk B, Paasch K. Factor analysis of changes in dyspnea and lung function parameters after bronchodilation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 216 – 220
[16] O'Donnell D, Flüge T, Gerken F et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. Eur Respir J 2004; 23: 832 – 840
[17] Celli B, Zu Wallack R, Wang S et al. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. Chest 2003; 124: 1743 – 1748
[18] Tashkin D, Kesten K. Long-term treatment benefits with Tiotropium in COPD Patients with and without short-term bronchodilator responses. Chest 2003; 123: 1441 – 1449
[19] Beeh KM, Beier J, Buhl R et al. Efficacy of tiotropium in patients with mild-to-moderate COPD. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: A519
[20] O'Donnell D, Hernandez P, Shawn E et al. Canadian Thoracic Society COPD guidelines: summary of highlights for family doctors. Can Respir J 2003; 10 (4): 183 – 185
[21] Friedman M, Korducki L, Kesten S. Recovery of PEFR in COPD exacerbations in 1. year clinical trials. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: A270
[22] Friedman M, Menjoge SS, Kesten S. An evaluation of PEFR as a predictor of COPD exacerbations in large 1-year COPD clinical trials. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: A768
[23] Buehling F, Lieder N, Reisenauer A et al. Anti-inflammatory function of tiotropium mediated by suppression of acetylcholine-induced release of chemotactic activity. Eur Respir J 2004; 24: 318s
[24] Bany U, Gajewski M, Ksiezopolska-Pietrzak K et al. Expression of mRNA encoding muscarinic receptor subtypes in neutrophils of patients with rheumatoid arthritis Ann. NY Acad Sci 1999; 876: 301 – 304
[25] Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. Chest 2000; 117: 398S – 401S

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.