Jahrgang 23

Nummer 16/2001

Asthmabehandlung (E. Gysling) 61

Mit den fixen Kombinationen von Kortikosteroiden und langwirkenden Betamimetika zur Inhalation und den (oralen) Leukotrien-Rezeptorantagonisten sind in den letzten Jahren die Optionen in der Asthmatherapie vielfältiger geworden. Zu einer klinisch bedeutsamen Verbesserung haben die neuen Möglichkeiten jedoch nicht geführt.

Update

Asthmabehandlung

E. Gysling

Manuskript durchgesehen von M. Häcki, A. Knoblauch & J. Leuppi

Seit in pharma-kritik vor knapp 4 Jahren eine Übersicht zur inhalativen Therapie des Asthma bronchiale veröffentlicht wurde,¹ haben sich keine grundlegenden Änderungen der Therapie ergeben. Die inhalative Therapie wurde durch fixe Kombinationen von Kortikosteroiden und langwirkenden Betamimetika ergänzt. Neu wurden zwei Leukotrien-Rezeptorantagonisten zur oralen Anwendung eingeführt.

Über das Internet sind verschiedene Guidelines zur Asthmabehandlung bei Kindern und Erwachsenen zugänglich. Nicht alle diese Dokumente sind aktuell; entsprechend muss zu vorsichtiger Interpretation geraten werden.

Der folgende Text will anhand von Fragestellungen einzelne bekannte Aspekte rekapitulieren und durch neue Erkenntnisse ergänzen. Die «offiziell» empfohlenen Tagesdosen und die Markennamen der besprochenen Medikamente sind in Tabelle 1 (Seite 63) zusammengestellt. Viele der zitierten Studien wurden in unserer Zeitschrift infomed-screen zusammengefasst und sind auf der INFOMED-2002-CD abrufbar.

Kortikosteroide

Was ist bei einem akuten schweren Asthmaanfall besser wirksam: inhalierte Kortikosteroide oder Prednison per os?

In einer Doppelblindstudie erhielten Kinder entweder inhalativ Fluticason oder Prednison sirup. Vier Stunden nach Behandlungsbeginn mit Prednison waren die respiratorischen Messwerte signifikant besser als unter der Behandlung mit Fluticason.² (INFOMED 2002: P10)

Gemäss einer systematischen Übersicht wurden inhalative Steroide in vier Studien (alle bei Kindern) mit systemischen Ste-

roiden verglichen. Untersucht wurde, wieviele Kinder hospitalisiert werden mussten. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen; die Resultate waren jedoch sehr heterogen, so dass keine eindeutige Schlussfolgerung möglich ist.³

In welchem Ausmass kann die antiasthmatische Wirkung durch eine höhere inhalative Steroiddosis gesteigert werden?

In einer Doppelblindstudie erhielten 177 Kinder und Jugendliche während eines Jahres täglich entweder 400 µg oder 800 µg Beclometason oder die niedrigere Beclometasondosis zusammen mit Salmeterol (100 µg/Tag). Es ergaben sich keine signifikanten klinischen oder spirometrischen Unterschiede zwischen den Gruppen.⁴

Gemäss einer Metaanalyse, in der 8 Studien mit insgesamt 2324 jugendlichen und erwachsenen Asthmakranken zusammengefasst wurden, flacht die Dosis-Wirkungs-Kurve von Fluticason bereits zwischen 100 und 200 µg/Tag ab und die maximale Wirkung ist im Bereich von etwa 500 µg/Tag erreicht.⁵ (INFOMED 2002: N20)

Wie sind die systemischen Wirkungen inhalativer Kortikosteroide zu beurteilen?

Die systemischen Auswirkungen inhalierter Kortikosteroide wurden in einer Metaanalyse zusammengefasst. 27 Studien bei Kindern und Erwachsenen konnten berücksichtigt werden. In einer Tagesdosis von 400 µg oder mehr führen alle inhalativ verabreichten Steroide zu einer dosisabhängigen Suppression der Kortisolproduktion in der Nebenniere. Am ausgeprägtesten ist dies für Fluticason der Fall. Über längere Zeit verabreichte Tagesdosen über 400 µg (auch von Beclometason und Budesonid) können auch die Wachstumsrate vermindern. Es scheint allerdings, dass die berechnete Erwachsenengrösse schliesslich dennoch erreicht wird. Bezüglich Auswirkungen auf die Knochendichte sind die Resultate nicht schlüssig. Hautveränderungen und -blutungen sind dosisabhängig. Hohe Dosen inhalativer Steroide können auch zu subkapsulären Katarakten führen. Da die interindividuellen Unterschiede sehr gross sind, ist es schwierig vorzusagen, ob eine bestimmte Dosierung bei einer Person systemische Nebenwirkungen zeigen wird.⁶ (INFOMED 2002: Q50)

Was wirkt besser: eine höhere Dosis eines inhalierten Kortikosteroids oder die Zugabe eines langwirkenden Betamimetikums?

