

Jahrgang 17

Nummer 5 /1995

Beta-Agonisten und Asthmadesfälle (N. Gallmann)..... 17

Es ist nicht ausgeschlossen, dass die regelmässige Anwendung von Betamimetika-Aerosolen ungünstige Folgen für die Atemfunktion hat. Fall-Kontrollstudien lassen zudem vermuten, dass hohe Dosen von Beta-Agonisten (insbesondere von Fenoterol) mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden sind. Wenn diese Medikamente regelmässig verwendet werden müssen, so soll auch eine entzündungshemmende Therapie, am besten mit einem Kortikosteroid-Aerosol, durchgeführt werden.

Übersicht

Beta-Agonisten und Asthmadesfälle

N. Gallmann

Manuskript durchgesehen von J. Barandun, P. Joder und M. Solèr

Trotz intensiver Grundlagenforschung, neuer Medikamente und Therapieschemata nimmt die Asthmamortalität weltweit nur leicht ab oder stagniert. In der folgenden Übersicht wird der Frage, ob β_2 -Agonisten mit dieser Entwicklung ursächlich in Verbindung stehen, genauer nachgegangen.

Als in den 60er Jahren in England, Australien und Neuseeland die Asthmamortalität sprunghaft anstieg, wurde erstmals diskutiert, ob Asthmamedikamente für lebensbedrohliche Asthmazwischenfälle mitverantwortlich sein könnten. Für die Zunahme der Todesfälle wurde schliesslich *Iso-prenalin* (Aleudrin® u.a.), heute in der Schweiz nicht mehr als Monopräparat erhältlich) verantwortlich gemacht. Iso-prenalin ist ein nicht-selektiver Beta-Agonist, der anfänglich in hohen Dosen verschrieben wurde.

Mitte der 70er Jahre wurde in Neuseeland erneut ein sprunghafter Anstieg der Asthmamortalität registriert. Die «Epidemie» von Asthma-Todesfällen war jedoch diesmal auf Neuseeland beschränkt. In anderen Ländern wie den USA, Westeuropa einschliesslich der Schweiz und Skandinavien blieb die Asthmamortalität stabil oder war sogar leicht rückläufig.¹ 1976 war *Fenoterol* (Berotec®), ein selektiver β_2 -Agonist, in Neuseeland eingeführt worden. Wie in anderen Ländern betrug die Fenoterol-Dosis pro Hub des Dosieraerosols 200 μg , eine im Vergleich mit anderen Beta-Agonisten hohe Dosis. Zudem war das Präparat in Neusee-

land initial ohne ärztliche Verschreibung erhältlich. Fenoterol erreichte dort in wenigen Jahren einen Marktanteil von annähernd 30%. In den USA wurde Fenoterol überhaupt nicht registriert und in den meisten anderen Ländern betrug der Marktanteil höchstens 5%. Die Asthmamortalität war in Neuseeland nach dem starken Anstieg viel höher als in den USA oder in Europa. Erst als 1989 zur restriktiven Verschreibung von Fenoterol aufgefordert wurde, sanken die Verkaufszahlen von Fenoterol drastisch. Insgesamt blieb der Verbrauch an β_2 -Agonisten in Neuseeland jedoch praktisch unverändert. Die Zahl der Asthma-Todesfälle sank dagegen innerhalb kürzester Zeit auf etwa ein Viertel der während der «Epidemie» beobachteten Zahl.²

Fall-Kontroll-Studien

Die neuseeländische «Epidemie» wurde von einer Forschergruppe dieses Landes in drei Fall-Kontroll-Studien analysiert. Der Grund für die wiederholten Studien liegt in der Tatsache, dass Fall-Kontroll-Studien bei weitem nicht die Aussagekraft prospektiver randomisierter Studien haben und deshalb in verschiedener Hinsicht kritisiert werden können. In allen drei Studien wurde die Hypothese geprüft, ob das Fenoterol-Aerosol das Mortalitätsrisiko von Asthmakranken erhöhe.

