

Tiotropiumzusatz verbessert Outcome bei COPD

Retrospektive Kohortenstudie aus Grossbritannien

Mit der Zugabe von Tiotropium zu lang wirksamen Betaagonisten und inhalativen Kortikosteroiden kann bei COPD-Patienten eine Senkung der Gesamtsterblichkeit sowie eine Reduzierung der Krankenhauseinweisungen und der Notfallanwendungen von Kortikosteroiden erreicht werden.

CHEST

In aktuellen Richtlinien zur COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) wird ein schrittweises pharmakologisches Management empfohlen. Zu Beginn kommen lang wirksame Bronchodilatoren wie lang wirksame Betaagonisten (LABA) oder lang wirksame Antimuskarinika (LAMA) zum Einsatz. Inhalative Kortikosteroide (ICS) bleiben Patienten mit häufigen Exazerbationen vorbehalten. Die Rolle der ICS wird kontrovers diskutiert, die Evidenz zeigt jedoch, dass mit ICS plus LABA eine Reduzierung von Exazerbationen und Krankenhauseinweisungen erreicht wird und die Kombination

zudem mit einer Verbesserung der Lebensqualität und einem Trend zur Verbesserung des Überlebens verbunden ist.

Für Patienten mit schwerer COPD im Stadium 3 und 4 nach GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) wird in COPD-Richtlinien eine Dreifachtherapie mit ICS und Bronchodilatoren (ICS + LABA + LAMA) empfohlen (*Tabelle*). Das Antimuskarinikum Tiotropium (Spiriva®) reduziert Exazerbationen sowie die Mortalitätsrate im Vergleich zu Placebo und verbessert die Lebensqualität und die Lungenfunktion. Obwohl der Nutzen von Tiotropium, LABA und ICS als Einzelsubstanzen ausführlich untersucht wurde, ist bis anhin nicht geklärt, ob ein zusätzlicher Benefit erreicht wird, wenn Tiotropium zusammen mit ICS + LABA angewendet wird.

Methodik

Um diese Fragestellung zu untersuchen, führten schottische Wissenschaftler eine retrospektive Kohortenstudie mit COPD-Patienten durch, die im Zeitraum von 2001 bis 2010 in der Datenbank TARDIS (Tayside Respiratory Disease Information System) des National Health Service registriert worden waren. Diese Datenbank ist mit anderen Datenbanken zu Krankenhauseinweisungen, Rezeptausstellungen und Sterberegistern verbunden. Für die Patientenregistrierung in TARDIS war eine COPD-Diagnose entsprechend den GOLD-Richtlinien erforderlich. Patienten mit Malignomen in der Anamnese wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

In ihrer Untersuchung evaluierten die Wissenschaftler die Auswirkungen der Zugabe von Tiotropium (Tio) zu ICS + LABA auf die Gesamtsterblichkeit, die Anzahl der Krankenhauseinweisungen

aufgrund pulmonaler Erkrankungen sowie die Anzahl der Notfallanwendungen oraler Kortikosteroide. Dazu berechneten sie die Hazard Ratios (HR) mithilfe der Cox-Regression unter Berücksichtigung kardiovaskulärer und respiratorischer Erkrankungen sowie Diabetes, Raucherstatus, Alter, Geschlecht und des Deprivationsindex (sozioökonomischer Status) als Kovariaten.

Ergebnisse

Insgesamt erhielten 1857 Patienten ICS + LABA + Tio, und 996 wurden mit ICS + LABA behandelt. Der durchschnittliche Untersuchungszeitraum betrug 4,65 Jahre. Die adjustierte HR für die Gesamtsterblichkeit betrug bei der Dreifachkombination 0,65 (95%-Konfidenzintervall [KI] 0,57–0,75; $p < 0,001$). Es wurde somit eine Reduzierung der Mortalität um 35 Prozent im Vergleich zu ICS + LABA erreicht. In Subgruppenanalysen zur Mortalität ermittelten die Forscher für die Dreifachtherapie eine HR von 0,70 (95%-KI 0,57–0,84) bezüglich der Mortalität aufgrund einer respiratorischen Erkrankung sowie eine HR von 0,49 (95%-KI 0,33–0,73) bezüglich der Mortalität aufgrund einer kardiovaskulären Erkrankung im Vergleich zu ICS + LABA. Die adjustierte HR für Krankenhauseinweisungen lag bei 0,85 (95%-KI 0,73–0,99; $p = 0,04$), und die adjustierte HR für die Notfallanwendung von Kortikosteroiden betrug 0,71 (95%-KI 0,63–0,80; $p < 0,001$).

