

Jahrgang 29

Nummer 6/2007

Probleme langwirkender Betamimetika bei Asthma (M. Jörger, M. Kuhn) 21

Prospektive Studien haben gezeigt, dass das Risiko von respiratorischen Todesfällen und lebensbedrohlichen respiratorischen Ereignissen unter Salmeterol erhöht ist. Für Formoterol liegen keine vergleichbare Studien vor und die vorhandenen Daten sind teilweise widersprüchlich. Gemäss einer Metaanalyse sind Asthma-bedingte Spitalerweisungen unter beiden langwirkenden Betamimetika signifikant häufiger als unter Placebo. In diesen Studien war jedoch die Asthma-Basistherapie mit inhalativen Kortikosteroiden oft ungenügend.

Übersicht

Probleme langwirkender Betamimetika bei Asthma

M. Jörger und M. Kuhn

Manuskript durchgesehen von M.M. Kochen, J. Leuppi, H. Oswald und R. Thurnheer

Mehr als 15 Jahre nach der Marktzulassung von Salmeterol (Serevent®) verdichten sich Hinweise aus grossen randomisierten Studien auf eine geringe, aber signifikante Erhöhung der respiratorischen Todesfälle unter Salmeterol¹ und schwerwiegender Asthmaexazerbationen unter Formoterol (Foradil®, Oxis®).² Es gab in den letzten vierzig Jahren verschiedene Kontroversen, ob *kurzwirkende* Betamimetika zu vermehrten Asthatodesfällen führen können. Diese begannen 1968, als es nach inhalativem Gebrauch des nicht-selektiven Betamimetikums Isoprenalin zu einer Häufung von Todesfällen kam.³

1995 wurde in dieser Zeitschrift der damalige Stand des Wissens zusammengefasst und daraus abgeleitet, dass es nicht ausgeschlossen ist, «dass die regelmässige Anwendung von Betamimetika-Aerosolen ungünstige Konsequenzen für die Atemfunktion hat oder gar die Asthamortalität erhöht.» Ferner: «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.»⁴

Zur *Dosierung* der langwirkenden Betamimetika muss vorausgeschickt werden, dass sich für dieselbe Aerosol-

Dosisstärke teilweise unterschiedliche Dosisangaben finden. Dies beruht auf der Tatsache, dass z.B. ein Sprühstoss Serevent® zwar 25 µg Salmeterol enthält, davon jedoch nur 21 µg «über das Mundrohr abgegeben» werden. Im folgenden Text wurde die Dosierung konsequent entsprechend den in der Schweiz üblichen Angaben bezeichnet.

Salmeterol

In einer britischen Doppelblindstudie («Serevent nationwide surveillance study», SNS-Studie) wurde in den Jahren 1990-91 der regelmässige Gebrauch von Salmeterol (zweimal 50 µg täglich) mit demjenigen von *Salbutamol* (Ventolin® u.a., viermal 200 µg täglich) bei 25'180 Personen mit Asthma bronchiale randomisiert verglichen. Die Behandlung erstreckte sich über 16 Wochen und erfolgte zusätzlich zur Basisbehandlung.⁵ In dieser von der Herstellerfirma geleiteten Studie ergaben sich wenig Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Unter Salmeterol war die *Gesamtmortalität* höher (12 Todesfälle bei 16'787 Behandelten, 0,07%) als unter Salbutamol (2 Todesfälle bei 8'393 Behandelten, 0,02%). Dies entspricht einem relativen Risiko von 3,0, was jedoch wegen der Seltenheit der Ereignisse keine statistische Signifikanz erreichte. In Bezug auf nicht-tödliche Asthmakomplikationen fanden sich keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Gruppen.⁵