In einer *ersten Studie* wurden 117 Patienten berücksichtigt, die in den zwei Jahren zwischen August 1981 und Juli 1983 ausserhalb des Spitals oder in einer Notfallstation an ihrem Asthma starben. Die Kontrollgruppe wurde von 468 Asthmakranken gebildet, die in bezug auf Alter und ethnische Herkunft zu den verstorbenen Patienten passten und wegen ihres Asthmas hospitalisiert werden mussten. Die Information zu den Medikamenten wurde von den behandelnden Hausärzten bzw. (für die Kontrollen) aus den Spitalunterlagen gewonnen. Fast alle Verstorbenen und Kontrollen verwendeten Betamimetika-Dosieraerosole, rund 20% zudem Salbutamol in Tablettenform (Volmax®). *51% der an Asthma verstorbenen Patienten hatten das Fenoterol-Aerosol*

verwendet, von den Kontrollpatienten waren es nur 40%. Asthmakranke, die starben, unterschieden sich aber noch in weiteren Einzelheiten von den Kontrollen: sie nahmen häufiger Theophyllin (64%; Kontrollen: 55%) und wurden häufiger mit drei oder mehr Medikamenten behandelt (58%; Kontrollen: 44%). Das höchste Sterberisiko wurde für Patienten errechnet, die Fenoterol verwendeten, orale Kortikosteroide einnahmen und die schon zuvor wegen ihres Asthmas einmal hospitalisiert werden mussten. Mit anderen Worten: Asthmapatienten, denen es nicht gut ging und die auch Fenoterol verwendeten, waren am meisten gefährdet.³

In der zweiten Studie wurden 58 Patienten, die zwischen 1977 und 1981 an Asthma starben und die in den 12 Monaten vor ihrem Tod schon einmal hospitalisiert werden mussten, mit 227 Kontrollen verglichen. Als Kontrollpatienten wurden nur solche berücksichtigt, die ungefähr zur Zeit des Todesfalls und zudem während der vorausgehenden 12 Monate schon einmal wegen Asthma hospitalisiert waren. Das Durchschnittsalter lag bei 23 Jahren. Die Informationen zu den Medikamenten wurden in allen Fällen den Spitalunterlagen bei der (vorausgegangenen) Hospitalisation entnommen. Zwischen den Verstorbenen und den Kontrollpatienten ergaben sich relativ wenig Unterschiede in der Pharmakotherapie. *Asthmakranke, die starben, hatten aber im Vergleich mit den Kontrollen signifikant häufiger das Fenoterol-Aerosol und orale Kortikosteroide verschrieben erhalten.* Die Autoren folgern auch bei dieser Studie, Patienten mit schwerem Asthma und Fenoterol-Medikation seien einem besonders hohen Risiko ausgesetzt, am Asthma zu sterben.⁴

Die dritte neuseeländische Studie schliesslich erfasste 112 Kranke, die in den Jahren 1981 bis 1987 an Asthma gestorben waren. Auch hier handelte es sich um Kranke, die in den 12 Monaten vor ihrem Tod mindestens einmal wegen ihres Asthmas hospitalisiert worden waren. Diesen wurden zwei Gruppen von nach verschiedenen Kriterien ausgewählten, «passenden» Kontrollen gegenübergestellt. Die Wahrscheinlichkeit («odds ratio»), dass die verstorbenen Kranken das Fenoterol-Aerosol verwendet hatten, betrug mindestens 2,0, d.h. sie war doppelt so hoch wie bei den Kontrollen. Mittels zahlreicher Zusatzvergleiche wurde in dieser Studie versucht, andere Einflüsse zu erfassen bzw. auszuschliessen. Auffällig war jedenfalls, dass Salbutamol (Ventolin[®] u.a.), der andere in Neuseeland verwendete Beta-Agonist, nicht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden war. Die Autorengruppe gelangt erneut zum Schluss, das Fenoterol-Aerosol erhöhe die Mortalität von Patienten mit schwerem Asthma bronchiale.⁵

