

## Hot Topic

## Asthma-Patienten profitieren von Add-on-Therapie mit Tiotropium

**Hintergrund** Einige Patienten mit Asthma bronchiale leiden trotz Therapie mit inhalativen Steroiden und langwirksamen Beta-2-Mimetika (LABA) unter häufigen Exazerbationen und persistierender Atemwegsobstruktion. Eine ergänzende Therapie mit einem zweiten langwirksamen Bronchodilatator wie Tiotropium hat sich bei COPD-Patienten als erfolgreich erwiesen. Bei Patienten mit Asthma gibt es zwar auch Hinweise auf einen additiven Effekt, doch keine Studien von ausreichender Dauer und statistischer Signifikanz, um Schlüsselendpunkte wie Exazerbationsfrequenz zu beurteilen. Deshalb untersuchten H. Kerstjens et al. den Langzeiteffekt einer Add-on-Therapie mit Tiotropium bei Patienten mit schlecht kontrolliertem Asthma.

**Methoden** In 2 randomisierten und kontrollierten Studien erhielten 912 Patienten mit Asthma bronchiale für 48 Wochen eine zusätzliche Therapie mit Tiotropium (Gesamtdosis 5 µg) oder Placebo.

Die Patienten waren trotz der Therapie mit inhalativen Glukokortikoiden und LABA symptomatisch. Die forcierte Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) betrug ≤80% des Solls und im zurückliegenden Jahr war mindestens eine schwere Exazerbation aufgetreten.

**Ergebnisse** Der FEV<sub>1</sub>-Ausgangswert der Patienten betrug im Mittel 62% des Solls. Der Peak-FEV<sub>1</sub>-Wert nahm in beiden Studien in der Tiotropium- deutlich stärker zu als in der Placebogruppe; die Differenz zu Placebo belief sich in Studie 1 auf 86 ± 34 ml (p = 0,01) und in Studie 2 auf 154 ± 32 ml (p < 0,001). In beiden Studien verbesserte sich auch der Trough-FEV<sub>1</sub>-Wert mit einem Unterschied zugunsten von Tiotropium von 88 ± 31 ml (p = 0,01) in Studie 1 und von 111 ± 30 ml (p < 0,001) in Studie 2. Die ergänzende Therapie mit Tiotropium verlängerte die Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation von 226 auf 282 Tage. Das Risiko für schwere Exazerbationen war in der Tiotropiumgruppe

um 21% geringer (p = 0,03). In der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse zeigten sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

**Schlussfolgerung** Patienten mit einem Asthma bronchiale, welches trotz einer Therapie mit inhalativen Glukokortikoiden und LABA schlecht kontrolliert war, verlängerte die Zugabe von Tiotropium die Zeit bis zur nächsten schweren Exazerbation und zeigte einen mittelgradigen anhaltenden bronchodilatatorischen Effekt.

Dr. Angelika Bischoff, Planegg

**Kerstjens HAM, Engel M, Dahl R et al. Tiotropium in Asthma Poorly Controlled with Standard Combination Therapy. N Engl J Med 2012; 367: 1198–1207.**

### Kommentar

Seit der Entdeckung des entzündlichen Charakters des Asthma bronchiale vor 25 Jahren und der hieraus resultierenden Änderung der Therapieempfehlungen sind heute inhalative Kortikosteroide (ICS) die Basis der antiasthmatischen Therapie [1]. Wenn alleine mit ICS keine Asthmakontrolle erreicht werden kann, soll ein langwirksamer Beta-2-Rezeptoragonist (LABA) oder ein Leukotrienantagonist hinzugefügt werden (Nach Angaben der „Global Initiative for Asthma“: www.ginasthma.org). Je mehr Erkenntnisse über verschiedene Asthma-Phänotypen gewonnen werden, umso klarer wird es, dass diese Therapieoptionen nicht für alle Asthma-Patienten ausreichen. Vielmehr werden eine ganze Reihe von verschiedenen Phänotypen des persistierenden Asthmas identifiziert [2–3]. Asthma mit vorherrschendem T-Helferzell-1-Phänotyp (Th1) und Neutrophilie anstelle des Phänotyps 2 (Th2) und Eosinophilie reagiert kaum auf ICS [4–5]. Viele Patienten mit schwerem Asthma entwickeln durch Remodeling zudem eine

zumindest teilweise irreversible Obstruktion. Es ist schwierig, diese Patienten von denen mit COPD zu unterscheiden [6].

