

pharma-kritik

AZA 9500 Wil

ISSN 1010-5409

| | | |
|--|-------|-----------------|
| Jahrgang 13 | Nr. 1 | 14. Januar 1991 |
| Formoterol (UP. Masche)..... | | 1 |
| Ein neues β_2 -Sympathomimetikum zur Inhalation. Seine bronchodilatatorische Wirkung gleicht derjenigen von Salbutamol, dauert aber rund 12 Stunden an. Ob Betamimetika mit einer solch langen Wirkungsdauer den Patienten langfristig Vorteile bringen, ist noch nicht gesichert. | | |
| Betamimetika nur noch bei Bedarf? (E. Gysling)..... | | 3 |
| Was bringt 1991? (E. Gysling) | | 4 |

Synopsis

Formoterol

UP. Masche

Formoterol (Foradil®) wird als Aerosol zur Behandlung des Asthma bronchiale empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Formoterol ist ein inhalierbares β_2 -Sympathomimetikum. Seine chemische Struktur gleicht derjenigen anderer als Aerosol verwendeter Betamimetika. Diese Medikamente wirken antiasthmatisch, indem sie über eine Stimulation von β_2 -Rezeptoren an der glatten Muskulatur der Luftwege zu einer *Bronchodilatation* führen; wahrscheinlich hemmen sie auch die Freisetzung von Mediatoren, die in der Frühphase des Asthmas eine Rolle spielen, und verbessern die Zilienfunktion.

Formoterol ist ebenso β_2 -selektiv wie Salbutamol (Ventolin® u.a.), erreicht jedoch seine Wirkung mit viel kleineren Dosen. Verglichen mit den bisher verfügbaren β_2 -Sympathomimetika zeichnet sich Formoterol durch eine *längere Wirkungsdauer* aus. Nach der Inhalation von Formoterol kann die Verbesserung der Sekundenkapazität (FEV_1) über 12 Stunden anhalten, während bei Salbutamol nach 4 bis 6 Stunden keine bedeutsame Bronchodilatation mehr feststellbar ist.^{1,2}

Pharmakokinetik

Pharmakokinetische Daten zu Formoterol findet man nur in Publikationen der Herstellerfirma, in denen unveröffentlichte Untersuchungen zusammengefasst sind. Nach therapeutischen Aerosol-Dosen ist Formoterol mit den

verfügbaren Analysemethoden im Plasma nicht nachweisbar. Aufgrund von Untersuchungen, die zum Teil mit anderen Aerosolen durchgeführt wurden, können einige allgemeine Feststellungen gemacht werden: Nach der Inhalation eines Aerosols erreichen nur 5 bis 10% der verabreichten Aerosoldosis die Lunge. Die Hauptmenge bleibt im Rachenraum, wird geschluckt und gelangt in den Magen-Darm-Trakt, wo das Medikament resorbiert wird. Die Wirkung des Formoterol-Aerosols setzt binnen weniger Minuten ein und erreicht nach 1 bis 2 Stunden den Maximalwert.

Weitere Daten beruhen hauptsächlich auf Untersuchungen nach oraler Verabreichung von Formoterol: Die Plasmahalbwertszeit wird mit 2 bis 3 Stunden angegeben. In Anbetracht der Wirkungsdauer von rund 12 Stunden muss allerdings angenommen werden, dass die klinisch relevante Halbwertszeit deutlich länger ist. Einzelne Studien lassen vermuten, bei inhalativer Verabreichung sei die Wirkungsdauer länger als bei oraler Gabe. Ob dies zutrifft und auf welchen Mechanismen dies beruhen würde, ist nicht geklärt.

Formoterol wird grossenteils metabolisiert; weniger als 15% der unveränderten Substanz finden sich im Urin.