In einer Doppelblindstudie fand sich bei jungen Asthmakranken langfristig weder für eine höhere Steroiddosis noch für ein zusätzlich verabreichtes Betamimetikum relevante Unterschiede gegenüber einer unverändert applizierten Tagesdosis von 400 µg Beclometason, siehe oben.⁴

Eine von der Herstellerin von Salmeterol durchgeführte Metaanalyse von neun Studien mit insgesamt 3658 Asthmakranken ergab, dass mit Salmeterol (als Zusatz zu niedrig dosierten Kortikosteroiden) eine stärkere Symptombesserung zu erreichen ist als mit höheren Dosen inhalativer Kortikosteroide. Unter Salmeterol stieg die Zahl beschwerdefreier Tage und Nächte und es traten signifikant weniger Exazerbationen auf.⁷ (INFOMED 2002: P44)

In einer Doppelblindstudie erhielten Erwachsene Budesonid (200 oder 800 µg/Tag) und Formoterol (24 µg/Tag) oder Placebo. Die asthmatischen Beschwerden wurden mit der Kombination der höheren Steroiddosis plus Formoterol am besten beeinflusst; die Kombination «niedrige Budesoniddosis plus Formoterol» hatte eine ähnliche Wirkung wie die höhere Budesoniddosis allein.⁸

Können inhalative Kortikosteroide sinnvoll mit Theophyllin per os kombiniert werden?

In einer Doppelblindstudie erhielten erwachsene Asthmakranke täglich entweder 1600 µg Budesonid oder 800 µg Budesonid plus 500 bis 750 mg Theophyllin in retardierter Form. So wurden nur relativ niedrige Theophyllinspiegel erreicht; Theophyllin wurde gut vertragen und resultierte in einer ähnlichen Verbesserung der Asthmasymptome wie die höhere Budesonid-Dosis.⁹ (INFOMED 2002: TR68)

Langwirkende Betamimetika

Die regelmässige Verabreichung von kurzwirkenden Betamimetika wie z.B. Salbutamol (Ventolin® u.a.) kann zur Toleranz gegenüber der bronchodilatatorischen Wirkung führen. Was weiss man heute über die langfristige regelmässige Anwendung der langwirkenden Betamimetika?

In einer Doppelblindstudie erhielten Erwachsene mit leichtem bis mittelschwerem Asthma zusätzlich zu inhalativen Steroiden im Crossover-Verfahren während je 6 Monaten Salmeterol (2mal 50 µg/Tag) oder Placebo. Unter Salmeterol waren die spirometrischen Werte besser und die klinischen Symptome geringer. Die Zahl der Exazerbationen bzw. der Bedarf an oralen Steroiden wurde jedoch durch das Betamimetikum nicht signifikant beeinflusst.¹⁰ (INFOMED 2002: S44)

In einer systematischen Übersicht wurden 30 Studien zusammengefasst, in denen Kinder mit langwirkenden Betamimetika behandelt worden waren. Diese Medikamente haben auch langfristig eine statistisch signifikante bronchodilatatorische Wirkung. Es entwickelt sich jedoch eine teilweise Toleranz: Der Schutz gegen Bronchospasmen, die von Anstrengungen oder unspezifischen Reizen verursacht werden, ist bei regelmässigem Gebrauch langwirkender Betamimetika gering.¹¹

Welche Medikamente sind bei der langfristigen Behandlung vorzuziehen: langwirkende Betamimetika (inhalativ) oder Theophyllin (per os)?

Gemäss einer systematischen Übersicht finden sich sechs randomisierte Studien, in denen bei Jugendlichen oder Erwachsenen langwirkende Betamimetika (hauptsächlich Salmeterol) mit oralen Theophyllin-Retardpräparaten verglichen wurden. Meistens handelte es sich um eine Zusatzbehandlung zu Kortikosteroiden. Beide Behandlungsoptionen waren wirksam, Salmeterol war tendenziell wirksamer in Bezug auf nächtliche Asthma-Anfälle, Theophyllin verursachte mehr unerwünschte Wirkungen.¹²

Können statt kurzwirkenden auch langwirkende Betamimetika zur Behandlung von Asthmaanfällen eingesetzt werden?