Anticholinergika haben einen bronchodilatatorischen Effekt durch Herabsetzung des cholinergen Muskeltonus. Somit unterscheiden sie sich von der myogenen, bronchodilatatorischen Wirkung der LABAs [7]. Frühe Arbeiten haben eine schwächere Aktivität von Anticholinergika im allergischen Asthma gezeigt [8], sie wurden daraufhin für die Behandlung von COPD in den 1970er Jahren von der Pharmaindustrie entwickelt. Durch das verminderte Ansprechen des neulich identifizierten neutrophilen Th2-Phänotyps auf ICS [4–5] rücken Anticholinergika jetzt in den Vordergrund für die Behandlung von therapieresistenten Asthma-Phänotypen. Darüber hinaus, gibt es Hinweise, dass bei Patienten mit bestimmten Polymorphismen des Beta-2-Rezeptors Beta-2-Adrenergika bei regelmäßiger Anwendung ihre Wirkung

verlieren; die bronchodilatatorische Wirkung von Ipratropiumbromid, ein kurz wirksames Anticholinergikum, bleibt erhalten und ist deutlich besser [9]. In der Literatur gibt es seit Jahren Hinweise für die Wirksamkeit von Anticholinergika bei Asthma [10–12]. In der täglichen Praxis werden sie in Deutschland vermutlich schon seit langem für (schwer zu behandelndes) Asthma eingesetzt. Die Kombination von Fenoterol und Ipratropiumbromid ist seit 30 Jahren auch für die Behandlung des Asthma bronchiale zugelassen.

In der vorliegenden, vom Hersteller gesponserten Arbeit von H. Kerstjens et al. konnte jetzt die Wirksamkeit von Tiotropium bei Asthma in 2 kontrollierten Einjahresstudien nachgewiesen werden. Hervorzuheben ist, dass dabei Patienten mit schwer zu behandelndem Asthma untersucht worden sind. Sie hatten eine nicht voll reversible Obstruktion (FEV<sub>1</sub> nach Bronchodilatation 62%) und eine Neigung zu Exazerbation. Alle Patienten

## Kommentar

wurden bereits mit hochdosiertem ICS und LABA behandelt. Die Einnahme von oralen Kortikosteroiden mehr als 5 mg tgl. wurde allerdings ausgeschlossen. Kurzum: Asthma-Patienten, die an einem schwer oder nicht kontrollierbarem Asthma leiden. Erwartungsgemäß waren diese Patienten mit 53 Jahren deutlich älter, als die üblichen Asthma-Studienkohorten, wie beispielsweise der GOAL-Studie [13] mit einem Durchschnittsalter von 40 Jahren; aber es waren keine COPD-Patienten, da das durchschnittliche Alter bei Beginn der Symptome 26 Jahre war.

Diese schwer zu behandelnden Asthma-Patienten unter maximaler Therapie profitierten erheblich sowohl in Hinblick auf die Exazerbationen, als auch (wenngleich weniger) auf die Lungenfunktion, und zwar nicht nur statistisch signifikant, sondern mit einer ansehnlichen Effektgröße. Für jeden Arzt, der Asthma behandelt, von klinischer Relevanz: Die Zeit zur ersten Asthmaexazerbation wurde um ca. 30% verlängert, die FEV<sub>1</sub> um 100 ml verbessert.