Die *SMART-Studie* («Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial») sollte Klarheit über den Zusammenhang zwischen langdauernder Salmeteroleinnahme und Asthma-bedingten Todesfällen bringen. In dieser Studie erhielten Personen mit Asthma bronchiale zusätzlich zur üblichen Basisbehandlung während 28 Wochen zweimal täglich 50 µg Salmeterol oder Placebo. Es handelte sich um 26'355 Personen im Alter von über 12 Jahren, bei denen klinisch die Diagnose eines Asthma bronchiale gestellt worden war. 61% davon hatten mindestens einmal wöchentlich nächtliches Asthma, 47% verwendeten vor der Studie ein inhalatives Steroid und 26% hatten im Jahr vor der Studie wegen ihres Asthmas mindestens einmal die Notfallstation aufsuchen müssen. *Primäres Studienziel* war der Vergleich respiratorischer Todesfälle oder lebensbedrohlicher respiratori-

Tabelle 1: Mechanismen unerwünschter klinischer Effekte langwirkender Betamimetika (LABA).

	Mechanismus	Referenz
(1) Toleranzentwicklung	Downregulation des β_2 -Adrenozeptors	13
(2) Partieller Antagonismus	Salmeterol ist partieller Antagonist am β_2 -Adrenozeptor	16
(3) Unerwünschte kardiale Wirkungen	β_2 -Adrenozeptor-vermittelte kardiale Wirkungen	17
(4) Pharmakogenetische Variabilität	β_2 -Adrenozeptor-Variante B16-Arginin mit negativem Einfluss auf LABA-vermittelte Bronchodilatation	18

scher Ereignisse. Sekundäre Endpunkte waren die Gesamtmortalität, die Asthma-bedingte Mortalität und lebensbedrohliche Asthma-bedingte Ereignisse.¹

Im September 2002 zeigte eine geplante *Interimsanalyse* eine erhöhte Inzidenz des primären Studienendpunktes sowie der Asthma-bedingten Todesfälle in der Behandlungsgruppe. Der Studiensponsor entschied sich daraufhin, die Studie im Januar 2003 zu stoppen. Die ersten Resultate wurden auf den Homepages der amerikanischen Arzneimittelbehörden (Food and Drug Administration, FDA) und des Herstellers publiziert. Die ausführliche Veröffentlichung der Resultate erfolgte jedoch erst im Februar 2006.¹

Bei den 26'355 randomisierten Personen betrug das relative Risiko (RR) der Kombination von respiratorischen Todesfällen und lebensbedrohlichen respiratorischen Ereignissen (primärer Endpunkt) 1,40 zu Ungunsten der *Salmeterolgruppe* (95%-Vertrauensintervall [CI] 0,91 bis 2,14, nicht signifikant). In der Salmeterolgruppe kam es bei 13 Personen zu einem Asthma-bedingten Tod, in der Vergleichsgruppe nur bei 3 – ein signifikanter Unterschied (RR 4,37, CI 1,25 bis 15,34). Eine geringgradige, aber statistisch signifikante Häufung wurde unter Salmeterol auch in Bezug auf weitere sekundäre Endpunkte beobachtet.¹

Gemäss einer *retrospektiven* Subgruppenanalyse konnte allerdings für die weissen Teilnehmenden zwischen der Salmeterol- und der Placebogruppe *kein* signifikanter Unterschied für einen der Studienendpunkte gefunden werden. Bei Personen afrikanischer Herkunft wurden dagegen der primäre Studienendpunkt (respiratorische Todesfälle und lebensbedrohliche respiratorische Ereignisse kombiniert) wie auch einzelne sekundäre Endpunkte unter Salmeterol signifikant häufiger beobachtet.¹

In einer weiteren retrospektiven Subgruppenanalyse fanden sich 9 Asthma-bedingte Todesfälle bei den mit Salmeterol behandelten Personen, welche mindestens initial *kein inhalatives Steroid* im Rahmen ihrer Basisbehandlung anwendeten (53% aller Teilnehmenden). In der entsprechenden Placebogruppe (ebenfalls ohne inhalatives Steroid) war kein Asthma-bedingter Todesfall zu beobachten.¹

Derartige Analysen, in denen nachträglich Gruppen definiert werden, sind jedoch aus methodologischen Gründen von sehr fragwürdigem Wert.