In einer 12 Wochen dauernden Doppelblindstudie verwendeten erwachsene Asthmakranke Formoterol (Einzeldosis 6 µg) oder Terbutalin (Bricanyl®, Einzeldosis 500 µg) zur Behandlung von Asthmaanfällen. Bei Verwendung von Formoterol waren Asthma-Exazerbationen seltener; auch die Spirometrie-Messwerte waren in der Formoterolgruppe etwas besser. Beide Medikamente wurden gleich gut vertragen.¹³ (INFOMED 2002: N69)

Salmeterol ist dagegen zur Anfallbehandlung nicht geeignet, da seine Wirkung verzögert eintritt.

Kann die Wirkung der Betamimetika im Anfall durch inhalativ verabreichtes Ipratropiumbromid verbessert werden?

In einer Metaanalyse wurden 10 randomisierte Studien zusammengefasst, in denen die Wirksamkeit von Ipratropiumbromid als Zusatz zu Betamimetika bei Kindern und Jugendlichen untersucht wurde. Im Vergleich mit Betamimetika allein bringt das Anticholinergikum eine Verbesserung der spirometrischen Werte; in einzelnen Studien mussten dank Ipratropiumbromid weniger Kranke hospitalisiert werden.¹⁴

Eine analoge Untersuchung, in der 5 Studien bei Erwachsenen erfasst wurden, die den Zusatz von Ipratropiumbromid zu Salbutamol prüften, ergab ebenfalls Vorteile der kombinierten Behandlung, auch eine reduzierte Hospitalisationsrate.¹⁵

Fixe Kombinationen von Kortikosteroiden und Betamimetika

Was weiss man über die langfristige Verträglichkeit der beiden fixen Kombinationen von Kortikosteroiden und Betamimetika (Fluticason/Salmeterol bzw. Budesonid/Formoterol)?

Während die Kombination von inhalativen Kortikosteroiden und Betamimetika nach aktuellem Wissen ähnlich oder gar besser wirksam ist als eine Steigerung der inhalativen Steroiddosis (siehe oben), scheinen zwischen einer fixen und einer freien Kombination der beiden Wirkkomponenten praktisch keine Wirkungsunterschiede zu bestehen. Die meisten Studien mit fixen Kombinationen dauerten allerdings nur 12 Wochen.^{16,17}

Wie gut sind Wirksamkeit und Verträglichkeit der beiden fixen Kombinationspräparate bei Kindern dokumentiert?

In einer Doppelblindstudie wurde die Kombination Fluticason/Salmeterol (200 µg/100 µg täglich) bei asthmakranken

Tabelle 1: Markennamen und Dosisbereich der wichtigsten im Text erwähnten Asthmamittel

Medikamente	Markennamen	Verfügbare Formen	Tagesdosisbereich*
Kortikosteroide (inhalativ)			
Beclometason	Aerobec, Becloforte, Beclo-met, Becodisk, Becotide	Dosieraerosol, Pulverinhalator	500 – 1000 – 2000 µg
Budesonid	Miflonide, Pulmicort	Dosieraerosol, Pulverinhalator, Suspension (Inhalationslösung)	400 – 800 – 1600 µg
Fluticason	Axotide	Dosieraerosol, Pulverinhalator, Suspension (Inhalationslösung)	200 – 500 – 1000 µg
Langwirkende Betamimetika (inhalativ)			
Formoterol	Foradil, Oxis	Dosieraerosol, Pulverinhalator,	12 – 24 – 48 µg
Salmeterol	Serevent	Dosieraerosol, Pulverinhalator	100 – 200 µg
Anticholinergika (inhalativ)			
Ipratropiumbromid	Atrovent	Dosieraerosol, Inhalationslösung	120 – 320 µg
Fixe Kombinationen von Kortikosteroiden und Betamimetika (inhalativ)			
Budesonid/Formoterol	Symbicort	Pulverinhalator	200/12 – 800/24 µg
Fluticason/Salmeterol	Seretide	Dosieraerosol, Pulverinhalator	200/100 – 1000/100 µg
Leukotrien-Rezeptorantagonisten (oral)			
Montelukast	Singulair	Filmtabletten, Kautabletten	10 mg
Zafirlukast	Accolate	Tabletten	40 – 80 mg
Theophyllin (oral)			
Retardpräparate	Euphyllin retard N, Theolair SR, Unifyl continuus	Tabletten	200 – 600 mg

* Niedrige, mittlere und hohe Tagesdosen für Erwachsene, gemäss Arzneimittelkompendium der Schweiz (2002). Kortikosteroide sollten in der Regel *nicht* in der hier genannten hohen Dosis verabreicht werden.