Die Nebenwirkungen waren in der Placebo- und Verumgruppe vergleichbar. Kardiovaskuläre Nebenwirkungen waren in der Tiotropiumgruppe numerisch höher und statistisch wegen der kleinen Anzahl der Ereignisse (weniger als 2% der 912 Placebo- und im Verumarm behandelten Patienten) nicht berechenbar. Die Studie wurde mit dem SPIRIVA® Respimat 5 µg/die durchgeführt. Die Ergebnisse können nicht ohne Weiteres auf das SPIRIVA® HandiHaler® (Dosis 18 µg/die) übertragen werden, da mit dem Respimat – ungeachtet einer niedrigeren nominalen Dosis – eine höhere Deposition und eine möglicherweise höhere kardiovaskuläre Nebenwirkungsrate bei multimorbiden COPD-Patienten vermutet wird [14].

Die Studie verrät nichts über die Wirkung bei verschiedenen Asthma-Phänotypen. Wir wissen nur, dass die Zielgruppe fortgeschrittene, teilweise irreversible sowie Übergewichtige Asthma-Patienten waren. Ob sie mehr an einem Mischbild aus Asthma und COPD, neutrophilem Asthma, Late-onset-Asthma oder allergischem Asthma gelitten haben ist nicht bekannt bzw. nicht untersucht.

Bemerkenswert ist jedoch, dass außer Exazerbationen – ungeachtet der guten Effektgröße in der Studie – sich weitere patientenbezogene Ergebnisse wie Lebensqualität, Notfallmedikation oder symptomfreie Tage kaum gebessert haben. Eine Wirkung auf Exazerbationen bei Asthma wurde bislang nur antientzündlichen Medikamenten wie inhalierbare Kortikosteroide oder Montelukast zugeschrieben. Unklar bleibt daher der exakte Wirkmechanismus für die deutliche Reduktion der Exazerbationen. Denkbar wäre, dass bei der schweren, nicht voll reversiblen Obstruktion dieser Asthma-Patienten die Bronchialerweiterung und Sekret Drainage ähnlich wie bei COPD [15] zu einer solchen Besserung führt, ohne die offenbar therapieresistente entzündliche Aktivität, die für die Symptome und Lebensqualität verantwortlich ist, zu beeinflussen. Es würde dann bedeuten, dass Tiotropium nur für die Therapie des schwer zu behandelnden Asthma bronchiale mit bereits stattgefundenem Remodeling, nicht aber für das vollreversible Asthma geeignet ist.

Tiotropium ist offensichtlich ein wertvolles Zusatzmedikament („add on“) für Patienten, deren Asthma sich ansonsten nicht kontrolliert lässt. Wir erwarten jetzt die formale Zulassung.

Dr. Peter Kardos, Frankfurt a.M.

## Literatur

- 1 Buhl R, Berdel D, Criée CP et al. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. *Pneumologie* 2006; 60: 139–177
- 2 Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006; 368: 804–813
- 3 Haldar P, Pavord ID, Shaw DE et al. Cluster Analysis and Clinical Asthma Phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 218–224
- 4 Woodruff PG, Modrek B, Choy DF et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 388–395
- 5 Berry M, Morgan A, Shaw DE et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax* 2007; 62: 1043–1049
- 6 Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. *Lancet* 2010; 376: 803–813
- 7 Johnson M. The beta-adrenoceptor. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: S146–S153
- 8 Schultze-Werninghaus G, Gonsior E, Meier-Sydow J. Parasympatholytic drugs in treatment of obstructive lung diseases (author's transl). *Dtsch Med Wochenschr* 1979; 104: 1098–1104
- 9 Israel E, Chinchilli VM, Ford JG et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet* 2004; 364: 1505–1512
- 10 Magnussen H, Bugnas B, van NJ et al. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma. *Respir Med* 2008; 102: 50–56
- 11 Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010; 363: 1715–1726
- 12 Kerstjens HA, Disse B, Schroder-Babo W et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 308–314
- 13 Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836–844
- 14 Beasley R, Sonal S, Yoon KL et al. Call for worldwide withdrawal of tiotropium Respimat mist inhaler. *BMJ* 2012; DOI: 10.1136/bmj.e7390
- 15 Welte T. Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: More a Functional than an Inflammatory Problem? *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 130–131