In einer Fall-Kontroll-Studie, die auf den Krankenversicherungs-Daten der kanadischen Provinz Saskatchewan beruht, wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der regelmässigen Anwendung von β_2 -Agonisten und *Asthma-Todesfällen oder akut-lebensbedrohlichen Asthma-Anfällen* bestehe. Als akut-lebensbedrohlich wurden Situationen angesehen, die eine Intubation notwendig machten oder die

mit einem deutlich erhöhten arteriellen CO₂-Druck einhergingen. Im Zeitraum zwischen 1978 und 1987 fanden sich in Saskatchewan 129 Fälle, die diesen Definitionen genügten (44 Todesfälle, 85 «near deaths»). Diesen Patienten wurden als Kontrollen je mehrere (insgesamt 655) Asthmakranke zugeordnet, die ihnen bezüglich Alter, Wohnregion und Sozialstatus entsprachen und die ungefähr zur gleichen Zeit wegen ihres Asthmas hospitalisiert werden mussten. *Fenoterol und/oder Salbutamol im Dosieraerosol wurden von fast allen Personen mit tödlichen oder lebensbedrohlichen Asthmaanfällen, jedoch nur von ungefähr 80% der Kontrollen benützt.* Auch Theophyllin und orale Kortikosteroide gelangten bei den Kranken, die schwere Zwischenfälle hatten, viel häufiger zum Einsatz als bei den Kontrollen. Vergleicht man die Zahl der verwendeten Dosieraerosol-Einheiten (Kanister), so ergibt sich in dieser Studie für Fenoterol etwa das doppelte Risiko eines schweren Zwischenfalls wie für Salbutamol. Nimmt man jedoch an, die gleiche Menge (z.B. 100 μ g) der beiden Beta-Agonisten hätte etwa dieselbe Wirkung⁶ und basiert den Vergleich auf dieser Äquivalenzdosis, so findet sich kein Unterschied zwischen Fenoterol und Salbutamol.⁷

Kritik der Fall-Kontroll-Studien

Während die neuseeländischen Studien auf eine erhöhte Gefahr des Fenoterol-Aerosols schliessen lassen, weist die Saskatchewan-Studie eher darauf hin, dass das Mortalitätsrisiko um so höher ist, je häufiger ein Betamimetikum (Fenoterol oder Salbutamol) eingesetzt wird. Dieser scheinbare Widerspruch beruht mindestens teilweise auf den unterschiedlichen Grundlagen der verschiedenen Studien. Fachleute heben hervor, wie schwierig es sein kann, zu einem Asthma-Todesfall wirklich «passende» Kontrollen zu finden. Dass Kranke mit starken asthmatischen Beschwerden vermehrt Beta-Agonisten anwenden, ist einleuchtend. Dies sind jedoch gleichzeitig diejenigen Personen, die krankheitsbedingt den höchsten Risiken ausgesetzt sind. Diese Überlegungen erklären aber weder den markanten Anstieg der Asthamortalität nach der Einführung von Fenoterol in Neuseeland noch das rasche Verschwinden der «Epidemie» nach Rückgang der Verschreibung von Fenoterol.²

An der kanadischen Studie hingegen fällt auf, dass die Kontrollpatienten allgemein weniger Medikamente (nicht nur Beta-Agonisten, sondern auch Theophyllin, Kortikosteroide) benötigten. Kritiker äusserten deshalb Zweifel daran, dass die Kontrollpersonen tatsächlich zu den Kranken mit schweren Asthmazwischenfällen passten.⁸

Zusammenfassend bleibt dennoch die Vermutung bestehen, dass β_2 -Agonisten bei Kranken mit schwerem Asthma dosisabhängig zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko führen können. Fenoterol-Dosieraerosole, die pro Hub 200 μ g freisetzen, haben ungefähr die doppelte pharmakologische Wirkung der bei anderen Beta-Agonisten üblichen Dosis (z.B. 100 μ g Salbutamol).⁶ Damit und mit der in Neuseeland initial relativ unkontrollierten Anwendung liesse sich grundsätzlich die neuseeländische «Epidemie» erklären.

