

Erhöhte Mortalität unter Tiotropium?

m -- Singh S, Loke YK, Enright PL et al. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011 (14. Juni); 342: d3215

[\[LINK\]](#)

Zusammenfassung: Peter Schläppi

Kommentar: Robert Thurnheer

Studienziele

Tiotropium (Spiriva®), ein langwirksames Anticholinergikum, ist bei Personen mit chronisch-obstruktiver Lungenkrankheit (COPD) symptomatisch, nicht aber prognostisch hilfreich. Es existieren zwei Applikationsformen: Pulverinhalation (18 mcg) und Vernebler (5 oder 10 mcg). Letzterer ist weltweit in 55 Ländern auf dem Markt, in der Schweiz aber nicht zugelassen. Kürzliche Untersuchungen fanden Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Inhalation von Anticholinergika, die Pulverinhalation von Tiotropium schien davon aber nicht betroffen zu sein. Die Studienverantwortlichen wollten das Risiko nun speziell bei der Verneblerinhalation, die zu potentiell höheren Plasmaspiegeln führt, untersuchen.

Methoden

Im Rahmen dieser Meta-Analyse wurde in Medline und Embase nach publizierten Studien und in entsprechenden Studienregistern nach unpublizierten randomisierten Studien gesucht, in denen der Tiotropium-Vernebler über mindestens 30 Tage mit Placebo verglichen worden war und welche Daten zur Mortalität lieferten. Primärer Endpunkt war die Gesamtmortalität.

Ergebnisse

Fünf Studien mit Daten von insgesamt 6'522 Teilnehmenden konnten schliesslich ausgewertet werden. Die Mortalität war bei Verneblerinhalation von Tiotropium gegenüber Placebo klar erhöht: unter Tiotropium (3'686 Personen) traten 90 Todesfälle auf gegenüber 47 Todesfällen unter Placebo (2'836 Personen). Dies entsprach einem relativen Risiko von 1,52 (95% CI 1,06-2,16). Wenn man die beiden Dosierungen gesondert betrachtete, betrug das relative Risiko bei 5 mcg 1,46 (95% CI 1,01-2,10) und bei 10 mcg 2,15 (95% CI 1,03-4,51).

Schlussfolgerungen

Die Mortalität nahm in dieser Untersuchung bei von COPD Betroffenen mit Tiotropium-Verneblerinhalation mindestens auf das Anderthalbfache zu. Eine Dosisabhängigkeit scheint möglich. Anhand einer derzeit laufenden Studie, in welcher der Pulverinhalator mit dem Vernebler verglichen wird und auch geringere Dosierungen untersucht werden, sollen die Risiken genauer evaluiert werden.

Zusammengefasst von Peter Schläppi

Tiotropiumbromid ist aus dem Medikamenten-Sortiment der Pneumologie nicht mehr wegzudenken. Grosse placebokontrollierte Studien haben Vorteile bezüglich diverser wichtiger Endpunkte wie Lungenfunktion, Lebensqualität und Exazerbationshäufigkeit bei der COPD gezeigt. Kürzlich hat dieses Medikament auch einen bisher unbekannten Stellenwert in der «step-up»-Therapie beim Asthma bronchiale erhalten.

Bereits früher wurden aufgrund einer Meta-Analyse desselben Autors Tiotropium- und Ipratropiumbromid angeschuldigt, das kardiovaskuläre Risiko gegenüber Placebo zu erhöhen (RR 1,6, 95% CI 1,22-2,10). Anticholinergika erhöhen z.B. die Rate von Herzrhythmusstörungen. Nach dem Vorliegen der grossen placebokontrollierten UPLIFT-Studie wurden diese Bedenken jedoch von der FDA zerstreut. Das kardiovaskuläre Sterberisiko in der Verum-Gruppe war sogar signifikant geringer als mit Placebo (0,73, 95% CI 0,56-0,95).

Die in der vorliegenden Metaanalyse um 52% höhere Mortalität mit dem Vernebler (Respimat®) gegenüber dem Pulver-Inhalator (Handyhaler®) ist jedoch erneut beunruhigend. Die Plasma-Peak-Konzentrationen bei der empfohlenen 5-mcg-Dosierung im Respimat® sind 35% höher als bei der einzig verfügbaren 18-mcg-Dosierung mit dem Handyhaler®, bei der 10-mcg-Dosierung sogar dreimal höher. Die «number needed to harm» liegt bei 124, ohne dass ein wichtiger klinischer Vorteil für den Respimat® sprechen würde. Die Hersteller von Tiotropiumbromid haben die Analyse von Singh in mehreren Punkten kritisiert, einerseits bezüglich der Selektion der verfügbaren Daten, andererseits aber auch in Bezug auf Analyse und Interpretation der Daten. Es wurde z.B. kritisiert, dass Daten aus Studien mit der nicht im Markt erhältlichen höheren 10-mcg-Dosierung in die Meta-Analyse eingeflossen waren.

Eine Multizenterstudie mit geplantem Einschluss von 17'000 Patienten zum Vergleich des Handyhalers® mit dem Respimat® in den Dosierungen 2,5 und 5 mcg, einschliesslich Gesamtmortalität, ist deshalb angelaufen und wird voraussichtlich 2014 publiziert werden. Die Studie wird von einem unabhängigen internationalen «Data Safety Board» überwacht; in einer Interim-Analyse nach mehr als 10'000 Patientenjahren wurden keine Sicherheits-Bedenken geäussert, die Studie konnte weitergeführt werden. Bis zum Vorliegen dieser Resultate sollte aber wohl noch auf die Gabe von Tiotropiumbromid mit dem Respimat® ausserhalb von Studien verzichtet und lediglich die erwiesene sichere 18 mcg Dosierung mit dem Handyhaler® verwendet werden.

Robert Thurnheer