

Tiotropium bei schwer kontrollierbarem Asthma bronchiale

Multizenterstudien sehen für das COPD-Medikament auch Potenzial bei Asthma

Anticholinergika sind zur Therapie der Atemwegsobstruktion seit Jahrzehnten verfügbar und bei COPD Mittel der Wahl. Können sie auch bei Asthma bronchiale sinnvoll sein?

NEJM

Ein substanzieller Teil der Patienten mit Asthma bronchiale haben eine schlecht kontrollierte Erkrankung mit chronischen Symptomen und Exazerbationen trotz Einsatz der empfohlenen Medikamente, also von inhalierbaren Glukokortikoiden mit oder ohne inhalierbare lang wirksame Betaagonisten (LABA). Für diese Patienten ist in letzter Zeit die Option eines zweiten lang wirksamen Bronchodilatators ins Gespräch gebracht worden. Der Vorschlag stützt sich auf 3 eher kurzfristige Studien von 8 bis 16 Wochen Dauer, welche das bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) zugelassene lang wirksame

Anticholinergikum Tiotropium (Spiriva®) bei Asthmapatienten untersuchten, die schon eine Standardtherapie erhielten. Die beiden vorliegenden Studien (PrimoTinAsthma 1 und 2) haben klinisch relevante Endpunkte über eine 48-wöchige Periode beobachtet (1).

Methodik

Die beiden sich gegenseitig duplizierenden, randomisierten, plazebokontrollierten Studien umfassten insgesamt 912 Patienten zwischen 18 und 75 Jahren mit langjähriger Asthmaanamnese und Asthmaparoxysmen vor Alter 40. Sie zeigten gemäss der Fragebogenbeurteilung (Asthma Control Questionnaire 7, ACQ-7) eine schlechte Asthmakontrolle, hatten eine anhaltende Atemwegsobstruktion nach Bronchodilatorinhalation trotz täglicher Behandlung mit inhalierten Glukokortikoiden ($\geq 800 \mu\text{g}$ Budesonid oder Äquivalent) und LABA. Ausserdem mussten sie im vorangegangenen Jahr mindestens eine Exazerbation durchgemacht haben, die eine systemische Glukokortikoidtherapie erforderte.

Die Patienten wurden zu 2 mit dem Respimat®-Soft-Inhalator selbst verabreichten Inhalationsstössen, entweder mit $2 \times 2,5 \text{ mg}$ Tiotropium oder Plazebo, randomisiert. (Es wurde also nicht das aus der COPD-Therapie bekannte HandiHaler-Trockenpulver-Inhalationsgerät eingesetzt.)

Resultate

Die Patientinnen (60,4%) und Patienten (39,6%) hatten beim forcierten Expirationsstoss ein Basis-FEV₁ von 62 Prozent des Vorhersagewerts. Das mittlere Alter betrug 53 Jahre. Nach 24 Wochen waren in den beiden Studien die mittleren Veränderungen des FEV₁ gegenüber dem Ausgangswert unter Tiotropium im Vergleich zu Plazebo grösser, nämlich $86 \pm 34 \text{ ml}$ in

Studie 1 ($p = 0,01$) und $154 \pm 32 \text{ ml}$ in Studie 2 ($p < 0,001$). Auch der FEV₁ vor Inhalation (through FEV₁) verbesserte sich in den beiden Studien unter Tiotropium um $88 \pm 31 \text{ ml}$ ($p = 0,01$) respektive $111 \pm 30 \text{ ml}$ ($p < 0,001$).

Ausserdem verlängerte die Zugabe von Tiotropium die Zeitspanne bis zur ersten schweren Exazerbation (282 vs. 226 Tage) und bewirkte eine Gesamt-reduktion des Risikos für schwere Exazerbationen um 21 Prozent (Hazard Ratio 0,79, 95%-Konfidenzintervall: 0,62–1,00, $p = 0,03$).

Bei den Nebenwirkungen ergaben sich zwischen den Tiotropium- und Plazebogruppen keinen signifikanten Unterschiede. Mundtrockenheit war unter dem Anticholinergikum häufiger (1,8%) als unter Plazebo (0,7%).

Diskussion

«Die Ergebnisse dieser beiden replizierten Studien bestätigen, dass die einmal tägliche Zugabe von Tiotropium zu einer bescheidenen, über 24 Stunden anhaltenden Bronchodilatation führt», resümieren die Autoren. Ausserdem reduzierte die Tiotropiumverabreichung bei Asthmapatienten mit persistierender Atemwegsobstruktion trotz inhalierter Glukokortikoide und LABA die schweren Exazerbationen und Episoden von Asthmaverschlechterung. Die Verbesserungen bei der Asthmakontrolle (ACQ-7-Fragebogen) und bei der Erhebung der Asthma-bezogenen Lebensqualität (AQLQ) sowie bei weiteren sekundären Endpunkten blieben klein und inkonsistent. Dies war für die Autoren überraschend, da ja die Episoden von Asthmaverschlechterung signifikant vermindert wurden, wie sie anmerken.

