

KOMMENTAR

PD Dr. Jörg D. Leuppi,
Universitätsspital Basel



Was bedeutet diese Studie für die Praxis?

Husten und Auswurf, vor allem aber anstrengungsinduzierte Atemnot ist ein Hauptproblem der Patienten mit COPD. Die vorliegende UPLIFT-Studie zeigt, dass die Lebensqualität wie auch Häufigkeit der Exazerbationen und somit auch die Atemnot bei diesen Patienten unabhängig von der Begleitmedikation, wie langwirksame Beta-2-Stimulatoren und/oder inhalative Kortikosteroide, mit dem Einsatz des langwirksamen Anticholinergikums Tiotropium verbessert werden können. Zusätzlich zeigt diese Studie zum ersten Mal, dass mit einem langwirksamen Anticholinergikum neben der Morbidität sowohl in Bezug auf Atemwegs- wie auch Herzerkrankungen die Mortalität verbessert werden konnte. Somit darf die kürzlich im «Journal of the American Medical Association» (JAMA) publizierte Metaanalyse, welche eine erhöhte Mortalität unter Tiotropium zu glauben zeigte, in Frage gestellt werden. Demzufolge kann sicher empfohlen werden, dass Patienten ab dem COPD-GOLD-Stadium II, unabhängig von anderen Atemwegsmedikamenten, mit Tiotropium behandelt werden dürfen. ■

glaukom, Asthma, eine Reihe anderer Lungenerkrankungen sowie respiratorische Infekte oder COPD-Exazerbationen vier Wochen vor dem Screening beziehungsweise in der Zeit zwischen Screening und effektivem Studienbeginn. Das mittlere Alter der rekrutierten Patienten betrug 65 Jahre, 30 Prozent von ihnen rauchten zu Studienbeginn noch. Es wurden mehr Männer als Frauen in die Studie aufgenommen (3:1). Bei den meisten Patienten wurde COPD im GOLD-Stadium II oder III diagnostiziert (90%). Die Patienten inhalierten mit einem HandiHaler® täglich 18 µg Tiotropium (Spiriva®) oder ein Placebo. Zusätzlich durften jegliche weiteren respi-

Bessere Lungenfunktion bei COPD, aber keine Änderung der Krankheitsprogression durch Tiotropium

Eine vier Jahre dauernde Studie bestätigte, dass der Bronchodilatator Tiotropium die Lungenfunktion bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenkrankheit (COPD) verbessert. Am Ausmass des stetigen Verlusts der Lungenfunktion bei COPD ändert das Medikament jedoch nichts. Ein weiteres wichtiges Ergebnis der Studie ist, dass Tiotropium keine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos bewirkte. Entsprechende Bedenken waren aufgrund von Metaanalysen laut geworden.

NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Aufgrund prospektiver Studien wusste man bereits, dass inhalative Steroide, inhalative kurz wirkende Anticholinergika oder N-Acetylcystein zwar symptomatische Effekte haben, den stetigen Verlust der Lungenfunktion bei COPD jedoch nicht bremsen können. Nur ein Rauchstopp vermag dies zu bewirken. Kurzzeitstudien von sechs Wochen bis zwölf Monaten Dauer, die mit dem lang wirksamen Anticholinergikum Tiotropium durchgeführt worden waren, gaben Anlass zur Hoffnung, dass diese Substanz

möglicherweise den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen könnte. Dies wurde in der prospektiven, randomisierten und plazebokontrollierten Vierjahresstudie «Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium (UPLIFT)» mit rund 6000 COPD-Patienten überprüft.

Methodik

Primärer Endpunkt der Studie war der Rückgang des FEV₁ (forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen). An der Studie waren 487 Studienzentren aus 37 Ländern beteiligt. 5993 COPD-Patienten in den GOLD-Stadien II bis IV wurden aufgenommen. Sie mussten mindestens 40 Jahre alt und Raucher beziehungsweise Ex-Raucher mit mindestens 10 Packungsjahren (Zigaretten pro Tag/20 × Raucherjahre) sein. Ihr FEV₁-Wert durfte maximal 70 Prozent des zu erwartenden Normwertes betragen. Zu den Ausschlusskriterien zählten unter anderem Erkrankungen, die nach Ansicht der Studienärzte eine Studienteilnahme nicht ratsam erschienen liessen sowie Herzinfarkt, schwere Arrhythmien oder schwere Herzinsuffizienz, Nierenfunktionsstörungen, Engwinkel-

Merksätze

- Tiotropium verbesserte die Lungenfunktion bei COPD-Patienten, änderte aber nichts am prinzipiellen Verlauf der Erkrankung.
- Es zeigten sich positive Effekte hinsichtlich Symptomatik, Exazerbationsrate und Lebensqualität.

