

K.-M. Beeh<sup>1</sup>  
T. Welte<sup>2</sup>  
R. Buhl<sup>2</sup>

# Tiotropium – ein langwirksames, inhalatives Anticholinergikum zur Therapie der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD)

*Tiotropium (Spiriva) – a Long-acting Inhaled Anticholinergic for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)*

## Zusammenfassung

Anticholinergika sind Mittel der ersten Wahl zur Therapie der COPD. Tiotropium (Ba 679 Br, Spiriva®) ist ein langwirksames inhalatives Anticholinergikum für die einmal tägliche bronchodilatative Behandlung der COPD. Tiotropium ist ein langwirksamer Antagonist pulmonaler M1- und M3-Muskarinrezeptoren, der nach einmaliger Inhalation eine dosisabhängige Bronchodilatation und Bronchoprotektion gegenüber konstriktorischen Stimuli wie Methacholin über mehr als 24 Stunden bewirkt. Klinische Studien mit Tiotropium bei Patienten mit COPD über Behandlungszeiträume von bis zu einem Jahr dokumentieren eine anhaltende Bronchodilatation sowie eine Verbesserung von statischen und dynamischen Lungenfunktionsparametern, Symptomen und dynamischen Lungenfunktionsparametern, Symptomen körperlicher Leistungsfähigkeit und Lebensqualität gegenüber Plazebo und Ipratropium. Darüber hinaus weisen einzelne Untersuchungen darauf hin, dass die Behandlung mit Tiotropium zu einer Reduktion der Exazerbationshäufigkeit und Hospitalisierungen bei COPD-Patienten führt. Ersten vergleichenden klinischen Prüfungen zufolge könnte Tiotropium im Hinblick auf bronchodilatatorische Potenz und Symptomkontrolle derzeit verfügbaren langwirksamen Therapien überlegen sein. Außer einer höheren Inzidenz von Mundtrockenheit entspricht das Nebenwirkungspotential weitgehend dem von Ipratropium. Zusammenfassend legen die bisherigen Ergebnisse nahe, dass Tiotropium die Voraussetzungen für **einen inhalativen Bronchodilatator** der ersten Wahl bei Patienten mit COPD erfüllt.

## Abstract

Anticholinergics are agents of first choice for the symptomatic treatment of patients with COPD. Tiotropium (Ba 679 BR, Spiriva®) is a long-acting inhaled anticholinergic designed for once-daily bronchodilator treatment of COPD. Tiotropium is a selective antagonist of pulmonary M1 and M3 muscarinic receptor subtypes, that produces a long-lasting (24 hours), dose-dependent bronchodilation and bronchoprotection against constrictive stimuli, e.g. methacholine, following inhalation of single doses. Clinical trials with tiotropium in COPD patients over a maximum treatment duration of one year have confirmed a persisting bronchodilator effect of tiotropium compared with placebo and ipratropium, as well as meaningful clinical improvements in lung function, hyperinflation, exercise tolerance, symptom control and quality of life. Moreover, recent trials indicate that treatment with tiotropium also reduces the frequency of COPD exacerbations and hospitalizations. Comparative trials further suggest that the bronchodilator potency of tiotropium may be superior to those of available COPD treatments. Besides a higher incidence of dry mouth, the side effect profile was comparable to ipratropium bromide. In conclusion, present clinical data suggest that tiotropium has the potential of a first-line treatment for patients with COPD.

### Institutsangaben

<sup>1</sup>Schwerpunkt Pneumologie, III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz,

<sup>2</sup>Bereich Pneumologie, Klinikum der Otto v. Guericke-Universität, Magdeburg

### Korrespondenzadresse

Dr. med. Kai-Michael Beeh · Schwerpunkt Pneumologie · III. Medizinische Klinik und Poliklinik · 55131 Mainz · E-mail: k.beeh@3-med.klinik.uni-mainz.de

**Eingereicht:** 18. Juni 2003 · **Nach Revision angenommen:** 29. Juli 2003

### Bibliografie

Pneumologie 2003; 57: 519–525 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387

## Hintergrund: Anticholinergika bei COPD

Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist die vierthäufigste Todesursache in den USA [41]. Schätzungen der WHO gehen von einer Prävalenz der COPD von 8/1000 (westliche Industrienationen) bis zu über 25/1000 Einwohnern (China) aus [52]. Dabei ist die COPD die einzige Volkskrankheit mit steigender Mortalität, Morbidität und Prävalenz. 2020 wird die COPD voraussichtlich an zweiter Stelle der wichtigsten Kostenverursacher im Gesundheitswesen stehen [35]. Als Konsequenz der wachsenden globalen Bedeutung der COPD wurden einheitliche Richtlinien für Diagnose und Therapie erarbeitet („Global Initiative for Obstructive Lung Disease“ = GOLD, Deutsche Atemwegsliga) [39,53], die insbesondere auch die Förderung der Grundlagen- und klinischen Forschung zur Optimierung der derzeitigen Therapiemöglichkeiten betonen. Fachgesellschaften empfehlen inhalative Anticholinergika und  $\beta_2$ -Sympathomimetika gleichwertig als Therapie der ersten Wahl für alle Stadien der COPD [19,46,53]. Der hohe Stellenwert von Anticholinergika bei COPD erklärt sich insbesondere dadurch, dass bei diesen Patienten neben der vagal kontrollierten Hypersekretion submuköser Drüsen insbesondere die Erhöhung des Bronchialmuskeltonus durch cholinerge Mechanismen die dominierende pathophysiologische Komponente der Bronchialobstruktion ist [3,16]. Die Wirksamkeit von inhalativen Anticholinergika bei COPD ist durch zahlreiche klinische Studien belegt [6]. Mit dem langwirksamen inhalativen Anticholinergikum Tiotropium (Spiriva®) steht eine Erweiterung der Therapiemöglichkeiten bei COPD zur Verfügung.