Festzuhalten ist, dass diese Studie *keine* adäquate Information zur Frage vermittelt, ob die *Kombination* von Salmeterol mit *einem inhalativen Steroid* die gleichen Risiken birgt wie die Anwendung von Salmeterol als Monosubstanz. Jedenfalls sind auch unter kombinierter Steroid/Salmeterol-Behandlung mindestens zwei schwere lebensbedrohliche Zwischenfälle beobachtet worden.⁶

Im Juli 2005 empfahl die FDA aufgrund der vorliegenden Studienresultate, die offizielle Information zu Salmeterol entsprechend anzupassen. Auch in der Schweiz wurden die Kompendiumtexte zu Serevent[®] und Seretide[®] mit den Ergebnissen der SMART-Studie ergänzt.

Formoterol

Für Formoterol stehen zurzeit keine mit der SMART-Studie vergleichbaren Studienresultate zur Verfügung. Die wichtigsten Registrierungsstudien wurden von der FDA bezüglich schwerwiegender Asthmaexazerbationen analysiert.² In zwei Studien erhielten insgesamt 1095 Erwachsene oder Jugendliche während 12 Wochen eine der folgenden Therapien: Formoterol 12 μg zweimal täglich, Formoterol 24 μg zweimal täglich, *Salbutamol* 180 μg viermal täglich, oder *Placebo*.^{7,8} In einer 12 Monate dauernden Studie bei 518 Kindern zwischen 5 und 12 Jahren wurden dieselben Formoterol-Dosen mit Placebo verglichen.⁹

In allen drei Studien erlitten die mit hohen Formoterol-Dosen Behandelten häufiger schwerwiegende Asthmaexazerbationen als diejenigen in den anderen Gruppen. Neun Kranke in den Formoterol-Hochdosisgruppen erlitten in den beiden Erwachsenenstudien schwerwiegende Asthmaexazerbationen, wobei eine Person starb, während entsprechende Ereignisse in den Placebogruppen nur zweimal vorkamen (kein Todesfall).² In der pädiatrischen Studie erlitten 11 Kinder in der Formoterol-Hochdosisgruppe schwerwiegende Asthmaexazerbationen; in der Placebogruppe war dies bei keinem Kind der Fall.

Während der Zusatznutzen der hohen Formoteroldosis (24 μg zweimal täglich) gegenüber der niedrigen Dosis (12 μg zweimal täglich) marginal ist, zeigte sich also *eine Häufung schwerwiegender Asthmaexazerbationen mit der höheren Dosis*. In der Folge wurde die Tagesdosis von 48 μg Formoterol in den USA nicht zur Registrierung zugelassen.

Da keine der genannten drei Studien genügend Aussagekraft für den Endpunkt der schwerwiegenden Asthmaexazerbation hatte, sollte eine *Postmarketingstudie* über die Sicherheit der hohen Tagesdosis Klarheit verschaffen. In dieser Placebo-kontrollierten Studie erhielten 2085 Personen im Alter von über 12 Jahren während 16 Wochen eine der folgenden Therapien: Formoterol 12 µg zweimal täglich – Formoterol 12 µg zweimal täglich plus bis maximal 24 µg täglich als Reservemedikation – Formoterol 24 µg zweimal täglich – Placebo. Nur bei 9 Personen kam es zu einem respiratorischen Ereignis, das lebensbedrohlich war oder eine Spitaleinweisung erforderte und es ergab sich diesbezüglich *kein nennenswerter Unterschied* zwischen den verschiedenen Gruppen. Todesfälle traten nicht auf. Auch waren weder schwerwiegende respiratorische Ereignisse noch gefährliche Asthmaexazerbationen in der Formoterol-Hochdosisgruppe gehäuft.¹⁰ Aufgrund der Ergebnisse der drei Registrierungsstudien bleibt die höhere Formoteroldosis (2-mal täglich 24 µg) in den USA offiziell dennoch nicht zugelassen.