Klinische Studien

Im Rahmen klinischer Studien ist das Formoterol-Aerosol bei rund 2000 Personen getestet worden; darunter befanden sich auch etwa 200 Kinder mit Asthma. In Japan, wo seit 1986 eine *orale* Verabreichungsform von Formoterol erhältlich ist, sind wohl weiterreichende Erfahrungen gewonnen worden; diese Daten sind uns aber nicht zugänglich.

Die *lange Wirkungsdauer* von Formoterol ist in zahlreichen Doppelblindstudien dokumentiert worden. Viele dieser Studien betreffen die Verabreichung von Einzeldosen von 12 bis 48 μg und zeigen übereinstimmend eine broncho-

dilatatorische Wirkung, die im Vergleich mit Salbutamol gleich rasch einsetzt, aber wesentlich länger (rund 12 Stunden lang) anhält.

Aussagekräftige Berichte über Studien, in denen Formoterol während einigen Wochen verabreicht wurde, sind bisher nur in kleiner Zahl vorhanden. In einer multizentrischen Doppelblindstudie erhielten 256 Patienten mit reversibler Atemwegsobstruktion während drei Monaten Formoterol (2mal 12 µg/Tag) oder *Salbutamol* (Ventolin®, 4mal 200 mg/Tag). Prüfte man eine bis zwei Stunden nach der Inhalation die Lungenfunktion, so liess sich zwischen den beiden Mitteln kein relevanter Unterschied feststellen. Wenn aber die letzte Inhalation bereits mehrere Stunden zurücklag (z.B. am frühen Morgen), mass man in der Formoterol-Gruppe eine signifikant höhere Atemstromstärke («Peak Expiratory Flow Rate») als in der Salbutamol-Gruppe. Unter Formoterol war auch die Zahl der Asthmaanfalle sowie der zusätzlich benötigten Aerosoldosen deutlich geringer. In der Formoterol-Gruppe stufen 76%, in der Salbutamol-Gruppe 50% der Behandelten die Wirksamkeit der Therapie als gut oder sehr gut ein.³

In zwei kleineren Doppelblindstudien wurde das Medikament bei 20 bzw. 16 Asthmapatienten im Crossover-Verfahren ebenfalls mit Salbutamol verglichen. Während je zwei oder vier Wochen wurden die maximale Atemstromstärke vor der Inhalation des Betamimetikums, die Zahl der neben der Grundtherapie zusätzlich notwendigen Aerosolstösse und das subjektive Befinden registriert. Die Wahl eines für Salbutamol inadäquat langen Dosierungsintervalls (alle 12 Stunden) reduziert den Wert der für Formoterol günstigen Studienresultate.^{4,5}

Gemäss einem Kurzbericht hat sich Formoterol (2mal 12 µg/Tag) im Vergleich mit *Terbutalin* (Bricanyl®, 4mal 500 µg/Tag) als gleich gut wirksam und verträglich erwiesen.⁶

Interessant erscheint ein Doppelblindvergleich zwischen Formoterol und einem *Theophyllin-Retardpräparat*: 17 Personen mit nächtlichen Asthmabeschwerden erhielten während je einer Woche am Abend entweder Formoterol (24 µg) oder retardiertes Theophyllin (600 mg). Im Durchschnitt ergaben sich damit keine signifikanten Unterschiede zwischen den jeweils am Ende einer Behandlungsperiode überprüften Atemstromstärken; bei zwei Personen sanken aber unter Formoterol die nächtlichen Atemstromstärken massiv ab (um 53 bzw. 36%). Während der Behandlung mit Formoterol waren in der Nacht signifikant häufigere Zusatzinhalationen notwendig.⁷

Auch die *langfristige* Anwendung von Formoterol ist dokumentiert: In verschiedenen kleinen Doppelblindstudien und in einer offenen Studie mit über 200 Patienten wurde das Aerosol während eines ganzen Jahres verabreicht. Unter der chronischen Verabreichung (2mal 12 µg/Tag) ergab sich eine Abnahme der Atemwegswiderstände und eine Verbesserung der Sekundenkapazität.⁸

Unerwünschte Wirkungen

Formoterol kann dieselben unerwünschten Wirkungen auslösen wie andere β_2 -Sympathomimetika; die Nebenwirkungen sind auch etwa gleich häufig wie bei den Konkurrenzpräparaten. Die meisten unerwünschten Wirkungen hängen von der Dosis ab und sind eine direkte Folge der Stimulation von β_1 - oder β_2 -Rezeptoren.