Auch für die Inkonsistenzen zwischen den beiden auf verschiedenen Kontinenten und an mehreren Zentren durchgeführten Studien haben die Autoren keine Erklärung. In Studie 1 war ein grösseres Plazeboansprechen zu verzeichnen als in Studie 2.

Resultate sind vorsichtig zu beurteilen

Während Anticholinergika bei COPD weitherum als Bronchodilatoren der Wahl gelten, sind sie bei Asthma weniger populär, schreibt die Pneumologin Professor Elisabeth H. Bel, Amsterdam, in einem begleitenden Editorial im «New England Journal of Medicine» (2).

Merksätze

- ❖ Zwei replizierte randomisierte, plazebokontrollierte Studie fanden, dass die Zugabe von Tiotropium zur Standardtherapie mit inhalierten Glukokortikoiden und lang wirksamen Betaagonisten bei Patienten mit nicht ausreichend kontrolliertem Asthma bronchiale zu einer signifikanten Verlängerung der Zeit bis zur ersten Exazerbation führt und eine bescheidene anhaltende Bronchodilatation bewirkt.
- ❖ Die Art der Tiotropiumapplikation (Respimat®-Soft-Inhalator, nicht HandiHaler-Trockenpulver-Inhalationsgerät) lässt eine Verallgemeinerung der Ergebnisse vorderhand nicht zu.



KOMMENTAR

Dr. med. Hanspeter Anderhub,
La Punt-Chamues-ch

Klotzen, nicht kleckern!

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass bei Patienten mit schwer behandelbarem Asthma, die bereits unter einer Vielzahl von Medikamenten stehen, die Therapiepalette noch nicht ausgeschöpft ist. Die zusätzliche Gabe eines Anticholinergikums, in diesem Fall das lang wirkende Tiotropium (Spiriva®), brachte leider nur eine geringfügige Verbesserung, verglichen mit der Wirkung der Standardmedikamente (topische Steroide und lang wirkende Betamimetika). Weitere neue Therapieformen wie Phosphodiesterasehemmer (Roflumilast/ Daxas®) oder monoklonale Antikörper (Xolair®) haben den Durchbruch bis jetzt auch nicht gebracht. Und auch in den Pipelines der Hersteller finden sich wenig Hinweise auf neue Blockbuster.

Für uns praktisch tätige Ärzte stellt sich die Frage, wie weiter? Bevor man sich nun verzweifelt in Richtung Polypragmasie bewegt, ist es sicher sinnvoll, die bisherige Behandlung zu überprüfen und nach Fehlermöglich-

keiten zu suchen. Die drei zentralen und wichtigsten Fragen zu Beginn: 1. Stimmt die Compliance? 2. Ist die Inhalationstechnik korrekt? 3. Sind wir sicher, dass der Patient nicht raucht? Falls hier alles stimmt, liegt der Fehler wahrscheinlich bei uns Ärzten mit einem zu wenig durchschlagenden Therapiemodus.

Allzu häufig werden noch immer Asthmapatienten als «nicht therapierbar» bezeichnet, bei denen die Dosierung der topischen Steroide dem Schweregrad des Asthmas nicht angepasst ist. Leichte und mittlere Asthmas können vielleicht – in günstigen Fällen – mit einer bedarfsweisen, zum Teil vom Patienten gesteuerten Inhalationsbehandlung klarkommen. Ebenso klar ist aber, dass man alle ändern, also die mittelschweren und schweren Asthmas nur mit einer regelmässigen und lang dauernden Inhalationstherapie erfolgreich in den Griff bekommen kann. Das heisst zweimal täglich höchstdosierte und nicht hoch dosierte topische Steroide mit lang

wirkenden Betamimetika. Spricht man in der Studie von einem Mittelwert von > 800 µg/Tag Budesonid (äquivalent zu Beclomethason), schweben mir in diesen schweren Fällen, bevor man sich in therapeutische Utopien versteigt und Richtung Polypragmasie abhebt, Dosierungen in der Grössenordnung von 1500 bis 2000 µg Budesonidäquivalent oder zum Beispiel 500 bis 1000 µg Fluticason (Axotide®) oder Ciclesonid (Alvesco®) vor. Diese hohe Dosierung, immer in Kombination mit einem lang wirkenden Betamimetikum, muss bis zum Erreichen der Stabilität (Monate!) unverändert beibehalten werden. In vielen Fällen kommt der therapeutische Durchbruch aber erst mit einer gleichzeitigen Stossbehandlung mit systemischen Steroiden (Depotsteroiden oder oral). Damit wird die Entzündungsbarriere zügig durchbrochen, und die topischen Steroide können ihre Wirkung rasch entfalten. Den Patienten freut und motiviert die rasche und massive Befundverbesserung. Erst wenn diese einfachen und auf der Hand liegenden Massnahmen nichts fruchten, sollte eine Therapieerweiterung in der im Artikel beschriebenen Form mit Tiotropium oder anderen, neueren Medikamenten ins Auge gefasst werden. ❖

