

Jahrgang 25

ZB MED

Nummer 8/2003

**Tiotropium** (UP. Masche) ..... 29

Tiotropium, ein neues Mittel zur Behandlung der chronisch-obstruktiven Lungenkrankheit, hat eine ähnliche Struktur wie Ipratropium, zeichnet sich aber durch eine deutlich längere Halbwertszeit aus und muss deshalb nur einmal pro Tag inhaliert werden. Tiotropium scheint mindestens so wirksam zu sein wie andere Bronchodilatoren, ist innerhalb dieser Medikamentengruppe jedoch weitaus das teuerste Mittel.

**Generika: ein Trauerspiel** (E. Gysling) ..... 31

## Synopsis

### Tiotropium

UP. Masche

Tiotropium (Spiriva®) wird zur inhalativen Therapie der chronisch-obstruktiven Lungenkrankheit empfohlen.

#### Chemie/Pharmakologie

Tiotropium ist eine quaternäre Ammoniumverbindung und besitzt eine ähnliche Struktur wie Ipratropium (Atrovent®). Als Anticholinergika blockieren sie muskarinische Rezeptoren und wirken einer Bronchokonstriktion entgegen. Es sind fünf verschiedene muskarinische Rezeptoren (M<sub>1</sub> bis M<sub>5</sub>) bekannt, wovon in den Luftwegen drei vorkommen: Der M<sub>1</sub>-Typ findet sich in parasymphatischen Ganglien und ist für die cholinerge Nervenübertragung verantwortlich; der M<sub>2</sub>-Typ ist an cholinergen Nervenendigungen lokalisiert und hemmt – als eine negative Rückkopplung – die Acetylcholin-Freisetzung; der M<sub>3</sub>-Typ, in glatten Muskelzellen und submukösen Drüsenzellen vorhanden, vermittelt eine Bronchokonstriktion und Schleimsekretion. Sowohl Tiotropium wie Ipratropium lösen sich wesentlich schneller vom M<sub>2</sub>-Rezeptor als von den beiden anderen Rezeptoren und zeigen daher im funktionellen Sinn eine M<sub>1</sub>- und M<sub>3</sub>-Spezifität. Die Bindung von Tiotropium an die muskarinischen Rezeptoren hält insgesamt aber viel länger an als bei Ipratropium, was mit einer längeren Wirkdauer verbunden ist.<sup>1</sup>

#### Pharmakokinetik

Nach Inhalation durch den Mund gelangen 20% einer Tiotropium-Dosis in die Lungen, 80% in den Magen-Darm-

Trakt. Der pulmonale Anteil wird zu einem grossen Teil resorbiert, der gastrointestinale dagegen fast nicht; dementsprechend beträgt die biologische Verfügbarkeit knapp 20%. Die maximale Plasmakonzentration ist nach 5 Minuten erreicht. Das resorbierte Tiotropium wird zu über 70% unverändert renal ausgeschieden; der Rest wird einerseits über eine nicht-enzymatische Esterspaltung, andererseits über eine vermutlich CYP2D6- und CYP3A4-vermittelte Oxidation abgebaut. Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt 5 bis 6 Tage.<sup>1,2</sup>

#### Klinische Studien

Mit Tiotropium sind mehrere grosse Doppelblindstudien bei Personen mit chronisch-obstruktiver Lungenkrankheit (COPD) durchgeführt worden. Alle kannten fast die gleichen Aufnahmekriterien: die Teilnehmenden mussten mindestens 40 Jahre alt sein und einen Nikotinabusus von über zehn «Pack years» aufweisen. Von Tiotropium wurden jeweils einmal pro Tag 18 µg Trockenpulver inhaliert; als Begleitmedikation waren kurzwirkende Betamimetika, inhalierte oder niedrigdosierte oral verabreichte Steroide und zum Teil auch Theophyllin (Unifyl Continus® u.a.) erlaubt. Erfasst wurden Lungenfunktionsparameter, Schweregrad der Dyspnoe, Anzahl der COPD-Exazerbationen und Lebensqualität.

Zwei identische Studien mit insgesamt 921 Personen, denen ein Jahr lang Tiotropium oder Placebo verabreicht wurde, sind in einer Publikation zusammengefasst. Dabei erwies sich Tiotropium als signifikant wirksamer als Placebo.<sup>3</sup>

288 Personen erhielten während 13 Wochen entweder Tiotropium oder Ipratropium (4mal 40 µg/Tag). In der Tiotropium-Gruppe betrug das Erstsekundenvolumen (FEV<sub>1</sub>) bei Studienbeginn 1,21 l und die forcierte Vitalkapazität (FVC) 2,75 l; bis zum Studienende stieg der Durchschnittswert des FEV<sub>1</sub> um 0,26 l, derjenige der FVC um 0,61 l. Dies sind signifikante Unterschiede gegenüber der Ipratropium-Gruppe, wo die Ausgangswerte 1,15 l bzw. 2,57 l und die