Nach Inhalation von Formoterol beobachtete man in abnehmender Häufigkeit Tremor, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Muskelkrämpfe, Herzklopfen, Schwindel und Husten. In der erwähnten offenen Langzeitstudie setzten 3,2% der Patienten das Präparat wegen unerwünschten Wirkungen ab.⁸ Wie die anderen β_2 -Sympathomimetika kann Formoterol in hohen Dosen wahrscheinlich auch metabolische Störungen (Hypokaliämie, Hyperglykämie), eine Senkung des Sauerstoffpartialdrucks (pO₂) oder einen paradoxen Bronchospasmus hervorrufen.

Die klinischen Studien liefern keine Hinweise, dass sich unter Formoterol eine nennenswerte Tachyphylaxie entwickelt. In einem Einzelfall ist es jedoch unter Formoterol nach Absetzen eines Steroid-Aerosols zu einer starken, subjektiv kaum bemerkten Verschlechterung der Atemfunktion gekommen.⁹

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Formoterol (Foradil®) ist in Form eines Dosieraerosols erhältlich, das für 100 Hübe ausreicht; pro Aerosolstoss werden 12 µg Formoterol ausgesprüht. Das Präparat ist bei Zimmertemperatur nur drei Monate haltbar; es soll bis zum Verkauf im Kühlschrank gelagert werden. Formoterol ist ab 15. März 1991 kassenzulässig. Eine Inhalationsform, bei der keine Fluorkohlenwasserstoffe emittiert werden, ist zur Zeit nicht auf dem Markt.

Zur Langzeitprophylaxe asthmatischer Beschwerden empfiehlt die Herstellerfirma, morgens und abends je einen Aerosolstoss zu inhalieren. Das Medikament kann vom Alter von 4 Jahren an verwendet werden. Bei Bedarf können Erwachsene die erwähnte Dosis verdoppeln oder auch zwischendurch anwenden. Bei nächtlicher oder frühmorgendlicher Atemnot von Erwachsenen wird geraten, beim Zubettgehen 2 Aerosolstösse zu verabfolgen. Die Anwendung von Formoterol während der Schwangerschaft und Stillzeit ist nicht speziell geprüft worden; das Mittel wird der Schwangerschaftskategorie B zugeordnet. Formoterol gehört zu den teureren Bronchodilatoren: eine niedrige Tagesdosis (2mal 12 µg) kostet ungefähr 1 Franken. Andere Präparate verursachen Tageskosten zwischen 45 Rappen (z.B. 6 Aerosolstösse Bricanyl®) und Fr. 1.25 (z.B. 3 Dosen Ventodisk®400).

Kommentar

Die wichtigste Eigenschaft von Formoterol (Foradil®) ist seine gegenüber anderen Betamimetika längere Wirkungs-dauer. Im übrigen scheint sich das neue Medikament nicht nennenswert von Fenoterol (Berotec®), Salbutamol (Ventolin®) oder Terbutalin (Bricanyl®) zu unterscheiden. Damit ist Formoterol in erster Linie für diejenigen Patienten attraktiv,

die in den frühen Morgenstunden asthmatische Beschwerden haben. Für dieses Problem stand bis anhin praktisch nur die Behandlung mit retardiertem Theophyllin zur Verfügung. Es ist schade, dass Formoterol bisher offenbar erst in einer kleinen Studie mit einem Theophyllin-Retardpräparat verglichen worden ist.

