

Lang- und kurzwirksame inhalative Beta₂-Agonisten: Unterscheidet sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis in der Therapie des Asthma bronchiale und der COPD?

B. Richter

Long- and Short-Acting Inhaled Beta₂-Agonists: Do Benefit-Risk-Ratios Differ in the Treatment of Bronchial Asthma and COPD?

Originalarbeit

Zusammenfassung

Hintergrund/Ziele: Inhalative Beta₂-Agonisten werden seit Jahrzehnten zur Bronchodilatation und Symptomlinderung beim Asthma bronchiale und der COPD therapeutisch verwandt. Trotz zahlreicher randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis bis heute nicht definitiv geklärt. **Methoden:** Aufgrund der publizierten Informationsfülle wurde die relevante Datenlage mit Hilfe systematischer Reviews und Meta-Analysen evaluiert. Dazu erfolgte eine orientierende Recherche in der Cochrane Library und Medline. **Ergebnisse:** Mehr als 250 RCTs untersuchten verschiedene Effektivitätsaspekte und mögliche Risiken der beta₂-agonistischen Inhalationstherapie. Zwar waren klinische Vorteile gegenüber Placebo zu verzeichnen, aber insbesondere der Direktvergleich mit inhalativen Kortikosteroiden konnte z.B. bezüglich der Exazerbationsraten für die alleinige Gabe beta₂-agonistischer Substanzen keine relevanten Vorteile nachweisen. Eine Kombinationstherapie aus insbesondere langwirkenden Beta₂-Agonisten und inhalativen Steroiden wies andererseits beim Asthma bronchiale und partiell bei der COPD eine Verbesserung der Atemnotexazerbationen nach. Die Daten zu Sicherheitsaspekten einer beta₂-agonistischen Behandlung sind trotz der großen RCT-Anzahl nach wie vor unzureichend, vor allem Langzeituntersuchungen fehlen. Die einzige RCT, die unter anderem Mortalität evaluierte, erbrachte aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs widersprüchliche Ergebnisse, die unbedingt in weiteren Studien einer Abklärung bedürfen. **Schlussfolgerungen:** Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer alleinigen beta₂-agonistischen Therapie ist ungeklärt. In Kombination mit inhalativen Kortikosteroiden werden

Abstract

Background/Aims: Inhaled beta₂-agonists are used for decades to achieve bronchodilation and alleviation of symptoms in bronchial asthma and COPD. Despite numerous randomised controlled trials (RCTs) the benefit-risk-ratio still remains to be resolved. **Methods:** Due to the abundance of published information relevant documents were evaluated by means of systematic reviews and meta-analyses. For that purpose a simple search was performed in the Cochrane Library and Medline. **Results:** More than 250 RCTs investigated various aspects of efficacy and possible risks of beta₂-agonist inhalation therapy. Albeit clinical advantages in comparison to placebo were noted, direct comparisons with inhaled corticosteroids could not demonstrate relevant advantages as measured e.g. by exacerbation rates, if contrasted to beta₂-agonist therapy only. On the other hand, combination therapy particularly with long-acting beta₂-agonists and inhaled corticosteroids accounted for improvement in dyspnea exacerbations in asthma and partially in COPD. Data regarding safety considerations of beta₂-agonist treatment are still inadequate in spite of a great number of RCTs – most notably long-term investigations are missing. The only RCT which among other things evaluated mortality showed inconsistent findings due to premature termination of the trial. Undoubtedly, these results have to be clarified in future trials. **Conclusions:** The benefit-risk-ratio of sole beta₂-agonist therapy remains unsettled. When combined with inhaled corticosteroids there is a positive influence on surrogate outcomes. The long-term effects of such a therapy on patient-relevant outcomes and the course of obstructive airway diseases require further scientific clarification.

253

Institutsangaben

Abteilung für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Bernd Richter · Abteilung für Allgemeinmedizin · Universitätsklinikum Düsseldorf · Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf · Moorenstr. 5 · 40225 Düsseldorf · E-mail: richterb@uni-duesseldorf.de

Bibliografie

Z Allg Med 2006; 82: 253–258 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2006-933519
ISSN 0014-336251

Surrogatparameter positiv beeinflusst. Die Langzeitwirkung einer solchen Therapie auf patienten-relevante Ergebnisparameter und den Verlauf der obstruktiven Atemwegserkrankungen bedürfen einer weiteren wissenschaftlichen Abklärung.