Regelmässige Anwendung von Beta-Agonisten

Die beschriebenen Fall-Kontroll-Studien weckten den Verdacht, β_2 -Agonisten könnten bei regelmässiger Anwendung allgemein (auch unabhängig von ihrer Dosis) den klinischen Verlauf des Asthmas ungünstig beeinflussen oder gar die Mortalität erhöhen. In mehreren Studien wurden die Auswirkungen einer regelmässigen Anwendung mit denjenigen eines Einsatzes «nur bei Bedarf» verglichen.

In einer doppelblinden Crossover-Studie verwendeten 64 Asthmakranke während 24 Wochen entweder *regelmässig Fenoterol* (4mal täglich 200 μg) oder Placebo + Fenoterol *nach Bedarf*. Bei der Mehrheit der Patienten ergab sich unter der regelmässigen Fenoterol-Applikation eine Verschlechterung des respiratorischen Zustandes.⁹

Mit anderen β_2 -Agonisten durchgeführte ähnliche Studien zeigten jedoch weniger eindeutige Auswirkungen einer regelmässigen Anwendung. So ergab sich zum Beispiel in einer Doppelblindstudie, in der etwa 80 Asthmapatienten mit *Salbutamol* (4mal täglich 180 μg) behandelt wurden, nach 12 Wochen eine verhältnismässig geringfügige Abnahme der maximalen Atemstossstärke PEF (um 13 L/min am Morgen, um 3 L/min am Abend). Diese Abnahme wie auch die Asthmasymptome unterschieden sich nicht signifikant von den entsprechenden Werten der Placebogruppe.¹⁰

Ob diese Daten zusammen mit den Resultaten der Fall-Kontroll-Studien genügen, um generell von einer regelmässigen Anwendung dieser Medikamente abzuraten, wird von Fachleuten sehr kontrovers beurteilt. Es stellt sich natürlich auch die Frage, auf welchen Mechanismen eine ungünstige Wirkung beruhen könnte.

Erklärungsmöglichkeiten

Es sind ganz verschiedene Hypothesen entwickelt worden, die eine Toxizität von regelmässig angewandten, relativ hoch dosierten β_2 -Agonisten erklären sollen. Zweifellos muss berücksichtigt werden, dass Asthmakranke in kritischen Situationen nicht selten ihr Dosieraerosol innerhalb kurzer Zeit wiederholt und somit in hohen Dosen verwenden.

Akute Toxizität

Mögliche Mechanismen *akuter Toxizität* beruhen auf den Auswirkungen auf das Herz und auf metabolischen Effekten: Beta-Agonisten führen zu einer Tachykardie und zu EKG-Veränderungen. Ungünstig wirkt sich dabei aus, dass Medikamente wie Fenoterol (weniger auch andere β_2 -Agonisten) zudem eine Hypokaliämie verursachen. Es ist denkbar, dass die kardialen Wirkungen zusammen mit der Hypokaliämie und der asthmaabedingten Hypoxämie zu gefährlichen Arrhythmien führen.¹¹ Dokumentiert ist diese Form akuter Toxizität allerdings kaum. Es ist aber zu bedenken, dass Asthma-Todesfälle oft ausserhalb des Spitals eintreten und deshalb in den Einzelheiten wenig dokumentiert sind.

Toleranz

Beta-Agonisten führen andererseits bei regelmässiger Anwendung zur Entwicklung einer *Toleranz*. Viele Nebenwirkungen dieser Medikamente – Tremor, Tachykardie, EKG-

Veränderungen, Blutzucker-Anstieg, Hypokaliämie – sind nach regelmässig wiederholter Anwendung weniger ausgeprägt als anfänglich. Auch die Wirkung auf die Bronchien nimmt ab; insbesondere hält die bronchodilatatorische Wirkung weniger lange an.¹² Obwohl es sich um ein Phänomen handelt, das sich nach einigen Wochen auf ein stabiles Niveau einpendelt, kann die Toleranz dazu beitragen, dass Beta-Agonisten vom Typus von Fenoterol oder Salbutamol in kritischen Situationen gehäuft appliziert werden.