Neue Studienergebnisse stellen jedoch den Nutzen einer routinemässigen Verabreichung von Betamimetika grundsätzlich in Frage (siehe das folgende Editorial!). Solange der Verdacht nicht ausgeräumt ist, dass regelmässig inhalierte β_2 -Sympathomimetika den Asthmaverlauf ungünstig zu beeinflussen vermögen, ist jedenfalls auch Formoterol mit besonderer Zurückhaltung zu verschreiben.

Literatur

- 1 Maesen FPV et al. Chest 1990; 97: 590-4
- 2 Clauzel AM. Lung 1990; 168 (Suppl): 71-5
- 3 Hekking PR et al. Lung 1990; 168 (Suppl): 76-82
- 4 Wallin A et al. Thorax 1990; 45: 259-61
- 5 Arvidsson P et al. Eur Respir J 1989; 2: 325-30
- 6 Rudolf M, Malins DR. Am J Respir Dis 1990; 141: A210
- 7 Schnabel D et al. In: Davies RJ, ed. Formoterol in asthma - clinical profile of a new long-acting inhaled β_2 -agonist. Toronto: Hogrefe and Huber, 1989: 23-8
- 8 Schultze-Werninghaus G. Lung 1990; 168 (Suppl): 83-9
- 9 Larsson S. Lung 1990; 168 (Suppl): 22-4

ceterum censeo

Betamimetika nur noch bei Bedarf?

Mit *Formoterol* (Foradil®) ist in der Schweiz zum ersten Mal ein inhalierbares Betamimetikum verfügbar, das eine lange Wirkungsdauer besitzt. Schon bald könnten noch weitere Sympathomimetika eingeführt werden, bei denen nach einer Inhalation ebenfalls mit einer Wirkung von 12 Stunden gerechnet werden kann. Unter den Qualitäten dieser Substanzen wird besonders die Erleichterung der Compliance hervorgehoben. Ist es aber tatsächlich von Vorteil, regelmässig Betamimetika anzuwenden? Diese Frage ist noch nie so akut gewesen wie heute und verdient eine genauere Analyse.

Schon seit Jahren fragt man sich, weshalb die Asthmamortalität nicht abnimmt oder in einzelnen Ländern sogar zunimmt. Seit 1989 erregen insbesondere Untersuchungen aus Neuseeland das Interesse der Experten. Zwei Fall-Kontroll-Studien haben eine Zunahme der Asthmadesfälle mit der Anwendung von Fenoterol (Berotec®) in Zusammenhang gebracht.^{1,2} Die Veröffentlichung dieser Studien hat zu einer heftigen Kontroverse geführt, in

der insbesondere die Rolle von Fenoterol umstritten wird. Es wird darauf hingewiesen, dass Fenoterol in Neuseeland möglicherweise besonders denjenigen Asthmapatienten verschrieben wurde, die auf andere Medikamente ungenügend reagierten und somit ein höheres Risiko aufwiesen. Diskutiert wird auch, ob die üblicherweise empfohlene Fenoteroldosis (1 bis 2 Aerosolstösse = 200 bis 400 μg) im Vergleich mit anderen Betamimetika zu hoch sei. Letztere Vermutung wird durch eine Studie gestützt, die zeigen konnte, dass Fenoterol in den empfohlenen Dosen zu mehr Tachykardie, Tremor und Hypokaliämie als die anderen β_2 -Sympathomimetika führt.³