Schlüsselwörter

Nutzen-Risiko-Relation · Therapie · Beta-Agonist · Asthma · COPD

Key words

Benefit-risk-ratio · treatment · beta-agonist · asthma · COPD

Einleitung

Eine Analyse des Nutzen und Risikos der beta₂-agonistischen Therapie beim Asthma bronchiale und der COPD muss den Einfluss der jeweiligen Pharmakotherapien auf den Verlauf und Schweregrad der entsprechenden obstruktiven Atemwegserkrankung untersuchen, unter gleichzeitiger Berücksichtigung einer möglichst vollständigen Erfassung auch unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Diese Fragestellung ist wichtig und bei weitem nicht als abgeschlossen zu betrachten und taucht beispielsweise auch im derzeitigen Bearbeitungskatalog des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen auf.

Die Geschichte der Pharmakotherapie mit inhalativen kurz- (SABA – short-acting beta₂-agonists) und langwirksamen (LABA – long-acting beta₂-agonists) Sympathikomimetika erscheint eher durch jeweils kontemporäre, meinungsbildende Prozesse, denn durch eine nüchterne wissenschaftliche Analyse der Datenlage geprägt [1]. Ein fairer Umgang mit der Fragestellung erfordert daher eine Maximierung der Informationsbasis, die nur durch Hinzunahme systematischer Reviews gewährleistet werden kann.

Methodik

Für die Fragestellung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses pharmakotherapeutischer Interventionen wurden aufgrund der verminderten Biasanfälligkeit in erster Linie randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Analyse miteinbezogen. Da bei Evaluationen von Publikationen immer die Gefahr einer selektiven Zitierung bestimmter Studien besteht, wurde einem solchen Selektionsbias durch ein spezifisches Aufsuchen von zahlreichen RCTs integrierende systematische Reviews und Meta-Analysen begegnet. Informationsquellen waren dabei die Cochrane Library in ihrer aktuellen Form (Version 02/2006) und Medline (www.pubmed.org). Im letzteren Falle wurden mittels des „clinical queries“ Filters im Feld „find systematic reviews“ einfache Suchtermini für Beta₂-Agonisten verwandt, um aktuelle diesbezügliche systematische Reviews aufzufinden.

Ergebnisse

Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse der Suche nach den Auswirkungen einer beta₂-agonistischen Inhalationstherapie beim Asthma bronchiale und der COPD, wie sie in den verschiedenen systematischen Reviews berichtet wurden, summarisch angeführt:

Asthma bronchiale

Die beiden Therapieoptionen einer regelmäßigen SABA- oder LABA-Inhalation waren Gegenstand einer Cochrane-Analyse [2]. Die eingeschlossenen 31 RCTs (22× Salmeterol, 9× Formoterol) wiesen meist eine 12-wöchige Interventionsdauer auf. Die SABA-Pharmakotherapie wurde vor allem mit Salbutamol und gelegentlich mit Terbutalin durchgeführt. Fast alle Studien ließen Ko-Interventionen mit meist inhalativen Kortikosteroiden oder Chromoglykat zu. Signifikante Verbesserungen unter LABA waren für folgende Parameter zu verzeichnen: Peakflow, Asthmasymptome und geringerer Verbrauch an SABA für den Fall der Atemlosigkeit. Andererseits unterschied sich das Risiko der Asthmaexazerbationen nicht signifikant. Lediglich drei Studien untersuchten die Lebensqualität der Patienten. Die Ergebnisse deuteten zwar einen positiven Trend für LABA an, aber eine ausgesprochene Heterogenität und eine unklare klinische Relevanz der Befunde schränkten die Aussagekraft ein. Die bronchiale Hyperreaktivität wurde in lediglich drei Studien untersucht, die Ergebnisse zeigten keine signifikanten Differenzen zwischen den beiden Therapiemodalitäten. Mit Ausnahme einer erhöhten Inzidenz an Kopfschmerzen unter LABA wurden keine signifikanten Unterschiede spezifischer unerwünschter Wirkungen festgestellt (13 Studien). Die Autoren forderten insbesondere weitere Studien, die LABA-Effekte ohne gleichzeitige Inhalation von Kortikosteroiden untersuchen sollten.