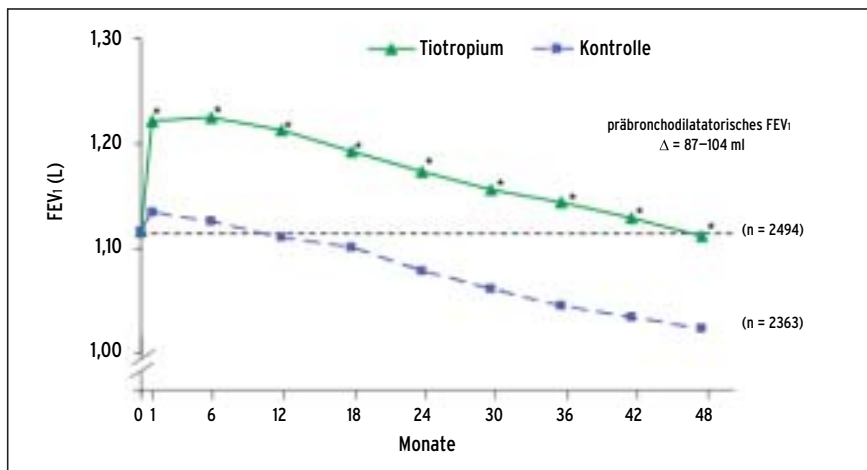


Abbildung: Die Lungenfunktion (FEV₁) nimmt bei COPD-Patienten mit und ohne Tiotropium gleichermassen ab; mit dem Medikament jedoch auf einem insgesamt höheren Niveau (numerische Angaben sind präbronchodilatatorische Werte).

ratorischen Medikamente eingenommen werden mit Ausnahme anderer inhalativer Anticholinergika. Bereits zu Studienbeginn erhielten 90 Prozent der Teilnehmer in beiden Gruppen eine respiratorische Basismedikation, davon nahmen rund zwei Drittel lang wirksame Betaagonisten ein und/oder inhalierten Steroide. Im Lauf der Studie stieg deren Anteil auf rund drei Viertel.

Resultate

Wie bei anderen COPD-Studien war auch hier die Drop-out-Rate erheblich. Sie betrug 36 Prozent in der Tiotropium- und 44 Prozent in der Placebogruppe. Der FEV₁-Wert verbesserte sich in der Tiotropiumgruppe zu Beginn der Studie innert 30 Tagen gegenüber Placebo, sank jedoch danach in genau dem gleichem Masse ab wie ohne das Medikament (Abbildung). Die Verbesserung unter Placebo, ein häufig zu beobachtender Studieneffekt, war nur gering, und der FEV₁-Wert sank rasch unter das Anfangsniveau. Mit Tiotropium hingegen war dies erst nach knapp vier Jahren der Fall.

Die Lebensqualität war mit Tiotropium besser, und zwar um 2,3 bis 3,3 Einheiten im SGRQ-Fragebogen (St. George's Respiratory Questionnaire). Die Studienautoren weisen darauf hin, dass dies zwar im Durchschnitt unter dem als klinisch relevant erachteten Wert liege, aber ein grösserer Anteil der Tiotropium-

patienten eine Verbesserung um mindestens vier Punkte erreichte als bei den Placebopatienten. Der Unterschied betrug im vierten Jahr 45 versus 36 Prozent der Studienteilnehmer. Dabei zeigten sich gewisse Ähnlichkeiten im Verlauf der messbaren Lebensqualität mit dem Verlauf des FEV₁: Die Lebensqualität stieg zu Beginn an und erreichte in beiden Gruppen ein Maximum (nach 6 Monaten). Danach fiel sie in beiden Gruppen mit der Zeit in etwa gleichem Mass ab, wobei die Placebogruppe nach 36 Monaten wieder den Ausgangswert erreichte und die Patienten in der Tiotropiumgruppe nach 48 Monaten noch immer ein wenig besser lagen als zu Beginn der Studie.

Mit Tiotropium dauerte es im Durchschnitt etwa vier Monate länger bis zur nächsten Exazerbation (16,7 vs. 12,5 Monate). Darüber hinaus scheint die Substanz eine allfällig notwendige Hospitalisation hinauszuschieben, auch wenn es bezüglich der Anzahl Hospitalisationen aufgrund von Exazerbationen in der Tiotropium- und der Placebogruppe statistisch betrachtet keinen Unterschied gab. Schwere respiratorische Ereignisse der unteren Atemwege, wie COPD-Exazerbationen, Dyspnoe, Pneumonie und Lungenversagen, waren mit Tiotropium insgesamt seltener (0,84; 95%-KI: 0,77–0,92). Das Mortalitätsrisiko mit Tiotropium war nach Studienende um 11 Prozent niedriger als in der Kontrollgruppe (16,5 vs. 14,9%; HR 0,89; 0,79–1,02). Diese Risi-

koreduktion war statistisch nicht signifikant ($p = 0,086$).