## Pharmakologie inhalativer Anticholinergika

Die Regulation des Bronchialmuskeltonus unterliegt dem autonomen Nervensystem. Neben bronchodilatativen Effekten, die über adrenerge Rezeptoren ( $\beta$ -Adrenorezeptoren) vermittelt werden, regulieren vagale Mechanismen die Bronchokonstriktion. So ist beispielsweise beim Gesunden die basale cholinerge Innervation die einzig reversible Komponente des Bronchialmuskeltonus [2,42]. Cholinerge Nervenfasern der Atemwege entspringen aus Ästen des Nervus vagus. Die parasympathischen Ganglien dieser Fasern sind in der Bronchialwand lokalisiert. Von dort werden durch postganglionische Fasern glatte Muskelzellen und submukosale Drüsen innerviert. Dabei wird als Transmittersubstanz Acetylcholin sezerniert, das über cholinerge Muskarin-(M-)Rezeptoren bronchokonstriktorische und mukus-stimulierende Effekte vermittelt. Bislang sind in der menschlichen Lunge drei Subtypen von M-Rezeptoren charakterisiert: Bronchokonstriktion und Stimulation submuköser Drüsen werden über M3- bzw. M1-Rezeptoren vermittelt, während der präsynaptische M2-Rezeptor über negative Feedbackmechanismen eine adäquate Kontrolle der M1- und M3-Transmitterfreisetzung [4,32] bewirkt. Eine Blockade des M2-Rezeptors führt daher zu einer verstärkten Freisetzung von Acetylcholin aus parasympathischen Fasern der Atemwege. Die Bedeutung weiterer M-Rezeptor-Subtypen (M4, M5) konnte bislang beim Menschen noch nicht ausreichend belegt werden [4,33].

Antimuskarine Anticholinergika wirken über die Blockade muskarinischer Rezeptoren hemmend auf die Signalübertragung durch Neurotransmitterfreisetzung aus peripheren Nervenendi-

gungen (Vagolyse). Aus den unterschiedlichen physiologischen Aufgaben der Muskarinrezeptorsubtypen folgt für die Therapie obstruktiver Atemwegserkrankungen, dass ein ideales Anticholinergikum eine hohe Affinität für M1- und M3-Rezeptoren aufweisen sollte.

## Tiotropium (Ba 679 BR): Pharmakologie, präklinische und frühe klinische Daten

### Pharmakokinetik

Tiotropium (Ba 679 Br) ist ein neuer, hochpotenter und langwirksamer kompetitiver Muskarinrezeptorantagonist [51]. Die Grundstruktur von Tiotropium enthält eine quartäre Stickstoffverbindung und leitet sich vom Ipratropium ab. Tiotropium hat eine etwa 10fach höhere Muskarinrezeptoraffinität als Ipratropium. In Rezeptorbindungsstudien mit Radioliganden in transfizierten Hamsterozellen dissoziiert Tiotropium gegenüber Ipratropium etwa hundertfach langsamer von Muskarinrezeptoren [21,51]. Dies gilt insbesondere für den M1- bzw. M3-Rezeptorsubtyp. Funktionell ergibt sich somit eine gewisse M1/M3-Rezeptorsubtypspezifität für Tiotropium.

Tiotropium wird zum überwiegenden Teil renal eliminiert. Kleinere Substanzmengen unterliegen jedoch auch einer nicht-enzymatischen Esterspaltung oder werden hepatisch metabolisiert. Nach Inhalation einer Einzeldosis von Tiotropium werden nach ca. 5 Minuten maximale Plasmaspiegel beobachtet. Innerhalb der ersten Stunde kommt es jedoch zu einem raschen Abfall der Plasmaspiegel in einen extrem niedrigen Konzentrationsbereich ( $< 3$  pg/ml). Auf diesem Konzentrationsniveau liegt die Plasmahalbwertszeit unabhängig von der applizierten Dosis bei 5–6 Tagen. Insgesamt darf die systemische Bioverfügbarkeit von Tiotropium daher als sehr niedrig eingeschätzt werden [51]. Anpassungen der Tagesdosis werden bei Patienten mit hepatischer oder renaler Insuffizienz nicht empfohlen. Wegen der vorwiegend renalen Ausscheidung sollten Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion auf eventuelle systemische anticholinerge Effekte aufmerksam überwacht werden (Spiriva® Fachinformation).

### Bronchodilatation

Die bronchodilatatorischen Effekte von Tiotropium setzen gegenüber kurzwirksamen Anticholinergika wie Ipratropium geringgradig verzögert ein und erreichen nach 90–120 Minuten ihr Maximum. Im Allgemeinen ist eine Bronchodilatation bereits nach 30 Minuten nachweisbar [12]. Bei Patienten mit COPD wurde die bronchodilatatorische Potenz von Tiotropium in zahlreichen Studien untersucht.