Die Rolle langwirkender Beta₂-Agonisten wurde in einem weiteren Cochrane-Review untersucht [3]. Insgesamt 85 RCTs wurden eingeschlossen, 60 davon evaluierten Salmeterol und 25 Formoterol. Zahlreiche Studien hatten eine 12–52-wöchige Interventionsdauer, 12 Untersuchungen schlossen Kinder unter 12 Jahren ein. Die meisten Untersuchungen verliefen unter gleichzeitiger Gabe inhalativer Kortikosteroide oder von Chromoglykat. Im Vergleich zu Placebo zeigten sich signifikante Verbesserungen insbesondere hinsichtlich der Asthmaexazerbationen, des Peakflows, der Asthmasymptome, einer verbesserten Lebensqualität (sechs Studien) und eines geringeren SABA-Verbrauchs. Außer der Angabe von Kopfschmerzen unter LABA wurden keine relevanten Unterschiede hinsichtlich unerwünschter Wirkungen beobachtet. Die Autoren kommentierten, dass weitere Untersuchungen bzgl. der Effekte auf die chronische Atemwegsentzündung und die damit assoziierten Umbauvorgänge in den Atemwegen notwendig sind.

Der Effekt einer zusätzlichen LABA-Einnahme bei einer inhalativen Kortikosteroid-Erhaltungstherapie im Sinne einer steroid-sparenden Maßnahme bei Asthmatikern wurde mittels eines Cochrane-Reviews überprüft [4]. Die 10 RCTs, die eine reduzierte Kombinationsbehandlung mit einer fixen inhalativen Steroiddosis verglichen, zeigten keine signifikanten Unterschiede bei

Asthmaexazerbationen, Studienabbrüchen aufgrund verschlechterter Asthmakontrolle oder Atemwegsentzündungen. Signifikante Verbesserungen wurden hinsichtlich der FEV₁ und den Tagen ohne Notwendigkeit einer SABA-Einnahme verzeichnet. Die Autoren schlussfolgerten, dass bei additiver Gabe von LABA, eine Reduktion in der Dosis der gleichzeitigen Einnahme inhalativer Steroide möglich ist und forderten weitere Untersuchungen, vor allem bei Kindern und betreff der Auswirkungen auf die Atemwegsinfektion.

Die Hinzugabe von LABA zu einer inhalativen Kortikosteroidtherapie in der Erhaltungstherapie beim Asthma bronchiale war Gegenstand eines Cochrane-Reviews [5]. Insgesamt 26 RCTs lieferten Informationen über 31 Vergleiche (17×Formoterol, 14×Salmeterol) mit 8 147 Teilnehmern. Die meisten Studien hatten eine Interventionsdauer von vier Monaten oder weniger. Die Hinzugabe von LABA führte zu einer signifikanten Reduktion der Asthmaexazerbationen (RR 0,81 mit 95% CI 0,73 bis 0,90). Weiterhin wurden in signifikanter Art die FEV₁, die Anzahl symptomfreier Tage, der Gebrauch von SABA und die Quote der Studienabbrücher verbessert. Die unerwünschten Wirkungen zeigten keine Gruppendifferenzen bez. der beiden Therapieschemata LABA plus inhalative Steroide versus alleinige Steroidinhalation. Den Autoren erschien damit die zusätzliche LABA-Gabe bei denjenigen Asthmatikern als sinnvoll, die trotz inhalativer Steroideinnahme nach wie vor symptomatisch bleiben und ihre Steroiddosen nicht verändern. Die Autoren forderten Direktvergleiche von Formoterol und Salmeterol, von einer versus zwei Inhalationsvorrichtungen und von flexibler versus fixer Dosierung der Kombinationspartner. Zudem sollten langfristige unerwünschte Wirkungen von LABA untersucht werden.

Die aktuellen britischen Asthma-Leitlinien empfehlen eine additive LABA-Gabe bei Patienten, die unter inhalativen Kortikosteroiden keine adäquate Asthmakontrolle aufweisen [6]. Demzufolge widmete sich eine Meta-Analyse dem Dilemma, ab welcher inhalativer Steroiddosis eventuell LABA zusätzlich anstatt einer Kortikosteroid-Dosiserhöhung eingesetzt werden sollten [7]. Da die Dosis-Wirkungskurve der inhalativen Kortikoide relativ flach verläuft [8], war es wichtig, die Steroiddosen auf 200 mg Fluticason (äquivalent) zu standardisieren und eine Salmeterol-Kombinationstherapie mit einer mindestens Verdoppelung der Steroiddosis zu vergleichen.