Eine Metaanalyse

Anfang Juni 2006 wurde eine grosse Metaanalyse publiziert.¹¹ In dieser Metaanalyse waren 19 randomisierte Studien mit insgesamt 33'826 Asthmakranken eingeschlossen. Das Ziel war, *das Risiko schwerwiegender, lebensbedrohlicher oder tödlicher Asthmaexazerbationen* unter Behandlung mit Salmeterol oder Formoterol zu untersuchen. Alle eingeschlossenen Studien liefen über mindestens drei Monate und erlaubten eine Reservemedikation mit kurzwirkenden Betamimetika. Inhalative Steroide wurden bei 54% der Behandlungsgruppe und bei 53% der Placebogruppe angewendet.

Asthma-bedingte Hospitalisationen waren häufiger in der mit langwirkenden Betamimetika behandelten Gruppe («Odds Ratio» [OR] 2,6, 95%-Vertrauensintervall [CI] 1,6 bis 4,3), ebenso lebensbedrohliche Asthmaexazerbationen (OR 1,8, CI 1,1 bis 2,9) und Asthma-bedingte Todesfälle (OR 3,5, CI 1,3 bis 9,3). Eine signifikante Häufung konnte sowohl für Salmeterol wie für Formoterol errechnet werden; dies trifft sowohl auf Studien bei Erwachsenen wie bei Kindern zu. Auf den Zeitraum von 6 Monaten berechnet, beträgt die absolute *Zunahme von Spitaleinweisungen* unter langwirkenden Betamimetika 0,7% (CI 0,1 bis 1,3%); d.h. wenn 143 Personen 6 Monate lang mit einem langwirkenden Betamimetikum behandelt werden, muss *eine* Person mehr wegen des Asthmas hospitalisiert werden («number needed to harm»). Da die SMART-Studie keine Information zu Asthma-bedingten Hospitalisationen enthält, wurde diese Subanalyse ohne die SMART-Daten durchgeführt, die ansonsten gewichtig zu dieser Metaanalyse beitrug.

14 Studien enthielten Daten in Bezug auf *Asthma-bedingte Todesfälle*, und die gepoolten Daten ergaben eine absolute Risikoerhöhung Asthma-bedingter Todesfälle von 0,07% (CI 0,01-0,1%) über einen Zeitraum von 6 Monaten. Als Referenz diente die Placebogruppe der SMART-Studie.¹¹ Trotz der deutlichen Erhöhung schwerwiegender und lebensbedrohlicher Asthmaexazerbationen sowie Asthma-bedingter Todesfälle, bleibt die Möglichkeit eines erheblichen Bias durch den Ausschluss von 28 Studien aufgrund

fehlender Information zu den evaluierten Endpunkten. Auch die erhebliche Heterogenität bezüglich Krankheitsschweregrad, Begleitmedikation, Asthmabasistherapie und Compliance erschweren die Interpretation.¹²

Hypothesen, die eine erhöhte Asthmamortalität unter Betamimetika erklären könnten

Die Tabelle 1 vermittelt eine Zusammenfassung der wichtigsten Mechanismen, welche den unerwünschten klinischen Ereignissen unter langwirkenden Betamimetika zugrunde liegen könnten. Ähnlich den kurzwirkenden Betamimetika konnte auch für Salmeterol eine Abnahme des bronchoprotektiven Effektes nach regelmässigem Gebrauch gezeigt werden.¹³ Bei kontroverser Datenlage scheint der gleichzeitige Einsatz inhalativer Steroide bezüglich Toleranzentwicklung teilweise protektiv zu sein.^{14,15} Im Gegensatz zum vollen β_2 -Adrenozeptoragonisten Formoterol wirkt Salmeterol als partieller Antagonist am β_2 -Adrenozeptor. Dies führte in vitro zur Abnahme des bronchodilatativen Effektes kurzwirksamer Betamimetika nach vorgängiger Applikation von Salmeterol durch partiellen Antagonismus am β_2 -Adrenozeptor.¹⁶ Die Anwesenheit kardialer β_2 -Adrenozeptoren erklärt die Kardiotoxizität inhalativer Betamimetika.¹⁷

In einer Metaanalyse mit 6623 Personen war das erhöhte kardiovaskuläre Risiko weitgehend durch eine initiale Sinustachykardie und eine Hypokaliämie bedingt. Das Risiko schwerwiegender *kardiovaskulärer* Ereignisse war aber nicht signifikant erhöht.