In einer doppelblinden, plazebokontrollierten Crossover-Studie an 35 COPD-Patienten mit mittelschwerer Atemwegsobstruktion (mittlere FEV<sub>1</sub> 44% des Sollwertes) wurde der bronchodilatative Effekt von 9, 18, 36 und 72  $\mu$ g Tiotropium evaluiert [29]. Eine gegenüber Plazebo signifikante Bronchodilatation konnte dabei für alle Dosisstufen beobachtet werden. Die Bronchodilatation setzte innerhalb der ersten 15 Minuten nach Inhalation ein und erreichte ihr Maximum nach 1–4 Stunden. Für die Inhalation von 18, 36 und 72  $\mu$ g Tiotropium konnte über den Beobachtungszeitraum von 32 Stunden hinaus eine signifikante Bronchodilatation

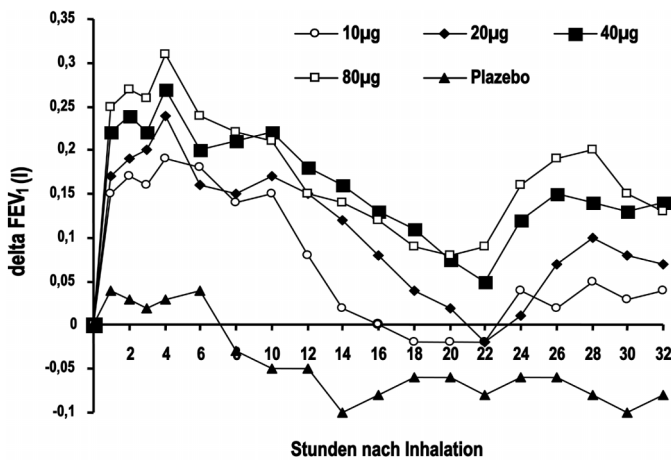


Abb. 1 Bronchodilatation nach Einzeldosen von Tiotropium bei COPD-Patienten [Maesen 1995].

nachgewiesen werden (Abb. 1). In allen Dosisstufen wurden keine klinisch relevanten Nebenwirkungen beobachtet.

In einer plazebokontrollierten Studie schließlich wurde der Effekt einer regelmäßigen Inhalation von Tiotropium in vier Dosierungen (4,5, 9, 18 und 36 µg Tiotropium 1 × täglich) an 169 Patienten mit COPD über einen Behandlungszeitraum von vier Wochen überprüft [28]. Innerhalb der ersten Stunde nach Inhalation ließ sich für alle Patienten, die mit Tiotropium behandelt wurden, eine gegenüber Plazebo signifikante Bronchodilatation nachweisen. Darüber hinaus verbesserten alle Dosierungen das maximale FEV<sub>1</sub> über 24 Stunden bzw. morgendliches FEV<sub>1</sub> und forcierte Vitalkapazität zu Behandlungsende sowie die morgendlichen Peak-Flow-Werte. Bezüglich des maximalen bronchodilatativen Plateaus zeigten sich für Dosierungen von 9 bis 36 µg Tiotropium nur geringe, statistisch nicht signifikante Unterschiede. Der morgendliche Peak-Flow-Wert war in der hohen Dosierungsgruppe (36 µg) tendenziell gegenüber den anderen Dosierungen verbessert. Angesichts eines Trends zu einer höheren Inzidenz von unerwünschten Effekten in der Hochdosisgruppe (36 µg) wurde daher für Langzeitstudien bei COPD eine Dosis von 18 µg Tiotropium täglich als optimal angesehen.

Bei leichtgradigen Asthmatikern konnte eine maximale Bronchodilatation nach Inhalation von 10, 40 und 80 µg Tiotropium über 24 Stunden ohne nachlassenden Effekt dokumentiert werden [36]. Erst nach 36 (10 und 40 µg Tiotropium) bzw. 48 Stunden (80 µg) kehrte in dieser Studie die Lungenfunktion auf das Ausgangsniveau zurück.

### Bronchoprotektion

Tiotropium inhibiert konzentrationsabhängig die Methacholin-induzierte Bronchokonstriktion glatter Muskulatur von Trachealsegmenten des Meerschweinchens. Die maximale Inhibition ist dabei derjenigen von Atropin, Glycopyrrrolat und Ipratropium deutlich überlegen [44]. In-vivo-Studien bei anästhesierten Hunden zeigten eine 100%ige Bronchoprotektion einer einmaligen Tiotropium-Inhalation gegenüber der Acetylcholin-induzierten Bronchokonstriktion über einen Zeitraum von > 3 Stunden [13].

Eine Studie von O'Connor u. Mitarb. überprüfte die protektiven Eigenschaften von 10, 40 und 80 µg Tiotropium auf die Methacholin-induzierte Bronchokonstriktion bei Asthmatikern. Eine signifikante Bronchoprotektion war in allen Dosierungstufen über 48 Stunden nachweisbar. Die maximale Bronchoprotektion konnte etwa 2 Stunden nach Inhalation dokumentiert werden und lag bei 5, 7, bzw. 8 Verdopplungsstufen der Methacholinschwelkenkonzentration (PC<sub>20</sub>) für 10, 40 bzw. 80 µg einer einmaligen Tiotropiuminhalation [36].