Zwölf RCTs mit insgesamt 4576 Patienten und einer maximalen Studiendauer von 26 Wochen wurden eingeschlossen. Der Hauptergebnisparameter Studienabbruch aufgrund des Asthma bronchiale und Asthmaexazerbation zeigte einen signifikanten Vorteil von Salmeterol gegenüber der alleinigen inhalativen Steroid-Dosiserhöhung (OR 1,58 mit 95% CI 1,12 bis 2,24). Spezifische Daten der unerwünschten Wirkungen der jeweiligen Pharmakotherapien waren der Publikation nicht zu entnehmen.

Verschiedene Leitlinien empfehlen die Hinzugabe von LABA lediglich bei denjenigen Asthmatikern, die inadäquat mit inhalativen Steroiden therapiert sind. Ein Cochrane-Review [9] verglich die Effektivität der Initiierung einer antiinflammatorischen Therapie als Primärtherapie mittels der Kombination inhalativer Kortikosteroide und LABA mit der alleinigen Inhalation von Kor-

tikosteroiden bei Erwachsenen, die bisher keine Steroide eingenommen hatten.

Insgesamt 18 RCTs erfüllten die Einschlusskriterien, wovon neun Studien (2×Formoterol, 7×Salmeterol) mit insgesamt 1061 Erwachsenen und maximal einjähriger Interventionsdauer ausreichend Datenmaterial für die weiteren Analysen boten. Die Kombinationstherapie bedingte keine signifikante Verringerung der Asthmaexazerbationen oder der Notwendigkeit, SABA zur Kupierung der Atemnot einzunehmen. Signifikante Vorteile der Kombinationstherapie ergaben sich bzgl. der FEV₁ und der symptomfreien Tage. Hinsichtlich unerwünschter Wirkungen und dem Ausscheiden aus der Studie gab es keine relevanten Unterschiede. Den Studien waren keine adäquaten Angaben zur Compliance zu entnehmen. Die Autoren schlussfolgerten, dass derzeit keine ausreichende Datenlage für eine primäre Kombinationstherapie im Vergleich zur alleinigen inhalativen Steroidtherapie bei persistierendem Asthma bestehe. Zukünftige Studien sollten die zusätzliche beta₂-agonistische Therapie bei mildem bis ausgeprägtem Asthma und niedrigen bis mittleren inhalativen Steroiddosen sowie insbesondere bei Kindern untersuchen.

Die Kombination von LABA mit inhalativen Kortikosteroiden im Vergleich zu einer Höherdosierung inhalativer Steroide wurde mittels eines Cochrane-Reviews untersucht [10]. Primärer Ergebnisparameter waren akute Exazerbationen. Insgesamt 30 Studien mit 9509 Teilnehmern testeten 22×Salmeterol und 8×Formoterol mit im Mittel 400 mg Beclomethason im Vergleich zu einer mittleren Höherdosierung von 800–1000 mg Beclomethason pro Tag. Die meisten Studien wiesen eine Dauer von ≤24 Wochen auf. Die Exazerbationsraten unterschieden sich nicht signifikant. Die Kombinationstherapie führte zu einer verbesserten FEV₁, zu mehr symptomfreien Tagen und zu weniger SABA-Verbrauch über Tage. Studienabbrüche aufgrund schlechter Asthmakontrolle wurden unter der Kombinationstherapie seltener beobachtet, die Tremorraten unter LABA war um das Dreifache erhöht. Zahlreiche Studien dokumentierten weder Parameter der bronchialen Inflammation noch typische Nebenwirkungen einer längerfristigen inhalativen Kortikosteroidtherapie. Die Autoren bemängelten insbesondere das Fehlen langfristiger Untersuchungen über mehr als ein Jahr, die minimale Datenbasis betreff Kinder und Adoleszenten, das Nicht-Erfassen von Inflammationsparametern sowie Sicherheitsaspekten beider untersuchter Therapieschemata.