Nun ist eine Untersuchung veröffentlicht worden, die nach der Meinung ihrer Autoren für *alle* inhalierbaren Betamimetika von Bedeutung ist. 64 Personen mit «stabilem» Asthma bronchiale erhielten doppelblind während je 24 Wochen Fenoterol (4mal 200 μg täglich) bzw. ein Placebo. Die geprüften Substanzen wurden in Pulverform inhaliert. Das vorher verwendete Aerosol mit Fenoterol, Salbutamol oder Terbutalin durfte während der ganzen Zeit nur noch nach Bedarf eingesetzt werden; fast alle Patienten verwendeten aber weiterhin regelmässig Steroid-Aerosole. Das Befinden der Patienten wurde u.a. mittels Symptomtagebuch, Messungen der «Peak Expiratory Flow Rate» und anhand der zusätzlich notwendigen Betamimetikum-Aerosolstösse beurteilt. Bei 57 Patienten fanden sich deutliche Unterschiede zwischen der Fenoterol- und der Placebo-Phase; 17 ging es während der Fenoterol-, 40 während der Placebo-Phase besser. Mit anderen Worten: *wenn die Patienten das Betamimetikum regelmässig (und nicht nur bei Bedarf) anwendeten, ging es ihnen meistens schlechter.*⁴

In einem begleitenden Editorial wird die Schlussfolgerung der Arbeit – Betamimetika sollten nur bei Bedarf eingesetzt werden – unterstrichen und auf die möglichen Gefahren neuer langwirkender Betamimetika hingewiesen.⁵

Noch sind aber in diesem Zusammenhang *viele Fragen offen*. Dies lässt sich schon daran erkennen, dass das «Lancet» weniger als ein Monat nach Publikation der Studie bereits neun Leserbriefe zum Thema veröffentlicht hat. Im Mittelpunkt steht natürlich die Frage, ob aus *einer* verhältnismässig kleinen Studie so definitive, verallgemeinernde Schlüsse gezogen werden dürfen.

Erstaunlich und auch erschreckend ist, dass die langfristigen Auswirkungen der bisher verwendeten Betamimetika offenbar kaum genauer erforscht worden waren. Jetzt ist zu hoffen, dass bald Klarheit geschaffen wird. Gemäss einer noch nicht veröffentlichten holländischen Studie soll sich jedenfalls Salbutamol (Ventolin®) ähnlich ungünstig wie Fenoterol auswirken (van Weel C, persönliche Mitteilung).

Ob die mit dem langwirkenden Formoterol durchgeführten Langzeitstudien genügen, möchte ich bezweifeln. Es scheint mir heute klar, dass nur *placebokontrollierte Studien* nach dem Modell der beschriebenen Fenoterolstudie über Langzeiteffekte adäquate Auskunft geben.

Viele Pneumologen sind wohl heute noch der Meinung, wir sollten unsere bisher gültigen Empfehlungen einer regelmässigen Betamimetika-Inhalation nicht ändern. Dennoch glaube ich, wir müssten die inhalative Therapie bei allen Asthmakranken neu überdenken und beispielsweise auch prüfen, ob wir die Möglichkeiten der Steroid-Inhalation genügend ausnützen.

Etzel Gysling

- 1 Crane J et al. Lancet 1989; 1: 917-22
- 2 Pearce N et al. Thorax 1990; 45: 170-5
- 3 Wong CS et al. Lancet 1990; 336: 1396-9
- 4 Sears MR et al. Lancet 1990; 336: 1391-6
- 5 Lancet 1990; 336: 1411-2

In eigener Sache

Was bringt 1991?

Abonnentinnen und Abonnenten sind die wahren Eigentümer der «pharma-kritik». Es ist deshalb angebracht, von Zeit zu Zeit kurz Rechenschaft über den Zustand des Blattes abzulegen.

