

Tiotropiumbromid bei Asthma?

Die Anticholinergika Tiotropiumbromid (Spiriva[®]) und Ipratropiumbromid (Atrovent[®], Itrop[®]) sind zur Bronchodilatation bei Chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) eingeführt neben Salmeterol (Aeromax[®], Serevent[®]) und Formoterol (Foradil[®] u.a. und Generika) und gegebenenfalls Theophyllin (Afolinum[®] u.a., Generika) und Roflumilast (Daxas[®]; 1, 2). Im Fazit einer Nutzenbewertung von Tiotropium (Tio) schreibt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im August 2012 (3): „Es gibt einen Beleg für einen Nutzen von Tio für den Zeitraum von bis zu einem Jahr hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen. Für Patienten mit mittlerem und schwerem COPD-Schweregrad ergibt sich dieser Beleg auch über diesen Zeitraum hinaus“.

Auch beim Asthma bronchiale werden im anfallsfreien Intervall Bronchodilatoren eingesetzt. Anticholinergika wurden bisher in dieser Indikation aber nicht systematisch untersucht. Im N. Engl. J. Med. wurde jetzt eine randomisierte, plazebokontrollierte, multizentrische Untersuchung von Asthmapatienten veröffentlicht, die mit Standardtherapie nicht ausreichend einstellbar waren (4). Boehringer Ingelheim und Pfizer sind die Sponsoren. Mehrere Autoren sind Mitarbeiter von Boehringer Ingelheim. Die Liste aller Interessenkonflikte ist ungewöhnlich lang: 50 Zeilen im Petit-Druck!

Eingeschlossen wurden 912 Patienten mit Asthma bronchiale unter Behandlung mit langwirkenden Bronchodilatoren und Kortikosteroiden, die im letzten Jahr mindestens eine Exazerbation gehabt hatten. Raucher und Patienten mit schwerwiegenden Komorbiditäten, z.B. von Herz oder Kreislauf sowie solche, die mit Anticholinergika vorbehandelt waren, wurden nicht eingeschlossen. Die Verum-Gruppe erhielt zusätzlich zur Dauertherapie 5 µg Tio/d (ein Sprühstoß täglich) 48 Wochen lang mit dem RespiMAT[®] Inhaler, der besonders kleine Wirkstoffpartikel erzeugt. Die Plazebo-Gruppe bekam eine entsprechende Applikation. Primäre Endpunkte waren die Veränderungen des forcierten expiratorischen Volumens (FEV₁) sowie die Zeit bis zur ersten Exazerbation.

Ergebnisse: Der mittlere Ausgangswert des FEV₁ war 62% vom Normalwert. Nach 24 und 48 Wochen war es sowohl vor der Applikation als auch drei Stunden nach der Applikation in der Verum-Gruppe signifikant etwa 100 ml höher, also besser, als in der Plazebo-Gruppe. Die Absolutwerte des FEV₁ und des FEV sind nicht angegeben. Ob die Signifikanz klinisch relevant ist, bleibt daher zweifelhaft. Die Zeit bis zur ersten Exazerbation war in der Verum-Gruppe 282 Tage, unter Plazebo 226 Tage. Die Differenz, 56 Tage, ist gerade statistisch signifikant (Hazard ratio: 0,79; p = 0,03).

Es gab insgesamt 37 (8,1%) bedrohliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der Verum- und 40 (8,8%) in der Plazebo-Gruppe. Davon ereigneten sich zwei (0,4%) kardiale UAW unter Tio und eine (0,1%) unter Plazebo. Keine dieser UAW war tödlich. Die Ergebnisse werden von den Autoren folgendermaßen zusammengefasst: „Die zusätzliche Gabe von Tio verlängerte signifikant die Zeit bis

zum ersten Auftreten einer schweren Exazerbation und führte zu einer anhaltenden moderaten Bronchodilatation”.

Zu dem positiven Ausgang der Studie gibt es ein sehr kritisches Editorial (5). Danach bestehe an den positiven Wirkungen bei den untersuchten Patienten zwar kein Zweifel. Zu bedenken sei aber, dass die Applikation von Tio bzw. Plazebo in der Studie genau überwacht worden sei, nicht aber die der Standardtherapie. Dies könnte möglicherweise zu einer relativen Unterversorgung der Plazebo-Gruppe geführt haben. Darüber hinaus hätten offenbar viele Patienten auch eine COPD gehabt, denn auch im Intervall sei das FEV₁ eingeschränkt gewesen. Bei solchen Patienten sei die Wirksamkeit von Tio bereits nachgewiesen. Schließlich verweist die Autorin des Editorials auf eine Metaanalyse von Singh et al. (6), in der eine signifikant höhere Letalität bei mit Tio behandelten Patienten gefunden wurde. Diese Hinweise seien sehr ernst und ein Grund zur Vorsicht. Die Warnung wird vom Deutschen Ärzteblatt aufgenommen (7). Der Abschlussbericht der Nutzenbewertung des IQWiG (3) unterstützt sie nicht. Die Diskussion ist aber noch nicht abgeschlossen. Daher ist Tio in den USA selbst zur Behandlung der COPD noch nicht zugelassen. Zusätzliche Daten zu den UAW sind erforderlich.

Fazit: In der hier referierten multizentrischen Studie wurde Tiotropiumbromid als Zusatz zur Standardtherapie bei Asthma bronchiale untersucht. Die positiven Ergebnisse, Besserung des FEV₁ und Verlängerung des Exazerbationsintervalls, sind wegen einiger methodischer Schwächen kritisch zu sehen. Tiotropiumbromid ist anhand dieser Studie nicht als Bestandteil der Standardtherapie bei Patienten mit Asthma bronchiale zu sehen, die im Intervall kein erniedrigtes FEV₁ haben.

Literatur

1. AMB2009, **43**, 33. [Link zur Quelle](#)
2. <http://www.copd.versorgungsleitlinien.de> [Link zur Quelle](#)
3. <https://www.iqwig.de/a05-18-tiotropiumbromid-bei-copd...> [Link zur Quelle](#)
4. Kerstjens, H.A., et al.: N. Engl. J. Med. 2012.DOI: 10.1056/NEJMoa1208606. [Link zur Quelle](#)
5. Bel, E.H.: N. Engl. J. Med, 2012..DOI:10.1056/NEJMe1209381. [Link zur Quelle](#)
6. Singh, S., et al.: BMJ2011, 342, DOI:10.1136/bmj/d3215. [Link zur Quelle](#)
7. Dtsch. Arztebl. 2011: [Link zur Quelle](#)