Kindern während 12 Wochen einerseits als fixe, andererseits als «freie» Kombination (zwei Diskusinhalationsgeräte, Dosierung wie im Kombinationspräparat) geprüft. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsvarianten.¹⁸

In einer bisher erst als Abstract veröffentlichten Studie wurde die fixe Kombination von Budesonid und Formoterol (2mal täglich 160/9 µg) während 12 Wochen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 17 Jahren gegen Budesonid allein (2mal täglich 160 µg) getestet. Die Behandlung mit dem Kombinationspräparat ergab signifikant bessere morgendliche Peakflow-Werte als Budesonid allein.¹⁷

Dennoch ist gemäss der internationalen Produktinformation die Budesonid/Formoterol-Kombination erst ab 12 Jahren zugelassen, da die entsprechenden Daten offenbar noch als ungenügend angesehen werden. Nach der amerikanischen Produktinformation ist auch die Fluticason/Salmeterol-Kombination erst ab 12 Jahren zugelassen. Dazu ist anzumerken, dass in

vielen Ländern (z.B. auch in den USA) für Kinder zwischen 4 und 11 Jahren eine initiale Fluticasondosis von zweimal 50 µg täglich empfohlen wird. Im Gegensatz dazu steht die Zulassung der fixen, relativ höher dosierten Kombinationen in der Schweiz bereits ab 4 bzw. 6 Jahren.

Gibt es relevante, adäquat dokumentierte Unterschiede zwischen der fixen Kombination Fluticason/Salmeterol und derjenigen von Budesonid/Formoterol?

Einzeldosen der beiden fixen Kombinationen wurden in einer Doppelblindstudie bei 30 Personen mit einem mittelschweren Asthma verglichen. Diese Untersuchung bestätigte, dass die Wirkung von Formoterol rascher eintritt als diejenige von Salmeterol.¹⁹

Gesamthaft ist die Kombination Fluticason/Salmeterol zur Zeit besser dokumentiert; Studien, die einen bedeutsamen Vorteil gegenüber Budesonid/Formoterol dokumentieren würden, liegen aber nicht vor.

Leukotrien-Rezeptorantagonisten

Wie vergleicht sich die Wirkung der Leukotrienantagonisten mit derjenigen von inhalativen Steroiden?

In einer Doppelblindstudie erhielten 895 Personen mit chronischem Asthma während 12 Wochen Montelukast (10 mg/Tag) oder ein Beclometason-Aerosol (2mal täglich 200 µg) oder Placebo. Die aktiven Therapien beeinflussten die Asthmasymptome, die spirometrischen Werte und die Lebensqualität signifikant günstiger als Placebo. Beclometason war aber immer wirksamer als Montelukast.²⁰

Gemäss einer systematischen Übersicht genügten 10 randomisierte Studien zur gleichen Frage den Qualitätskriterien der «Cochrane Collaboration». Die Schlussfolgerungen der Metaanalyse lauten ebenfalls, dass inhalierte Steroide die Lungenfunktion, die Asthmasymptome und die Lebensqualität stärker verbessern als Leukotrien-Rezeptorantagonisten.²¹

Wie vergleicht sich die Wirkung der Leukotrienantagonisten mit derjenigen der langwirkenden Betamimetika?

In einer Doppelblindstudie wurden 177 Personen mit einem anstrengungsinduzierten Asthma ausschliesslich mit Montelukast (10 mg/Tag) oder Salmeterol (2mal 50 µg/Tag) behandelt. Nach 8 Wochen fand sich die anstrengungsinduzierte Abnahme des Erstsekundenvolumens deutlich günstiger beeinflusst von Montelukast als von Salmeterol.²² (INFOMED 2002: P78) Studien, in denen die Patientinnen und Patienten auch inhalative Kortikosteroide erhielten, ergaben jedoch ein anderes Resultat, siehe unten (nächste Frage).

Lohnt es sich, mit Steroiden behandelten Asthmakranken zusätzlich einen Leukotrien-Rezeptorantagonisten zu verabreichen?