COPD

Eine regelmäßige Behandlung mit SABA und deren Nutzen-Risiko-Verhältnis wurden in einem Cochrane-Review untersucht [11]. Dreizehn RCTs mit mindestens einwöchiger Interventionsdauer wurden eingeschlossen, die meisten untersuchten eine Salbutamol-Inhalation. Folgende Parameter verbesserten sich in signifikanter Art unter einer kontinuierlichen SABA-Inhalation: FEV₁, Peakflow, täglicher Atemlosigkeits-Score und Studienabbrücher-Quote. Die Patienten bevorzugten eindeutig SABA gegenüber Plazebo. Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden nicht berichtet. Die Autoren forderten langfristige Studien insbesondere hinsichtlich eventueller Nebenwirkungen dieser Therapie sowie der Modifikation des Krankheitsverlaufes.

Die Effektivität von LABA im Vergleich zu Placebo bei COPD-Patienten mit eingeschränkter Reversibilität nach SABA-Inhalation wurde mittels eines Cochrane-Reviews analysiert [12]. Acht RCTs (alle Salmeterol) mit maximal 16-wöchiger Studiendauer konnten eingeschlossen werden. Konsistente Vorteile z. B. bzgl. der FEV₁, der Symptomatik wie Atemlosigkeit oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnten nicht nachgewiesen werden. Die Autoren empfahlen, lediglich solchen COPD-Patienten, die eindeutig eine klinische Verbesserung unter LABA aufweisen, LABA zu verschreiben.

Die Kombination LABA mit Kortikosteroiden in einer einzigen Inhalationsapparatur wurde mit der Hoffnung auf Complianceverbesserungen und damit eine bessere Effektivität dieser Therapie begründet. Ein Cochrane-Review untersuchte diese Fragestellung und schloss sechs RCTs mit 4118 Patienten ein [13]. Keine Studie verglich die beiden Einzelkomponenten in getrennter Form mit einer fixen Kombinationsinhalation. Fluticason/Salmeterol zeigte keine statistisch signifikanten Exazerbationsreduktionen im Vergleich zu den singulären Gaben der Einzelkomponenten. Budesonid/Formoterol führte im Vergleich zu Budesonid zu ähnlichen Ergebnissen, senkte aber im Vergleich zur alleinigen Formoterolgabe signifikant die Exazerbationsraten (RR 0,78 mit einem 95% CI von 0,68 bis 0,84). Die optimale Dosis der zu inhalierenden Kortikosteroide konnte hier nicht ermittelt werden. Die Autoren forderten Direktvergleiche der beiden Kombinationspräparate sowie Untersuchungen der Kortikosteroid-Effektivität unter Nikotinkonsum.

Ein weiterer Cochrane-Review evaluierte die inhalative Gabe von vor allem Ipratropiumbromid im Vergleich zu SABA oder Placebo bei akuten COPD-Exazerbationen [14]. In den vier analysierten RCTs wurden keine signifikanten Differenzen gefunden. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Rolle anticholinergischer inhalativer Substanzen in der Akuttherapie der COPD unklar ist.

Die Nutzen-Risiko-Relation einer mindestens vierwöchigen Inhalation mit ausschließlich Ipratropiumbromid oder in Kombination mit SABA versus alleiniger SABA-Einnahme wurde in einem Cochrane-Review untersucht [15]. Dabei wurden 11 RCTs mit insgesamt 3912 Patienten evaluiert. Keine klinisch relevanten Differenzen konnten bezüglich der Lungenfunktion ermittelt werden, die Lebensqualität und die Notwendigkeit oraler Steroideinnahmen waren tendenziell unter Ipratropiumbromid im Vergleich zu SABA verbessert (Letzteres auch bei der Kombinationstherapie). Die Autoren favorisierten nicht generell eine Ersttherapie mit Ipratropiumbromid gegenüber SABA. Insbesondere Exazerbationsraten sollten in zukünftigen längerfristigen Studien untersucht werden.

Da Patienten mit COPD ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko haben, wurde in einer Übersichtsarbeit die potenzielle kardiovaskuläre Toxizität (z. B. Tachyarrhythmie aufgrund beta-adrenerger Stimulation) von Salmeterol zusammengefasst [16]. In der Analyse von sieben RCTs erhielten 1410 Patienten maximal 52 Wochen 2 × 50 µg Salmeterol pro Tag. Die Arbeit zeigte keine signifikanten Differenzen kardiovaskulärer unerwünschter Ereignisse im Vergleich zu Placebo. Die Autoren merkten an, dass eine Extrapolation auf Zeiträume jenseits ein Jahr kontinuierlicher Salmeterol-Behandlung nicht möglich sei.