Diskussion

Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Zugabe von Tiotropium zu ICS und LABA mit einem zusätzlichen Nutzen im Hinblick auf die Gesamtsterblichkeit sowie auf Krankenhauseinweisungen und die Notfallanwendung von Kortikosteroiden verbunden ist. Die Ergebnisse unterstützen somit die häufige Anwendung dieser Dreifachkombination im klinischen Alltag. Die Autoren betrachten das retrospektive Beobachtungsdesign als Limitierung ihrer Studie und raten dazu, die Resultate vorsichtig zu interpretieren. Sie erachten ihre Ergebnisse dennoch als diskussionswürdig, weil sie die Outcomes im realen Alltag über einen langen Beobachtungszeitraum widerspiegeln, und halten sie für ebenso valide

Merksätze

- ❖ Mit der Zugabe von Tiotropium zu inhalativen Kortikosteroiden plus lang wirksamen Betaagonisten kann bei COPD-Patienten die Gesamtsterblichkeit reduziert werden.
- ❖ Mit der Dreifachtherapie können zudem die Anzahl der respiratorisch bedingten Krankenhauseinweisungen und die Anzahl der notfallbedingten Kortikosteroidanwendungen gesenkt werden.

Tabelle:

Medikamentöse Therapie bei stabiler COPD (nach den GOLD-Empfehlungen Januar 2011)

Patientencharakteristika	Erste Wahl	Zweite Wahl	Alternative
tiefes Risiko, weniger Symptome, Spirometriklassifikation GOLD 1–2, ≤ 1 Exazerbation/Jahr	kurz wirksames Antimuskarinikum (SAMA) oder kurz wirksamer Betaagonist (SABA)	lang wirksames Antimuskarinikum (LAMA) oder lang wirksamer Betaagonist (LABA)	Theophyllin
tiefes Risiko, mehr Symptome, Spirometriklassifikation GOLD 1–2, ≤ 1 Exazerbation/Jahr	LAMA oder LABA	LAMA plus LABA Anticholinergikum plus lang wirksamer Betaagonist (LABA)	SABA und/oder SAMA
hohes Risiko, weniger Symptome, Spirometriklassifikation GOLD 3–4, ≥ 2 Exazerbationen/Jahr	inhalatives Kortikosteroid (ICS) + LABA oder LAMA	LAMA und LABA	Phosphodiesterase-4-(PDE-4-)Hemmer SABA und/oder SAMA Theophyllin
hohes Risiko, mehr Symptome, Spirometriklassifikation GOLD 3–4, ≥ 2 Exazerbationen/Jahr	ICS + LABA oder LAMA	ICS + LAMA oder ICS + LABA und LAMA oder ICS + LABA und PDE-4-Hemmer oder LAMA und LABA oder LAMA + PDE4-Hemmer	Carbocystein SABA und/oder SAMA Theophyllin

wie die Ergebnisse randomisierter Studien, in denen die Patientencompliance künstlich forciert wird und zudem rigide Ein- und Ausschlusskriterien über die Studienteilnahme entscheiden. Nach Ansicht der Forscher gibt es mehrere potenzielle Gründe für die positiven Auswirkungen der Zugabe von Tiotropium. Zum einen könnte von Nutzen sein, dass Tiotropium über einen anderen Wirkmechanismus als LABA zu einer weiteren Bronchodila-

tation beiträgt. Ausserdem könnte die Zugabe von Tiotropium teilweise eine Herunterregulierung des Beta-2-Adrenorezeptors in Verbindung mit der Langzeitanwendung der LABA verhindern. Als Stärke ihrer Untersuchung werten die Autoren, dass die Diagnose aller COPD-Patienten in der TARDIS-Datenbank von Ärzten aus der Primär- und Sekundärversorgung entsprechend den GOLD-Richtlinien vorgenommen

wurde und die Studie die klinischen Ergebnisse in der realen Bevölkerung widerspiegelt. ❖

Petra Stöltig

Short Philip M, Williamson Peter A et al.: The impact of tiotropium on mortality and exacerbations when added to inhaled corticosteroids and long acting beta-agonist therapy in COPD, CHEST 2012; 141(1): 81–86.

Interessenlage: Die Studie wurde von der Universität Dundee unterstützt. Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.