Verlust der Schutzwirkung

Eine wichtige Wirkung der Beta-Agonisten ist ihre Eigenschaft, gegen bronchokonstriktorische Stimuli zu schützen. Diese Schutzwirkung kann im Versuch mit den verschiedensten Stimuli (Histamin, Methacholin, Anstrengung, kalte Luft) demonstriert werden. Mehrere Studien weisen darauf hin, dass diese *Schutzwirkung* bei regelmässiger Anwendung von Beta-Agonisten *teilweise verloren* geht.¹³ Es ist nicht geklärt, welche praktische Bedeutung dieser Veränderung zukommt. Möglicherweise wirkt sich der teilweise Verlust der Schutzwirkung zwar in der Testsituation, jedoch kaum im Alltag aus.

Erhöhte Empfindlichkeit

Nach dem Absetzen einer längerdauernden, regelmässigen Anwendung von Beta-Agonisten ist eine *erhöhte Empfindlichkeit der Bronchien* auf bronchokonstriktorische Stimuli beobachtet worden.¹⁴ Viele Fachleute bezweifeln jedoch, dass dieses Phänomen für schwere Komplikationen verantwortlich sein könnte.

Über den genaueren Mechanismus der vermuteten Betamimetika-Toxizität besteht somit keine Klarheit.

Langwirkende Beta-Agonisten

Formoterol (Foradil®) und *Salmeterol* (Serevent®) sind neuere β_2 -Agonisten, deren Wirkung mindestens 12 Stunden andauert. Wenn solche langwirkenden Substanzen zweimal täglich inhaliert werden, so ergibt sich eine kontinuierliche Wirkung. In verschiedenen Studien ist gezeigt worden, dass damit die Asthmasymptome besser reduziert werden als mit den kürzer wirkenden β_2 -Agonisten wie z.B. Salbutamol.

Es stellt sich allerdings die Frage, ob die kontinuierliche Wirkung von Formoterol und Salmeterol in Analogie zur regelmässigen Anwendung kürzer wirkender Substanzen möglicherweise mit Gefahren verbunden ist. Bis anhin gibt es keine Hinweise, dass eine regelmässige Anwendung der langwirkenden Beta-Agonisten schwerwiegende Probleme verursachen würde. Immerhin ist gezeigt worden, dass Formoterol zur Toleranzentwicklung führen kann¹⁵ und dass nach vier Wochen Behandlung mit Salmeterol die Schutzwirkung gegen anstrengungsinduziertes Asthma verlorengehen kann.¹⁶ Obwohl viele Fachleute die langwirkenden Substanzen sehr positiv beurteilen,¹⁷ ist es noch verfrüht, diese Medikamente wesentlich anders als andere Beta-Agonisten einzustufen. Für eine Anwendung «nach Bedarf» sind Formoterol und Salmeterol *ungeeignet*, da ihre Wirkung in gefährlicher Weise kumulieren kann.

Schlussfolgerungen

Es ist nicht ausgeschlossen, dass die regelmässige Anwendung von Betamimetika-Aerosolen ungünstige Konsequenzen für die Atemfunktion hat oder gar die Asthmamortalität erhöht. Dies ist insbesondere für die bis vor kurzem empfohlene Dosierung von Fenoterol (Berotec®, 200 µg pro Hub) gezeigt worden. Die Hersteller von Fenoterol haben bereits die Konsequenz daraus gezogen und ein Aerosol eingeführt, das pro Hub nur noch 100 µg freisetzt.

Asthma bronchiale hat grundsätzlich eine entzündliche Komponente und es ist deshalb wesentlich, dass verhältnismässig früh auch entzündungshemmende Medikamente - insbesondere Kortikosteroid-Aerosole - eingesetzt werden. Nach den heutigen Empfehlungen soll eine regelmässige Therapie mit β_2 -Agonisten von einer regelmässigen inhalativen Kortikosteroid-Behandlung begleitet werden. Eine entsprechende Information der Asthmakranken ist von grosser Bedeutung, da die Wirkung des Kortikosteroid-Aerosols nicht kurzfristig spürbar ist.