Diskussion

Mehr als 250 RCTs untersuchten verschiedene Effektivitätsaspekte und mögliche Risiken einer beta₂-agonistischen Therapie beim Asthma bronchiale und der COPD. Einen vergleichenden Überblick vermittelt Tab. 1. Zusammenfassend zeigten sich zwar klinische Vorteile gegenüber Placebo, aber insbesondere der Direktvergleich mit inhalativen Kortikosteroiden konnte beispielsweise bezüglich der Exazerbationsraten für die alleinige Gabe beta₂-agonistischer Substanzen keine relevanten Vorteile nachweisen. Eine Kombinationstherapie aus insbesondere LABA und inhalativen Steroiden erbrachte beim Asthma bronchiale und partiell bei der COPD eine Verbesserung der Atemnotexazerbationen. Insgesamt fiel eine selbst bei einer derartigen RCT-Anzahl relativ unvollständige Datenlage der Sicherheitsaspekte auf, begleitet durch das Fehlen entsprechender Langzeituntersuchungen.

Aufgrund verschiedener Befunde wie z. B. paradoxer Bronchospasmen nach Salmeterol initiierte allerdings der Produzent GlaxoSmithKline eine randomisierte, doppel-blinde und placebo-kontrollierte multizentrische Studie bei mehr als 12-jährigen Asthmatikern, die über 28 Wochen 2 × 42 µg Salmeterol inhalieren sollten [17]. Nach Rekrutierung von 26355 von 60000 geplanten Teilnehmern wurde die Studie vom Sponsor wegen Rekrutierungsschwierigkeiten und präliminären Ergebnissen in der Subgruppe schwarzer Amerikaner abgebrochen. Art und Umstände der Studiendurchführung sowie der Ergebnis-Berichterstattung wurden kritisiert [18]. Da der Abbruch nicht aufgrund der vorab getroffenen Kriterien der Interimsanalysen erfolgte, sind alle folgenden Befunde als hypothesengenerierend zu interpretieren: Der primäre Kombinations-Ergebnisparameter „respiratorisch-assoziierte Todesfälle oder lebensbedrohliche Ereignisse“ (Intubation, Beatmung) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen Salmeterol und Placebo. Signifikante Erhöhungen unter Salmeterol wurden in der Gesamtpopulation für die sekundären Parameter respiratorisch- und asthma-assoziierte Todesfälle sowie den kombinierten Endpunkt „asthma-assoziierte Todesfälle oder lebensbedrohliche Ereignisse“ festgestellt. In der Untergruppe der schwarzen Amerikaner war unter anderem auch der primäre Endpunkt signifikant nach Salmeterol-Inhalation erhöht. Eine detaillierte kritische Evaluation dieser Studie würde den Rahmen der vorliegenden Arbeit sprengen, es muss jedoch festgehalten werden, dass der nicht-protokollgemäße Abbruch der Studie mehr zur Verwirrung denn zur Klärung einer eventuellen Gefährdung durch eine kontinuierliche Salmeterol-Inhalation beigetragen hat. Von methodischer Seite lassen sich aus diesen Ergebnissen keine direkten Handlungsanleitungen ableiten, die Autoren vermieden in ihren Schlussfolgerungen explizit entsprechende Hilfestellungen.

Wie sind diese unterschiedlichen Befunde in die Praxis zu integrieren? Aus Sicht des Autors und eingedenk der limitierten Aussagekraft der meisten Untersuchungen leiten sich folgende Überlegungen bez. der beta₂-agonistischen Therapie ab:

Im Falle des Asthma bronchiale kann bis auf weiteres in der Erhaltungstherapie – abgesehen von ganz leichten Schweregraden – nicht auf eine antiinflammatorische Inhalation mit