### Tiotropium bei COPD: klinische Daten

#### Vergleich mit Plazebo

Die vorgestellten Daten aus frühen klinischen, pharmakodynamischen und Dosisfindungsstudien lassen für das langwirksame Anticholinergikum Tiotropium einen zentralen Stellenwert in der symptomatischen Therapie der COPD erwarten. Bislang wurde die Wirksamkeit von Tiotropium bei COPD in mehreren klinischen Studien überprüft. In der bereits erwähnten plazebokontrollierten Studie von Littner u. Mitarb. konnte über einen Behandlungszeitraum von 4 Wochen eine Verbesserung von FEV<sub>1</sub>, FVC und der morgendlichen Peak-Flow-Werte unter Tiotropium festgestellt werden [28]. In einer weiteren plazebokontrollierten Studie wurde durch eine dreimonatige Behandlung mit Tiotropium neben der Lungenfunktion auch die Symptomatik der behandelten COPD-Patienten sowie der bedarfsadaptierte Gebrauch kurzwirksamer β<sub>2</sub>-Sympathomimetika deutlich reduziert [11]. Diese Effekte konnten auch mit Daten aus Langzeituntersuchungen über ein Jahr bestätigt werden [12]. In mehreren plazebokontrollierten Studien kam es durch die Behandlung mit Tiotropium zu einer deutlichen Verringerung der Exazerbations- und Hospitalisierungshäufigkeit [10], was zu einer Senkung der krankheitsassoziierten Gesamtkosten bei COPD-Patienten führte [17,34]. Ob über eine Reduktion der Exazerbationen auch eine Verlangsamung der progredienten Lungenfunktionseinbuße bei COPD erreicht werden kann [40], muss noch in klinischen Langzeitstudien geprüft werden. Eine entsprechende Studie (UPLIFT-Studie) an geplanten 6000 Patienten, die über 4 Jahre neben ihrer Standardmedikation mit Tiotropium oder Plazebo behandelt werden, wurde vor einigen Monaten begonnen. In einer retrospektiven Analyse einer plazebokontrollierten klinischen Studie mit Tiotropium [1] konnte zumindest nach einem Jahr Behandlungsdauer eine Verlangsamung des Lungenfunktionsverlustes (ΔFEV<sub>1</sub>) gegenüber Plazebo beobachtet werden (-0,9% für Tiotropium vs. -4,0% für Plazebo).

Ein weiterer interessanter Aspekt der Behandlung mit Tiotropium wurde kürzlich publiziert [45]. Hier wurden Patienten mit einer bereits zu Beginn der Behandlung nachweisbaren Verbesserung der Lungenfunktion solchen mit einem initial geringeren Effekt gegenübergestellt und der Verlauf der Lungenfunktion über 1 Jahr verglichen. Es zeigte sich, dass sich auch diejenigen Patienten, deren initialer Effekt auf die Lungenfunktion eher gering ausgeprägt war, in der Dauerbehandlung unter Tiotropium deutlich verbesserten. Offensichtlich ist je nach Patient eine unterschiedlich lange Behandlungsdauer notwendig, um den maximalen Therapieeffekt zu erreichen.

Neben dynamischen spirometrischen Messgrößen wie FEV<sub>1</sub> oder FVC verbessert Tiotropium gegenüber Plazebo auch das Ausmaß der pulmonalen Überblähung [30]. Diese scheint in besonderem Maße mit der Dyspnoe und der Minderung der Belastungstoleranz zu korrelieren. Eine auf dem Jahreskongress der European Respiratory Society 2002 in Stockholm vorgestellte Untersuchung verglich den Effekt von Tiotropium gegenüber Plazebo auf spirometrische Belastungsgrößen bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD. Dabei zeigte sich eine signifikante Verbesserung sowohl der Ausdauerbelastbarkeit als auch der belastungsinduzierten Dyspnoe [37].

**Vergleich mit kurzwirksamen Anticholinergika (Ipratropium und Oxitropium)**

Van Noord u. Mitarb. verglichen die Wirksamkeit von 18 µg Tiotropium (1 × täglich via HandiHaler®) gegenüber Ipratropium (4 × 40 µg via Dosieraerosol) an 288 Patienten mit COPD über einen Behandlungszeitraum von 13 Wochen [48]. Dabei war Tiotropium gegenüber Ipratropium bei vergleichbarer Verträglichkeit bezüglich aller lungenfunktionellen Zielparameter (FEV<sub>1</sub>, FVC und Peak Flow bei Studienende) überlegen (Abb. 2). Darüber hinaus wurde auch der notfallmäßige Gebrauch kurzwirksamer β<sub>2</sub>-Sympathomimetika (Salbutamol) unter Tiotropium stärker reduziert als unter Ipratropium. Die Daten dieser Untersuchung belegen, dass Tiotropium gegenüber Ipratropium bei Patienten mit COPD stärker und länger bronchodilatierend wirkt. Auch bei längerer Behandlungsdauer (1 Jahr) [49] verbesserte Tiotropium in höherem Maße die morgendliche Ausgangslungenfunktion vor Medikamenteneinhalation („trough“-FEV<sub>1</sub>) als Ipratropium (Abb. 3).

Über die reine Beeinflussung lungenfunktioneller Messgrößen hinaus führte die Behandlung mit Tiotropium zudem zu einer Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität, der Dyspnoe und anderer respiratorischer Symptome bei COPD-Patienten. Ein wichtiges Ergebnis in dieser Langzeituntersuchung war, dass die Anzahl der COPD-Exazerbationen unter Tiotropium um 24% reduziert, und die Dauer bis zum Eintritt der ersten Hospitalisierung aufgrund einer COPD-Exazerbation verlängert werden konnte (Abb. 4). Die Reduktion der Exazerbationen in dieser Untersuchung dürfte am ehesten Ausdruck der gleichmäßigen Verbesserung der Lungenfunktion aufgrund der 24-h-Wirkung von Tiotropium sein. 24-Stunden-Lungenfunktionsmessungen von Calverley u. Mitarb. (2000) [10] mit Tiotropium im Vergleich zu Plazebo zeigten, dass die Verbesserung der FEV<sub>1</sub>-Werte über den gesamten Messzeitraum in hohem Maße erhalten bleibt. Dabei gab es auch in der Langzeittherapie keinen Hinweis auf eine nachlassende Wirksamkeit von Tiotropium mit zunehmender Behandlungsdauer, und die Effekte waren vom COPD-Schweregrad unabhängig [49,50]. Diese Daten untermauern die positiven Effekte einer lang anhaltenden Bronchodilatatortherapie bei COPD-Patienten über rein spirometrische Größen wie FEV<sub>1</sub> hinaus.