Weniger symptomatische Patienten können jedoch ohne Bedenken mit den kürzer wirkenden Betamimetika «on demand» behandelt werden. Ob sich die kontinuierliche Verabreichung von langwirkenden Betamimetika (Formoterol, Salmeterol) als Basistherapie eignet, lässt sich noch nicht definitiv entscheiden. Wichtig ist aber, dass langwirkende Betamimetika nicht mehr als zweimal täglich und nur mit einer geeigneten entzündungshemmenden Behandlung (in der Regel mit einem Kortikosteroid-Aerosol) zusammen verabreicht werden.¹⁷

Literatur

- 1 Solèr M, Perruchoud AP. Schweiz Med Wochenschr 1993; 123: 165-9
- 2 Pearce N et al. Lancet 1995; 345: 41-4
- 3 Crane J et al. Lancet 1989; 1: 917-22
- 4 Pearce N et al. Thorax 1990; 45: 170-5
- 5 Grainger J et al. Thorax 1991; 46: 105-11
- 6 Newhouse MT et al. Chest 1994; 105: 1738-42
- 7 Spitzer WO. N Engl J Med 1992; 326: 501-6
- 8 Pearce N et al. JAMA 1994; 271: 822-3
- 9 Sears MR et al. Lancet 1990; 336: 1391-6
- 10 D'Alonzo GE et al. JAMA 1994; 271: 1412-6
- 11 Beasley R et al. Aust N Z J Med 1991; 21: 753-63
- 12 Repsher LH et al. Chest 1984; 85: 34-8
- 13 Cockcroft DW et al. Lancet 1993; 342: 833-7
- 14 Wahedna I et al. Am Rev Respir Dis 1993; 148: 707-12
- 15 Newnham DM et al. Am J Med 1994; 97: 29-37
- 16 Ramage L et al. Respir Med 1994; 88: 363-8
- 17 Nelson HS. N Engl J Med 1995; 333: 499-506

Diese Nummer wurde am 16. Oktober 1995 redaktionell abgeschlossen.

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Nicole Gallmann, Neustadt 8, CH-8200 Schaffhausen

Dr. J. Barandun, Zürcher Hochgebirgsklinik, CH-7272 Davos Clavadel
Dr. P. Joder, Zeughausgasse 22, CH-9000 St.Gallen
PD Dr. M. Solèr, Abteilung Pneumologie, Departement Innere Medizin, Universitätskliniken, Kantonsspital, CH-4031 Basel

In eigener Sache

Mitarbeiter(in) gesucht

pharma-kritik sucht

Ärztin oder Arzt

als Mitarbeiter(in) in unserem wissenschaftlichen Verlag in Wil (SG) für mindestens ein Jahr.

Aufgabenbereich

Vorbereitung und Redaktion von pharma-kritik-Artikeln, Literaturrecherchen und Auskunftstätigkeit im Rahmen des unabhängigen Informationszentrums info-pharma. Arbeit an hauseigener Datenbank.

Anforderungen

Abgeschlossenes Medizinstudium und, wenn möglich, wenigstens 1 bis 2 Jahre klinische Erfahrung. Motivation zu selbständiger Arbeit in kleinem Team, wissenschaftliches Interesse, gute sprachliche Ausdrucksfähigkeit und Englischkenntnisse. Keine Scheu vor dem Computer.

Konditionen

Es handelt sich um eine vollamtliche Tätigkeit (eventuell Teilzeitpensum von mindestens 75% möglich). Entschädigung entsprechend Vorbildung und Leistung. Diese Aktivität kann teilweise an der FMH-Ausbildung angerechnet werden. *Eintritt* nach Vereinbarung (wäre grundsätzlich schon auf Anfang 1996 möglich).

Bitte telefonieren oder schreiben Sie uns.

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Thomas Kappeler, Renata Majstorovic
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen, Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 94.- (Studierende Fr. 47.-),
Zweijahresabonnement Fr. 158.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9501 Wil,
Telefon (073) 25 03 66, Telefax (073) 25 03 77, e-mail: infomed@ping.ch
© 1995 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.