Bei 642 Erwachsenen mit chronischem Asthma, die mit inhalativem Beclometason (400 µg täglich) vorbehandelt waren, wurde während 12 Wochen die Zusatzwirkung von Montelukast (10 mg/Tag) geprüft. Während sich unter Beclometason allein die spirometrischen Werte und die Asthmasymptome tagsüber nicht änderten, wurde durch die kombinierte Behandlung mit Beclometason und Montelukast eine zusätzliche Besserung erreicht.²³

Asthmakranke, die trotz inhalierten Kortikosteroiden und weiteren Medikamenten (langwirkende Betamimetika, eventuell orale Steroide, Theophyllin) weiterhin an Symptomen litten, erhielten im Crossover-Verfahren zusätzlich Montelukast oder Placebo. Es fanden sich *keine* signifikanten Unterschiede zwischen Montelukast und Placebo.²⁴ (INFOMED 2002: N27)

Ein vierwöchiger Vergleich zwischen Zafirlukast (2mal täglich 20 mg) und dem Salmeterol-Aerosol (2mal täglich 50 µg) bei Asthmakranken, die trotz inhalativen Steroiden noch symptomatisch waren, fiel zu Gunsten von Salmeterol aus: Peakflow-Werte und Asthmasymptome wurden von Salmeterol signifikant stärker gebessert.²⁵ Ähnliche Resultate ergaben sich aus Vergleichen zwischen Montelukast und Salmeterol.

Literatur

- 1 Nierhoff N. pharma-kritik 1997; 19: 85-8
- 2 Schuh S et al. N Engl J Med 2000; 343: 689-94
- 3 Edmonds ML et al. Cochrane Database Syst Rev 2001; (4): CD002308. Review.

- 4 Verberne AA et al. Am J Respir Crit Care Med 1988; 158: 213-9
- 5 Holt S et al. Br Med J 2001; 323: 253-6
- 6 Lipworth BJ. Arch Intern Med 1999; 159: 941-55
- 7 Shrewsbury S et al. Br Med J 2000; 329: 1368-73
- 8 Pauwels RA et al. N Engl J Med 1997; 337: 1405-11
- 9 Evans DJ et al. N Engl J Med 1997; 337: 1412-8
- 10 Wilding P et al. Br Med J 1997; 314: 1441-6
- 11 Bisgaard H. Pediatr Pulmonol 2000; 29: 221-34
- 12 Wilson AJ et al. Cochrane Database Syst Rev 2001; (4): CD001281. Review.
- 13 Tattersfield AE et al. Lancet 2001; 357: 257-61
- 14 Plotnick LH, Ducharme FM. Cochrane Database Syst Rev 2001; (4): CD000060. Review.
- 15 Rodrigo G et al. Am J Med 1999; 107: 363-70
- 16 Markham A, Jarvis B. Drugs 2000; 60: 1207-33
- 17 McGavin JK et al. Drugs 2001; 61: 71-8
- 18 Van den Berg NJ et al. Pediatr Pulmonol 2000; 30: 97-105
- 19 Palmqvist M et al. Pulm Pharmacol Ther 2001; 14: 29-34
- 20 Malmström K et al. Ann Intern Med 1999; 130: 487-95
- 21 Ducharme FM, Hicks GC. Cochrane Database Syst Rev 2001; (4): CD002314. Review.
- 22 Edelman JM et al. Ann Intern Med 2000; 132: 97-104
- 23 Laviolette M et al. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1862-8
- 24 Robinson DS et al. Lancet 2001; 357: 2007-11
- 25 Busse W et al. J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 1075-80

Reviewer dieser Ausgabe:

Dr. M. Häcki, Gubelhangstr. 6, CH-8050 Zürich
Dr. A. Knoblauch, Fachbereich Pneumologie, Departement Innere Medizin, Kantonsspital, CH-9007 St.Gallen
Dr. J. Leuppi, Pneumologie, Departement Innere Medizin, Kantonsspital, CH-4031 Basel

INFOMED 2002

Die in dieser Nummer mehrfach erwähnte CD enthält alle Texte der ersten fünf Jahrgänge von infomed-screen, zum Beispiel 35 Texte zum Stichwort «Asthma». Wenn Sie infomed-screen nicht kennen, senden wir Ihnen gerne eine Probenummer. Die INFOMED-2002-CD ist für infomed-screen-Abonnentinnen und -Abonnenten zum Preis von 25 Franken erhältlich (ohne Abonnement: 75 Franken).

Diese Nummer wurde am 14. März 2002 redaktionell abge-

pharma-kritik

Internet-Adresse: <http://www.infomed.org>

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St.Gallen) und Urs A. Meyer (Basel)
Redaktionsteam: Etzel Gysling (Leitung), Urs peter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach
Abonnementspreis für den Jahrgang 23 (2001, 20 Ausgaben): Fr. 96.-
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil
Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877, e-mail: infomed@infomed.org
Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil
© 2002 Infomed Wil. All rights reserved.