Seit kurzem liegen auch ergänzende Untersuchungen zum Vergleich zwischen Tiotropium und Oxitropium, das als Ventilat® auch in Deutschland erhältlich ist, vor [23,25]. Die Studie verglich die Wirksamkeit von 18 µg Tiotropium (1 × täglich via HandiHaler®) gegenüber hochdosiertem Oxitropium (3 × 200 µg via Dosieraerosol) über 1 Jahr. Die Ergebnisse dieser bislang nur in

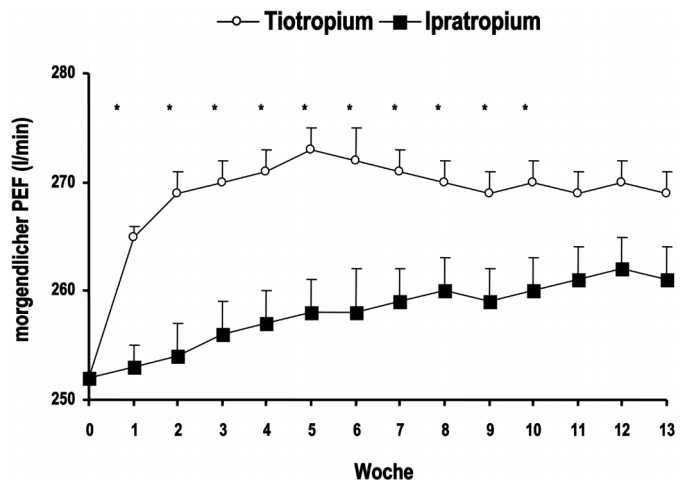


Abb. 2 Verlauf des morgendlichen Peak Flows (PEF) während einer dreimonatigen Behandlung mit Ipratropium (4 × 40 µg) oder Tiotropium (1 × 18 µg) [Van Noord 2000]. \*p < 0,05 vs. Ipratropium.

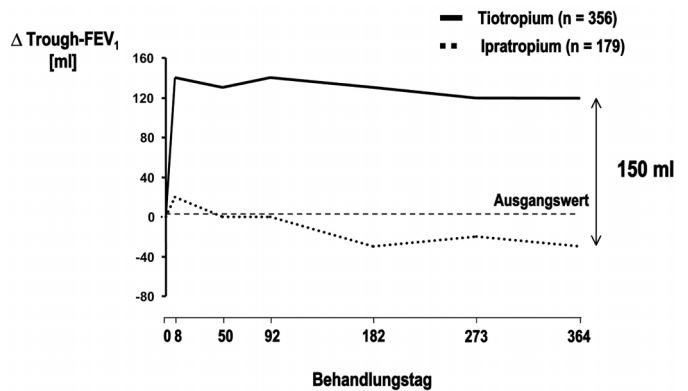


Abb. 3 Änderung des morgendlichen FEV<sub>1</sub> vor Medikamenteneinhalation („Trough“-FEV<sub>1</sub>) während einer einjährigen Behandlung mit Ipratropium (4 × 40 µg) oder Tiotropium (1 × 18 µg) [Vincken 2002]. \*p < 0,001 vs. Ipratropium zu allen Behandlungszeitpunkten.

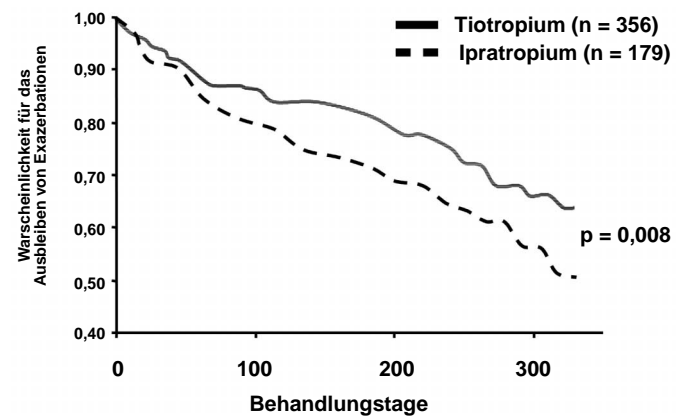


Abb. 4 Kaplan-Meier-Analyse für das Ausbleiben einer Exazerbation unter Behandlung mit Tiotropium (1 × 18 µg) oder Ipratropium (4 × 40 µg) über den Zeitraum eines Jahres. Tiotropium verlängerte den Zeitraum bis zur ersten Exazerbation signifikant (p = 0,008) [nach Vincken 2002].



Abstraktform publizierten Studie decken sich jedoch im Wesentlichen mit den o.g. kontrollierten Untersuchungen im Vergleich zu Ipratropium ( $4 \times 40 \mu\text{g}$ ).

### Vergleich mit langwirksamen $\beta_2$ -Sympathomimetika

Neben kurzwirksamen Anticholinergika zählen  $\beta_2$ -Sympathomimetika zu den am häufigsten verwendeten inhalativen Substanzen bei COPD. Dies gilt auch für langwirksame Substanzen wie Salmeterol und Formoterol, deren Stellenwert durch zahlreiche klinische Studien belegt ist [26, 31]. Bislang liegen vergleichende Untersuchungen zu Tiotropium und Salmeterol über 6 Monate vor. In den doppelblinden, plazebokontrollierten Studien wurde Tiotropium ( $1 \times 18 \mu\text{g}$  via HandiHaler®) mit Salmeterol ( $2 \times 50 \mu\text{g}$  via Dosieraerosol) über einen Behandlungszeitraum von 6 Monaten bei insgesamt 1207 Patienten mit COPD verglichen [8, 15]. Gegenüber Plazebo verbesserten sowohl Salmeterol als auch Tiotropium die Lungenfunktion ( $\text{FEV}_1$ , FVC) der behandelten Patienten. Jedoch war die Verbesserung des morgendlichen  $\text{FEV}_1$  unter Tiotropium im Behandlungsverlauf signifikant stärker ausgeprägt als unter Salmeterol. Darüber hinaus reduzierte in dieser klinischen Studie lediglich die Behandlung mit Tiotropium die Exazerbationshäufigkeit signifikant gegenüber Plazebo [18].