Tab. 1 Überblick wichtiger Interventionen und derer Effekte bei Asthma bronchiale und COPD

| Erkrankung | Intervention | Anzahl RCTs | hauptsächliche signifikante, klinisch-praktische Ergebnisse |
|------------|--|-------------|--|
| Asthma | SABA vs. LABA [2] | 31 | keine Unterschiede bei Exazerbationen |
| | LABA vs. Plazebo [3] | 85 | verringerte Exazerbationen, verbesserte Lebensqualität |
| | LABA als steroideinsparende Maßnahme für inhalative Steroide [4] | 10 | keine Unterschiede bei Exazerbationen, keine Unterschiede bei Atemwegsentzündung |
| | LABA + inhalative Steroide vs. Fixdosis inhalativer Steroide [5] | 26 | verringerte Exazerbationen |
| | LABA + inhalative Steroide vs. Dosiserhöhung inhalativer Steroide [7] | 12 | verringerte Exazerbationen |
| | LABA + inhalative Steroide vs. inhalative Steroide bei steroidnaiven Patienten [9] | 18 | keine Unterschiede bei Exazerbationen |
| | LABA + inhalative Steroide vs. höher dosierte inhalative Steroide [10] | 30 | keine Unterschiede bei Exazerbationen |
| COPD | SABA vs. Plazebo [11] | 13 | Verbesserungen bei Atemlosigkeit, Patienten präferierten SABA |
| | LABA vs. Plazebo bei eingeschränkter Reversibilität nach SABA [12] | 8 | keine konsistenten Differenzen |
| | LABA + inhalative Steroide kombinierte vs. Einzelgabe [13] | 6 | keine Unterschiede bei Exazerbationen unter Fluticason/Salmeterol, aber Verbesserungen unter Budesonid/Formoterol vs. Formoterol |
| | SABA vs. Ipratropiumbromid vs. Plazebo bei akuten Exazerbationen [14] | 4 | keine Unterschiede bei Exazerbationen |
| | SABA vs. Ipratropiumbromid vs. SABA + Ipratropiumbromid [15] | 11 | keine Daten bezüglich Exazerbationsraten |
| | LABA (Salmeterol) vs. Plazebo [16] | 7 | keine Unterschiede bei kardiovaskulären unerwünschten Ereignissen |

LABA = langwirksame Beta₂-Agonisten; SABA = kurzwirksame Beta₂-Agonisten; RCTs = randomisierte kontrollierte Studien

Kortikosteroiden und eine bedarfsweise Einnahme kurzwirksamer Beta₂-Agonisten verzichtet werden. Sollte darunter die Asthmakontrolle schlechter werden (ablesbar z. B. an einem steigenden Beta₂-Agonistenverbrauch, starken diurnalen Peakflow-Schwankungen, zunehmenden Atemnots-Exazerbationen), empfiehlt sich die Hinzunahme langwirksamer Beta₂-Agonisten, die bei verbesserter Symptomkonstanz nach Wochen versuchsweise auch wieder abgesetzt oder zumindest reduziert werden können (z. B. alleinige Einnahme vor dem Schlafengehen).

Schwieriger gestalten sich Empfehlungen im Falle einer COPD. Hier sollte zunächst jeder Patient im Umgang mit kurzwirksamen Beta₂-Agonisten geschult werden, damit im akuten Atemnotsfall adäquat reagiert werden kann (gilt auch für das relativ schnell wirkende Formoterol). Die weitere Therapie hängt erheblich vom individuellen Fall ab. Aufgrund nachgewiesener reduzierter Exazerbationsraten kann der therapeutische Versuch einer kombinierten Budesonid/Formoterol-Behandlung unternommen und hinsichtlich der Effektivität dokumentiert werden.

Der Stellenwert einer systemischen Steroidtherapie, der eventuellen kontinuierlichen inhalativen Kortikoideinnahme oder zukünftiger langwirksamer Anticholinergika wird derzeit intensiv bearbeitet, und der therapeutische Einsatz kann momentan nur nach Einzelfall erfolgen.

Unabhängig von pharmakotherapeutischen Bemühungen muss der Patient für ein therapeutisches Bündnis gewonnen und im Falle des Asthma bronchiale auch einer evaluierten Edukation zugeführt werden. Ansonsten drohen alle Behand-

lungsansätze bei nicht aufgeklärten Patienten zu scheitern, da z. B. erhebliche emotionale Unsicherheiten gegenüber Kortison bestehen und systemische mit topischen Einnahmen oft gleichgesetzt werden.