Mundtrockenheit war erwartungsgemäss die am häufigsten genannte Nebenwirkung von Tiotropium. Sie kam in der Verumgruppe 1,8-mal häufiger vor als unter Placebo (95%-KI: 1,37–2,36). Ebenfalls von mehr als 3 Prozent der Probanden und deutlich häufiger als in der Placebogruppe wurden genannt: Schlaflosigkeit (1,34; 95%-KI: 1,02–1,75), Obstipation (1,26; 95%-KI: 0,99–1,61), Depression (1,25; 95%-KI: 0,96–1,62) und Arthralgie (1,24; 95%-KI: 0,95–1,62). Nebenwirkungen wurden von fast allen Teilnehmern in beiden Gruppen genannt, was angesichts der intensiven Basismedikation nicht erstaunt. Der Anteil schwerer Nebenwirkungen war etwa gleich gross (51,6 vs. 50,2%), entsprechende Ereignisse mit Todesfolge waren in der Tiotropiumgruppe seltener als in der Placebogruppe (12,8 vs. 13,7%; HR: 0,84; 95%-KI: 0,73–0,91). Das Risiko für Myokardinfarkt, KHK, kongestive Herzinsuffizienz und Schlaganfall war in der Tiotropium- geringer als in der Placebogruppe. Für Angina und Herzversagen lag es etwas höher, zusammengenommen lag das relative Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen mit Tiotropium jedoch tiefer als mit Placebo (0,84; 95%-KI: 0,73–0,98).

Diskussion

Eigentlich hatte man sich von der Tiotropiumgabe eine positive Beeinflussung des Krankheitsverlaufs versprochen. Der Verlust der Lungenfunktion sollte weniger rasant verlaufen. Das war nicht der Fall. Die Patienten profitierten aber bezüglich Symptomatik und Exazerbationsrate von der Substanz, auch wenn sich am prinzipiellen Verlauf ihrer Erkrankung nichts änderte.

Im Vergleich zu anderen COPD-Studien verlief der Abfall der Lungenfunktion bei den Patienten in beiden Armen dieser Studie generell weniger steil. Die jährliche Verschlechterung war bei den Patienten, die bis zum Studienende dabei waren, mit einem FEV₁-Abfall von 38 bis 40 ml pro Jahr (postbronchodilatatorisch) recht nahe am Normalwert von

zirka 30 ml. Nach Ansicht der Autoren könnte dies auf den relativ geringen Anteil aktiver Raucher und die intensive Basismedikation sowie die aggressive Therapie bei Exazerbationen zurückzuführen sein. Da so gut wie alle Patienten weitere respiratorische Medikamente einnahmen, seien möglicherweise all-fällige Effekte der zusätzlichen Tiotropiumgabe nicht messbar gewesen (ceiling effect). In einer Post-hoc-Analyse der Daten von 1554 Patienten, die weder inhalative Steroide noch lang wirksame Betaagonisten zu Studienbeginn verwendeten, fand sich ein gewisser Vorteil zugunsten des Tiotropiums (FEV₁ -40 ml/Jahr vs. -47 ml/Jahr).

Ein wichtiges Resultat der Studie ist, dass Tiotropium das Risiko kardiovaskulärer Todesfälle nicht erhöhte. Eine im September 2008 in der Zeitschrift «JAMA» publizierte Metaanalyse hatte diesbezüglich Anlass zur Sorge gegeben. Die Autoren Sing, Loke und Furberg hatten darin für die inhalativen Anticholinergika Ipratropium und Tiotropium ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Todesfälle, Herzinfarkt und Schlaganfall festgestellt. In der UPLIFT-Studie hingegen war dieses Risiko unter Tiotropium nicht erhöht, sondern niedriger. Eine Erklärung für dieses Phänomen steht noch aus. ■

Tashkin D.P. et al.: A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543-1454.

Interessenkonflikte: Die UPLIFT-Studie wurde von den Unternehmen Boehringer Ingelheim und Pfizer finanziert. Drei der Autoren sind Angestellte von Boehringer Ingelheim, die anderen Autoren geben an, von einem oder beiden Sponsoren der Studie sowie einer Reihe weiterer pharmazeutischer Unternehmen Beraterhonorare und Forschungsgelder erhalten zu haben.

Renate Bonifer