In einer der Studien versus Salmeterol wurde die Lungenfunktion über 12 Stunden gemessen. Auch über diesen Zeitraum war Tiotropium bezogen auf die  $\text{FEV}_1$ -Verbesserung nach 6 Monaten statistisch signifikant überlegen (Abb. 5). Hodder u. Mitarb. untersuchten in diesem Zusammenhang mittels einer Subgruppenanalyse den Einfluss einer Begleittherapie mit inhalativen Kortikosteroiden auf die primären Studienvariablen [24], da es bei Asthma bronchiale sowohl klinische als auch experimentelle Hinweise für Synergieeffekte zwischen langwirksamen  $\beta_2$ -Sympathomimetika und inhalierbaren Kortikosteroiden gibt [5]. Auch in dieser Subgruppe von COPD-Patienten mit begleitenden inhalierbaren Kortikosteroiden (die etwa 60% des Gesamtkollektivs darstellte) wurden die Ergebnisse der Hauptuntersuchung bestätigt.

Ein erster Vergleich zu Formoterol liegt in Form einer 6-wöchigen Crossover-Studie mit 74 Patienten vor. Am Ende der Studie wurden durch Tiotropium das „trough“- $\text{FEV}_1$  (d.h. das morgendliche  $\text{FEV}_1$  vor der jeweils nächsten Medikamenteneinhalation) und das durchschnittliche  $\text{FEV}_1$  über 12 Stunden nach Inhalation statistisch signifikant stärker gebessert als durch Formoterol [47].

### Verträglichkeit

Mögliche Nebenwirkungen von Tiotropium liegen in der anticholinergen Potenz der Substanz begründet. Bei gesunden Probanden führten in Dosisesskalationsstudien auch hohe Dosen von Tiotropium zu keinen relevanten Veränderungen von Vitalzeichen (Puls, Blutdruck), Routinelaborparametern, Elektrokardiogramm, Pupillomotorik oder Speichelsekretion [51]. Auch in klinischen Studien mit COPD-Patienten konnten für die verwendeten Dosen ( $4,5 - 144 \mu\text{g}$  Tiotropium) keine Veränderungen der o.g. Parameter beobachtet werden. Die häufigste antimuskarinerge Nebenwirkung von Tiotropium war ein trockener Mund, insbesondere im Dosisbereich von  $\geq 18 \mu\text{g}$ , wo zwischen 5,9 und 16% der Patienten über ein derartiges Symptom klagten [12, 14, 28, 29, 48, 49]. Wie vergleichbare Substanzen sollte Tio-

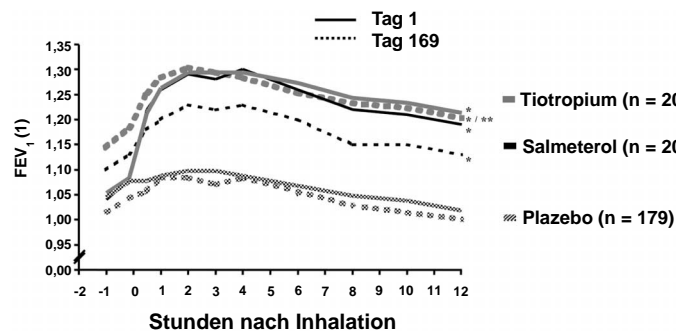


Abb. 5 Änderung der 1-Sekunden-Kapazität ( $\text{FEV}_1$ ) nach Inhalation von Tiotropium ( $1 \times 18 \mu\text{g}$ ), Salmeterol ( $2 \times 50 \mu\text{g}$ ) oder Plazebo zu Behandlungsbeginn (Tag 1) und nach 6 Monaten (Tag 169) [nach Donohue 2002]. \* $p < 0,001$  vs. Plazebo; \*\* $p < 0,01$  Tiotropium vs. Salmeterol am Tag 169.

tropium bei Patienten mit Engwinkelglaukom oder Restharnbildung aufgrund einer Prostatahyperplasie nur unter besonderer Vorsicht eingesetzt werden. Insgesamt bestätigen die bisherigen Daten zur Verträglichkeit von Tiotropium das bekannt gute Nebenwirkungsprofil kurzwirksamer Anticholinergika bei COPD [20].

In einer Studie von Hasani u. Mitarb. wurde der Effekt von  $18 \mu\text{g}$  Tiotropium auf die tracheobronchiale Clearance bei Patienten mit COPD untersucht [22]. In dieser Arbeit konnte mithilfe einer Radioaerosol-Technik keine relevante Hemmung der tracheobronchialen Clearance durch Tiotropium nachgewiesen werden.

### Zusammenfassung

Tiotropium ist ein neuartiges, langwirksames Anticholinergikum, das für die inhalative Therapie der COPD entwickelt wurde. Pharmakologische, präklinische und klinische Daten belegen, dass Tiotropium klassischen Anticholinergika bei COPD überlegen ist. Die pathophysiologische Bedeutung cholinergischer Mechanismen bei COPD ist sehr gut belegt und die Rolle kurzwirksamer Anticholinergika durch zahlreiche klinische Studien untermauert. Das gegenwärtige Wissen zu Tiotropium aus klinischen Studien erlaubt die Schlussfolgerung, dass die einmal tägliche Inhalation von Tiotropium die Lungenfunktion, Symptome und Lebensqualität bei COPD-Patienten verbessert und die Symptome verringert. Darüber hinaus sollte die Einmalgabe gegenüber der bisherigen Praxis der inhalativen Anticholinergikatherapie (z.B. 4–6-mal täglich 2 Hübe Ipratropium Dosieraerosol) einen deutlichen Zugewinn an Compliance bewirken, wie dies auch nach Einführung langwirkender Substanzen in die Asthmatherapie beobachtet werden konnte.