Dies hänge wahrscheinlich damit zusammen, dass der Eintritt der symptomlindernden Wirkung langsamer erfolge und dass der Effekt auf die Lungenfunktion und Symptomatik im Vergleich zu den Betaagonisten generell unterlegen sei. Entsprechend ist die Kombination von inhaliertem Glukokortikoid mit LABA die Standardtherapie bei Asthmapatienten, die unter alleinigen inhalierten Glukokortikoiden nicht ausreichend kontrolliert sind. Diese Behandlung ist effektiv – dennoch gibt es viele Patienten mit schlechter Asthmakontrolle trotz hoch dosierter Glukokortikoidinhalation plus LABA. Dann bleiben wenige weitere Behandlungsoptionen. Die meisten dieser Patienten haben schon Leukotrienantagonisten ausprobiert, systemische Glukokortikoide wirken zwar, sind aber mit schweren Nebenwirkungen behaftet, und das Hinzufügen einer Anti-IgE-Behandlung (Omalizumab, Xolair®) ist teuer und bewirkt nur bei einer kleinen Subpopulation eine Verbesserung.

Die Ergebnisse der vorliegenden beiden Studien sind mit der dokumentierten anhaltenden Bronchodilatation und mit der Reduktion von Exazerbationen vielversprechend. Die Daten haben aber auch Schwachpunkte. Zwar wurde die Adhärenz mit den Studienmedikamenten während der Studi-

endauer sorgfältig überwacht. Gerade die Adhärenz ist jedoch bei Patienten mit schwer zu kontrollierendem Asthma erfahrungsgemäss schlecht. Es ist also durchaus möglich, dass von den rekrutierten Patienten ein Teil nicht ausreichend therapiert war, was für eine zusätzliche Bronchodilatation durch Tiotropium Raum liess.

Zudem lassen sich die Ergebnisse nicht auf alle Patienten mit unkontrolliertem Asthma trotz inhalierten Glukokortikoide und LABA übertragen, da hier gezielt Teilnehmer mit dokumentierter anhaltender Atemwegsobstruktion ausgesucht wurden. «Es ist daher angesichts der überwiegenden Evidenz für den Nutzen von Tiotropium bei COPD vorstellbar, dass die günstigen Effekte von Tiotropium sich auf nicht rauchende, COPD-ähnliche Asthmapatienten beschränken», hält Professor Bel fest.

Inhaliertes Tiotropium hemmt primär die Kontraktion der glatten Muskulatur und die Schleimsekretion, zusätzliche Nutzen auf Entzündung und Struktur der Atemwege können aber nicht ausgeschlossen werden. Inhalierte Glukokortikoide und LABA werden mittels Trockenpulverinhalatoren mit grosser Partikelgrösse appliziert. Mit dem Respimat®-Nebulisator appliziertes Tiotropium besitzt eine kleinere Partikelgrösse und kann wahrscheinlich

weiter in die Peripherie der Atemwege vordringen und seine Wirkung entfalten. Dies würde zusätzliches Lungenvolumen rekrutieren und eine Verminderung des Airtrapping bewirken. Die parallelen Anstiege bei der forcierten Vitalkapazität (FVC) und FEV₁ in beiden Studien deuten in diese Richtung.

Gerade diese Verbesserung der Tiotropiumfreisetzung mit der Respimat®-Technik kann aber auch die Plasmaspiegel ansteigen lassen und so das Risiko für Todesfälle kardiovaskulärer Ursachen erhöhen. Patienten mit bekannter Herzerkrankung wurden denn auch von den Studien ausgeschlossen. Damit ist die vorliegende Untersuchung nur ein erster Schritt hin zu einer zukünftigen sicheren Verabreichung von Tiotropium bei sorgfältig ausgewählten Asthmapatienten. ❖

Halid Bas

1. Huib A.M. Kerstjens et al.: Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1198–1207.
2. Elisabeth H. Bel: Tiotropium for asthma – promise and caution. *N Engl J Med* 2012; 367: 1257–1259.

Interessentlage: Die Studie entstand mit Unterstützung der Firmen Boehringer Ingelheim und Pfizer.