Schlussfolgernd muss konstantiert werden, dass die Nutzen-Risiko-Relation einer beta₂-agonistischen Therapie beim Asthma bronchiale und der COPD weiterer Untersuchungen bedarf, wobei relevante Endpunkte eventuell vollkommen neu konzipiert werden müssen [19]. Da Sicherheitsfragen einer millionenfachen Anwendung aber nicht rein methodisch beantwortet werden können, ist nach wie vor eine erhöhte Vigilanz allen langfristigen pharmakotherapeutischen Maßnahmen beim Asthma bronchiale und der COPD gegenüber angebracht. Es ist zu erwarten, dass Untersuchungen der Versorgungsforschung dringend notwendig, neue Impulse liefern werden.

Interessenkonflikt: keine.

Literatur

- 1 Richter B. Analyse des Transfers wissenschaftlicher Erkenntnisse auf Leitlinien – eine klinisch-epidemiologische Untersuchung am Beispiel der inhalativen β_2 -agonistischen Therapie des Asthma bronchiale. Habilitation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2004; <http://www.ub.uni-duesseldorf.de/home/etexte/diss/file?dissid=1273> (letzter Zugriff am 8.5.2006)
- 2 Walters EH, Walters JAE, Gibson PW. Regular treatment with long acting beta agonists versus daily regular treatment with short acting beta agonists in adults and children with stable asthma. Cochrane Database Syst Rev 2002
- 3 Walters EH, Walters JAE, Gibson MDP. Long-acting beta₂-agonists for stable chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2003

- ⁴ Gibson PG, Powell H, Ducharme F. Long-acting beta₂-agonists as an inhaled corticosteroid-sparing agent for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005
- ⁵ Ni Chroinin M, Greenstone IR, Danish A, et al. Long-acting beta₂-agonists versus placebo in addition to inhaled corticosteroids in children and adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005
- ⁶ British Thoracic Society/Scottish Guidelines Intercollegiate Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2003; 58 (Suppl): i1 – i94
- ⁷ Masoli M, Weatherall M, Holt S, et al. Moderate dose inhaled corticosteroids plus salmeterol versus higher doses of inhaled corticosteroids in symptomatic asthma. *Thorax* 2005; 60: 730 – 734
- ⁸ Masoli M, Holt S, Weatherall M, et al. Dose-response relationship of inhaled budesonide in adult asthma: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2004; 23: 1 – 7
- ⁹ Ni CM, Greenstone IR, Ducharme FM. Addition of inhaled long-acting beta₂-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naïve adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004
- ¹⁰ Greenstone IR, Ni Chroinin MN, Masse V, et al. Combination of inhaled long-acting beta₂-agonists and inhaled steroids versus higher dose of inhaled steroids in children and adults with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005
- ¹¹ Sestini P, Renzoni E, Robinson S, et al. Short-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002
- ¹² Appleton S, Poole P, Smith B, et al. Long-acting beta₂-agonists for chronic obstructive pulmonary disease patients with poorly reversible airflow limitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2001
- ¹³ Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. Combined corticosteroid and longacting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004
- ¹⁴ McCrory DC, Brown CD. Anticholinergic bronchodilators versus beta₂-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003
- ¹⁵ Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus short acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006
- ¹⁶ Ferguson GT, Funck-Brentano C, Fischer T, et al. Cardiovascular Safety of Salmeterol in COPD. *Chest* 2003; 123: 1817 – 1824
- ¹⁷ Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial. A comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006; 129: 15 – 26
- ¹⁸ Lurie P, Wolfe SM. Misleading data analyses in salmeterol (SMART) study. *Lancet* 2005; 366: 1261 – 1262
- ¹⁹ Zhang J, Yu C, Holgate S, et al. Variability and lack of predictive ability of asthma end-points in clinical trials. *Eur Respir J* 2002; 20: 1102 – 1109

Zur Person



PD Dr. med. Bernd Richter, wurde am 16. Februar 1955 geboren und ist verheiratet, kein Kind. Zunächst leitete er eine humanpharmakologische Abteilung eines internationalen Pharmakonzerns, in dem Arzneimittel zum ersten Male beim Menschen getestet wurden. Im Anschluss entwickelte er in der Klinik für Stoffwechselkrankheiten und Ernährung strukturierte Schulungs- und Therapieprogramme vor allem für Asthmatiker und war dort als Oberarzt und Klinischer Pharmakologie tätig.

Seine Habilitation erfolgte 2004 im Gebiet der Klinischen Epidemiologie. Momentan leitet er die Cochrane-Gruppe „metabolische und endokrinologische Erkrankungen“ an der Abteilung für Allgemeinmedizin.