Langzeitstudien belegen, dass die Dauertherapie mit Tiotropium die Häufigkeit von Exazerbationen und Hospitalisierungen reduziert. Zudem könnte auch der progressive Verlust an Lungenfunktion bei COPD positiv beeinflusst werden. Hier sind jedoch weitere Untersuchungen notwendig, deren Studiendesign dann speziell auf die genannten Endpunkte als primäre Zielvariablen ausgerichtet sein wird. Auch pharmakoökonomische Daten liegen bislang nur für den holländischen Markt vor [38] und sollten bald für Deutschland erhoben werden.

Erste Langzeit-Vergleichsstudien mit Salmeterol zeigten eine Überlegenheit von Tiotropium gegenüber Salmeterol in Bezug auf die Verbesserung der Lungenfunktion bei der Dauertherapie von COPD-Patienten. Es bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten, den genauen Stellenwert von Tiotropium im Vergleich zu den langwirksamen  $\beta_2$ -Sympathomimetika Formoterol und Salmeterol – als Einzelsubstanz bzw. Teil einer inhalativen Festkombination [9,43] – zu definieren.

Bislang liegen keine vergleichenden Untersuchungen zwischen Tiotropium und retardiertem Theophyllin bei COPD-Patienten vor. Im Vergleich zu kurzwirksamen Anticholinergika oder  $\beta_2$ -Sympathomimetika besitzt Theophyllin eine etwas schwächere bronchodilatatorische Potenz [7], kann aber in Kombination mit Anticholinergika oder  $\beta_2$ -Sympathomimetika additive klinische Effekte bewirken [27]. Daher wird es auch von vorrangigem wissenschaftlichen und klinischen Interesse sein, in welchem Maße Tiotropium als Kombinationspartner mit anderen Substanzen in der COPD-Therapie eingesetzt werden kann (langwirksame  $\beta_2$ -Sympathomimetika, inhalative Kortikosteroide oder Theophyllin).

Bislang weist Tiotropium ein gutes Verträglichkeitsprofil bei einer großen Zahl behandelter Patienten auf. Dies ist von besonderer Bedeutung, da COPD-Patienten häufig ältere Personen mit signifikanter Ko-Morbidität sind. Weitere Erfahrungen nach Zulassung der Substanz liegen in zahlreichen Ländern bereits vor und werden so die Datenlage zur Verträglichkeit von Tiotropium in einer breiten Patientenpopulation ergänzen.

Zusammenfassend untermauern die klinischen Daten bei COPD das Potenzial von Tiotropium als Substanz der ersten Wahl für die Dauertherapie von COPD-Patienten. Dementsprechend ist eine rasche Anpassung bisheriger Therapieempfehlungen wünschenswert. In den aktuellen Empfehlungen der deutschen Atemwegsliga [53] und auch in dem kürzlich publizierten Update der GOLD-Richtlinie [19] ist dies bereits geschehen. Tiotropium wird in beiden Leitlinien zur Dauertherapie der COPD ab dem Schweregrad II mit Evidenzgrad A empfohlen.