In den vergangenen zwölf Jahren ist es zwar gelungen, jedes Jahr 24 pharma-kritik-Nummern zu produzieren. Über alle diese Jahre ist aber die lästige *Verspätung* der Nummern nie richtig aufgeholt worden. (Die vorliegende erste Nummer des Jahrgangs 1991 wird z.B. nicht vor Ende März versandt.) Ich weiss zwar: vielen ist das Datum, das auf der Nummer steht, gleichgültig. Für mich als verantwortlichen Redaktor handelt es sich jedoch um eine Aufholjagd, die nicht enden will. Zwei Umstände sind schuld an diesem Misserfolg: Es ist sehr aufwendig, die *Qualität* der gebotenen Information sicherzustellen. Auch ganz unscheinbare Beiträge (wie zum Beispiel mein kurzes Editorial «Betamimetika nur noch bei Bedarf?») erfordern viele Stunden Lektüre und ein sehr behutsames Abwägen der verschiedenen Argumente. Wenn diese Aufgabe so beanspruchend ist, warum werden nicht *mehr* Leute damit betraut? Die Antwort ist einfach: selbst wenn ich die Kollegin oder den Kollegen mit der notwendigen klinisch-pharmakologischen Ausbildung fände, fehlten mir die *Finanzen*, um diese Person adäquat zu entschädigen. Viele mögen denken, pharma-kritik sei teuer. Tatsächlich sind unsere Mittel sehr knapp. Auch die Angabe, pharma-kritik hätte zwei oder drei Redaktionsassistenten, täuscht: es handelt sich praktisch um etwas mehr als *eine* Stelle, die auf verschiedene Personen verteilt ist.

Seit anfangs 1990 läuft nun der Versuch, in vermehrter Masse die Hilfe von *externen Mitarbeitern* beizuziehen. Diese Mitarbeiter – eine Apothekerin und vier Ärzte – haben sich verpflichtet, zusätzlich zu ihrer (nicht etwa

reduzierten) Berufstätigkeit regelmässig einzelne pharma-kritik-Nummern redaktionell zu betreuen, zum Teil auch selbst zu verfassen. Einige der gegen Ende des letzten Jahrgangs publizierten Nummern sind dieser Aktion zu verdanken. Grundsätzlich wäre ich sehr glücklich, wenn es gelingen könnte, so die redaktionelle Basis unseres Blattes wirksam zu verbreitern. Zurzeit kann der Erfolg des neuen Konzeptes jedoch noch nicht schlüssig beurteilt werden.

Dennoch liegt es mir daran, noch im Laufe dieses Jahres eine für alle akzeptable Lösung des chronischen Verspätungsproblems zu finden. Die Belastung durch den jetzt vorherrschenden Zustand hat leider auch den Nachteil, neue Initiativen schon im Keime zu ersticken. Es besteht aber nach wie vor ein grosser Nachholbedarf auf dem Gebiet der *unabhängigen Arzneimittelinformation*. Zwar leistet *info-pharma*, das mit pharma-kritik verbundene Informationszentrum für Pharmakotherapiefragen, schon heute recht gute Dienste. Diese Institution könnte jedoch in Zukunft eine weit grössere Rolle in der Fortbildung von Ärzten und Apothekern spielen. Tatsächlich fehlt es auch sonst nicht an Projekten, welche die Aufgaben von pharma-kritik sinnvoll ergänzen würden.

Ich hoffe, im Gespräch mit allen an der pharma-kritik-Redaktion beteiligten Kolleginnen und Kollegen (Mitherausgeber, externe Mitarbeiter, Mitglieder der Redaktionskommission) ein gutes Medikament gegen unsere chronische Verspätung zu finden. Dabei darf auch eine Reduktion der jährlich produzierten Nummernzahl nicht als Tabu gelten, wenn diese Änderung die Kräfte für wichtige neue Projekte freimachen könnte. Abonnentinnen und Abonnenten dürfen sich darauf verlassen, dass wir versuchen werden, die beste Lösung zu finden, welche die Interessen einer unabhängigen Information langfristig sicherstellt.

Etzel Gysling

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Dr. UP. Masche, Gotenstr. 17, CH-4125 Riehen

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Marianne Beutler, Peter Ritzmann
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen,
Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 82.- (Studenten Fr. 41.-),
Zweijahresabonnement Fr. 142.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil, Telefon (073) 22 18 18
© 1991 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.