Zuletzt verdichten sich Daten über den ungünstigen Effekt der β_2 -Adrenozeptorvariante B16-Arginin, welche mit einer eingeschränkten bronchodilatatorischen Wirksamkeit von Salmeterol und Formoterol bei Asthmakranken in Zusammenhang gebracht wurde.¹⁸ Dieser Effekt scheint für Salmeterol unabhängig vom gleichzeitigen Gebrauch inhalativer Steroide aufzutreten.¹⁹

Gedanken aus Sicht des Schweizer Pneumologen

Obwohl die Asthmatherapie in der Schweiz nicht optimal ist,²⁰ so ist das Asthma bronchiale dank den modernen Therapeutika weitgehend ein *ambulantes Krankheitsbild* geworden.

Die vom schweizerischen Bundesamt für Statistik für die Jahre 1990 bis 2004 publizierten Zahlen zur *Asthmamortalität* sind zwar nicht einfach zu interpretieren. Gemäss diesen Zahlen hat die Asthmamortalität seit 1990 (rund 300 Todesfälle) in den Jahren 2001-2004 bis auf weniger als die Hälfte abgenommen. Der weitaus grösste Teil der sogenannten Asthmamortalität betrifft aber Personen im Alter über 65. Mit grosser Wahrscheinlichkeit enthalten diese Zahlen deshalb auch Todesfälle, die durch eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung verursacht wurden. Bis zum Alter von 44 Jahren wurden in der ganzen Beobachtungsperiode nie mehr als 20 Asthmamortalität jährlich registriert. Allerdings lässt sich auch für diese Altersgruppe eher ein Rückgang als eine Zunahme feststellen.²¹

Über die letzten 10 Jahre verzeichnete das Kantonsspital Chur (Departement Innere Medizin) unter etwa 3000 jährli-

chen stationären Eintritten rund 30 Eintritte mit Asthma bronchiale als Hauptdiagnose. Durchschnittlich benötigte jährlich *eine* Person mit Asthma bronchiale intensivmedizinische Betreuung, dies in einem Zentrumsspital für ein Einzugsgebiet von etwa 120'000 Personen und einer Krankheitsprävalenz des Asthmas von 7-10%. Verschiedene Spitalpneumologen haben im Gespräch ähnliche Beobachtungen mitgeteilt.

Wenn wir die hier zusammengestellten Literaturdaten aus Schweizer Perspektive betrachten, fällt auf, dass die *Asthma-Basistherapie in den beschriebenen Studien oft ungenügend* war und dass insbesondere nicht immer inhalative Steroide verabreicht wurden. Der konsequentere Einsatz inhalativer Steroide dürfte die niedrige Frequenz asthma-bedingter Hospitalisationen in der Schweiz erklären.

Zusammenfassung / Empfehlungen

Salmeterol und Formoterol haben einen unbestrittenen Nutzen in der symptomatischen Behandlung von Asthmakranken, die trotz inhalativen Steroiden weiterhin Symptome aufweisen.²² Prospektive Studien zeigen jedoch eine Verbindung zwischen Salmeterolgebrauch und Asthma-bedingten Todesfällen und lebensbedrohlichen Ereignissen, ohne dass es zu einer Verschlechterung der Asthmasymptome käme.¹ Für Formoterol wurde eine Verbindung mit schwerwiegenden Asthmaexazerbationen gefunden.²

Auf praktischer Ebene sollten deshalb die von der FDA erlassenen Empfehlungen konsequent eingehalten werden:

- Langwirkende Betamimetika sollen nicht allein zur Asthmabehandlung verwendet werden.
- Langwirkende Betamimetika sollen dann eingesetzt werden, wenn eine inhalative Steroidtherapie in niedriger oder mittlerer Dosis keine genügende Kontrolle der Asthmasymptome bringt.
- Langwirkende Betamimetika allein sollen nie zur Behandlung akuter Asthmaexazerbationen verwendet werden.
- Dosisabhängigkeit beachten: höhere Dosen langwirkender Betamimetika sind wahrscheinlich gefährlicher als niedrigere.
- Als Notfallmedikamente sollen kurzwirkende Betamimetika eingesetzt werden.

Literatur

- 1 Nelson HS et al. Chest 2006; 129: 15-26
- 2 Mann M et al. Chest 2003; 124: 70-4
- 3 Fraser PM et al. Br J Dis Chest 1971; 65: 71-84
- 4 Gallmann N. pharma-kritik 1995; 17: 17-20
- 5 Castle et al. BMJ 1993; 306: 1034-7
- 6 Weinberger M, Abu-Hasan M. N Engl J Med 2006; 355: 852-3
- 7 Bensch G et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 86: 19-27
- 8 Pleskow W et al. J Asthma 2003; 40: 505-14
- 9 Bensch G et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2002; 89: 180-90
- 10 Wolfe J et al. Chest 2006; 129: 27-38
- 11 Salpeter SR et al. Ann Intern Med 2006; 144: 904-12
- 12 Glassroth J. Ann Intern Med 2006; 144: 936-7
- 13 Bouilet et al. Eur Respir J 1998; 11: 1091-7
- 14 Fitzgerald JM et al. J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 427-35
- 15 Sears MR. Chest 1996; 109: 862-4

- 16 Molimard M et al. Eur Respir J 1998; 11: 583-8
- 17 Salpeter SR et al. Chest 2004; 125: 2309-21
- 18 Lee DK et al. Br J Clin Pharmacol 2004; 57: 68-75
- 19 Wechsler et al. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 519-26
- 20 Leuppi JD et al. Curr Med Res Opin 2006; 22: 2159-66
- 21 <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/14/02/04/key/01.html>
- 22 Walters EH et al. Cochrane Database Syst Rev 2007; (1): CD001385

Mitarbeiter dieser Nummer:

Dr. M. Kuhn, Pneumologie, Departement Innere Medizin, Kantonsspital Graubünden, CH-7000 Chur

Dr. M. Jörger, Onkologie/Hämatologie, Departement Innere Medizin, Kantonsspital, CH-9007 St.Gallen

Prof. Dr. M.M. Kochen, Abt. Allgemeinmedizin, Georg-August-Universität, D-37073 Göttingen

PD Dr. J. Leuppi, Pneumologie, Departement Innere Medizin, Universitätsspital, CH-4031 Basel

Dr. H. Oswald, Am Obertor 8, CH-8400 Winterthur

PD Dr. R. Thurmheer, Pneumologie, Kantonsspital, CH-8596 Münsterlingen

Korrigendum

Das *Tollwut-Immunglobulin*, das in der Nummer 3 dieses Jahrgangs (Seite 11) erwähnt wird, heisst Berirab[®] und nicht Beriglobin[®]. Wir bitten Sie, diese Korrektur zu vermerken.

Fragen zur Pharmakotherapie?

Vielleicht können wir Ihnen helfen. Unser Informationszentrum beantwortet Ihre Fragen vertraulich, speditiv und kostenlos.

info-pharma, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866 – Telefax 071-910-0877

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Ihr freiwilliger Beitrag auf Postcheckkonto 90-36-1 hilft uns, diese Dienstleistung auszubauen.

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)

unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St.Gallen) und Urs A. Meyer (Basel)

Redaktionsteam: Renato Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Urspeter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 29 (2007, 20 Nummern): 98 Franken
Erscheinungsweise: 18 Ausgaben

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877

Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil

© 2007 Infomed Wil. All rights reserved.