## Literatur

- Anzueto A, Menjoge SS, Kesten S. Changes in FEV<sub>1</sub> over time in one-year clinical trials of tiotropium in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: A280
- Barnes PJ. Neural control of human airways in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 1289 – 1314
- Barnes PJ. Rationale for the use of antimuscarinics in obstructive airway disease. *Rev Contemp Pharmacother* 1992; 3: 173 – 182
- Barnes PJ. Muscarinic receptor subtypes in airways. *Life Sci* 1993; 52: 521 – 527
- Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting  $\beta_2$ -agonists and corticosteroids. *Eur Respir J* 2002; 19: 182 – 191
- Beeh KM, Welte T, Buhl R. Anticholinergics for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2002; 69: 372 – 379
- Bleecker ER, Britt EJ. Acute bronchodilating effects of ipratropium bromide and theophylline in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1991; 91: 245 – 275
- Brusasco V, Hodder R, Miravittles 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
- Calverley PM, Pauwels R, Vestbo J et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449 – 456
- Calverley PMA, Towse LJ, Lee A. The timing of dose and pattern of bronchodilation of tiotropium in stable COPD. *Eur Respir J* 2000; 16: 565
- Casaburi R, Briggs Jr DD, Donohue JF et al. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD: a 13-week multicenter trial. The US Tiotropium Study Group. *Chest* 2000; 118: 1294 – 1302
- 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
- Disse B, Reichl R, Speck G et al. BA 679 BR, a novel long-acting anticholinergic bronchodilator. *Life Sci* 1993; 52: 537 – 544
- Disse B, Speck GA, Rominger KL et al. Tiotropium (Spiriva): mechanical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci* 1999; 64: 457 – 464
- Donohue JF, Noord JA van, Bateman ED et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002; 122: 47 – 55
- Ferguson GT, Cherniack RM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 1017 – 1022
- Friedman M, Bell T, Menjoge SS et al. Cost consequences of tiotropium plus existing therapy versus existing therapy alone following one year of treatment with COPD. *Eur Respir J* 2001; 18: 5
- Friedman M, Morera G, Menjoge SS et al. Reduced COPD exacerbations with tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: A270
- GOLD Executive Summary. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NIH Publication 2003; 1 – 42
- Gross NJ. Safety and side-effects of anticholinergic bronchodilators. In: Gross NJ (eds.). *Anticholinergic therapy in obstructive airways disease*. London: Franklin Scientific Publications, 1992: 116 – 127
- Haddad E, Mak JCW, Barnes PJ. Characterization of [<sup>3</sup>H] Ba 679 BR, a slowly dissociating muscarinic antagonist, in human lung: radioligand binding and autoradiographic mapping. *Mol Pharmacol* 1994; 45: 899 – 907
- Hasani A, Toms N, Creer DD et al. Effect of inhaled tiotropium on tracheobronchial clearance in patients with COPD. *Eur Respir J* 2001; 18: 245s
- Hirata K, Nishimura M, Ichinose M et al. Tiotropium once daily improves health status in Japanese patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A94
- Hodder R, White RJ, Menjoge SS et al. Effectiveness of tiotropium or salmeterol in COPD patients receiving inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: A228
- Ichinose M, Nishimura M, Hirata K et al. Tiotropium once daily improves spirometry over 24 hours in Japanese patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A95
- Johnson M, Rennard S. Alternative mechanisms for long-acting  $\beta_2$ -adrenergic agonists in COPD. *Chest* 2001; 120: 258 – 270
- Karpel JP, Kotch A, Zinny M et al. A comparison of inhaled ipratropium, oral theophylline plus inhaled beta-agonist, and the combination of all three in patients with COPD. *Chest* 1994; 105: 1089 – 1094
- Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP et al. Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1136 – 1142
- Maesen FVP, Smeets JJ, Sledsens TJH et al. Tiotropium bromide, a new long-acting antimuscarinic bronchodilator: a pharmacodynamic study in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995; 8: 1506 – 1513
- Magnussen H, O'Donnell DE, Casaburi R et al. Spiriva (Tiotropium) reduces lung hyperinflation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: A227
- Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115: 957 – 965
- Mak JC, Baraniuk JN, Barnes PJ. Localization of muscarinic receptor subtype mRNAs in human lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992; 7: 344 – 348
- Mak JC, Haddad EB, Buckley NJ et al. Visualization of muscarinic M4 mRNA and M4 receptor subtypes in rabbit lung. *Life Sci* 1993; 53: 1501 – 1508

- <sup>34</sup> McNicholas WT, Calverley PMA, Edwards C et al. Effects of anticholinergic therapy (tiotropium) on REM-related Desaturation (SaO<sub>2</sub>) and sleep quality in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: A280
- <sup>35</sup> Murray CJL, Lopez AD. Evidence-based health policy – lessons from the global burden of disease study. *Science* 1996; 274: 740–743
- <sup>36</sup> O'Connor BJ, Towse LJ, Barnes PJ. Prolonged effect of tiotropium bromide on methacholine-induced bronchoconstriction in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 876–880
- <sup>37</sup> O'Donnell DE, Magnussen H, Gerken F et al. Mechanisms of improved exercise tolerance in COPD in response to tiotropium. *Eur Respir J* 2002; 20: 288s
- <sup>38</sup> Oostenbrink JB, Rutten-van Moelken MPMH, Anton SF et al. Costs and consequences of Tiotropium compared with Ipratropium in patients with COPD. *Chest* 2001; 120: 148s
- <sup>39</sup> Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA et al. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256–1276
- <sup>40</sup> Pauwels RA, Menjoge SS, Kesten S. COPD exacerbations and decline in FEV<sub>1</sub>: the role of tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: A770
- <sup>41</sup> Petty TL. Scope of the COPD problem in North America: early studies of prevalence and NHANES III data: basis for early identification and intervention. *Chest* 2000; 117: 326S–331S
- <sup>42</sup> Schwabl H, Schwabl U, Ulmer WT. The bronchospasmolytic test with anticholinergic drugs and sympathomimetics: differences between body plethysmography and spirometry measuring procedures. *Pneumologie* 1990; 44: 360–361
- <sup>43</sup> Szafranski W, Cukier A, Ramirez A et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 74–81
- <sup>44</sup> Takahashi T, Belvisi MG, Patel H et al. Effect of Ba 679 BR, a novel long-acting anticholinergic agent, on cholinergic neurotransmission in guinea pig and human airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1640–1645
- <sup>45</sup> Tashkin D, Kesten S. Long-term treatment benefits with tiotropium in COPD patients with and without short-term bronchodilator responses. *Chest* 2003; 123: 1441–1449
- <sup>46</sup> The COPD Guideline Group of the Standards of Care Committee of the BTS. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52: S1–S28
- <sup>47</sup> 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. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A320
- <sup>48</sup> Noord JA van, Bantje TA, Eland ME et al. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000; 55: 289–294
- <sup>49</sup> Vincken W, Noord JAvan, 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
- <sup>50</sup> Vincken WG, Vermiere P, Menjoge SS et al. Maintenance of bronchodilation following tiotropium in patients with mild, moderate and severe COPD in one year clinical trials. *Eur Respir J* 2001; 18: 331s
- <sup>51</sup> Witek TJ, Souhrada JF, Serby CW et al. Tiotropium (Ba 679): Pharmacology and early clinical observations. In: Spector SS (eds). *Anticholinergic agents in the upper and lower airways*. New York: Marcel Dekker, Inc, 1999: 137–152
- <sup>52</sup> World Health Organization. *World Health Report. WHO Report, 2000*
- <sup>53</sup> Worth H, Buhl R, Cegla U et al. Leitlinien der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungemphysem (COPD). *Pneumologie* 2002; 56: 704–738