

Erhöhen langwirkende Beta-2-Agonisten die Mortalität und Hospitalisationsrate bei Asthmatikern/-innen?

Albrecht Breitenbücher, Reto Krapf

Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Bruderholz

Beta-2-Mimetika sind die Bronchodilatoren der Wahl zur Behandlung des Asthma bronchiale. Aufgrund von Hinweisen darauf, dass die Verwendung von Beta-2-Mimetika über einen längeren Zeitraum die Mortalität erhöhen und die Asthmakontrolle verschlechtern könnte, stellt sich die Frage, ob diese Medikamente als Dauertherapie oder nur bei Bedarf (kurzwirkend) eingesetzt werden sollen.

Berichte über Nebenwirkungen der Betaagonisten sind nicht neu. Gehäufte Todesfälle traten in den 1960er Jahren durch die Verwendung des nichtselektiven Betaagonisten Isoprenalin auf. Eine zweite «Mortalitätsepidemie» ereignete sich in den 70er und 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts in Neuseeland mit dem kurzwirkenden Beta-2-Agonisten Fenoterol, der mehr kardiale Nebenwirkungen und eine schwerere Hypokaliämie verursacht als die übrigen Beta-2-Agonisten. Diese Entwicklung wurde in anderen Ländern aber nicht zur Kenntnis genommen, was wahrscheinlich auf die gleichzeitige Verwendung von inhalativen Kortikosteroiden zurückzuführen war. Man ist heute der Meinung, dass *kurzwirkende* Beta-2-Agonisten nicht mit einer Destabilisierung oder einer Zunahme der Mortalität assoziiert sind, sofern sie zusammen mit inhalativen Kortikosteroiden verabreicht werden.

Langwirkende Beta-2-Agonisten wurden vor ungefähr 15 Jahren eingeführt. Die Food and Drug Administration (FDA) veranlasste den Hersteller von Salmeterol, eine randomisierte kontrollierte Phase-IV-Studie durchzuführen, in die 60 000 Asthmapatienten/-innen eingeschlossen und während 28 Wochen mit Salmeterol oder Plazebo hätten behandelt werden sollen: die sogenannte SMART-Studie [1]. Nach einer Zwischenauswertung unter Einschluss von über 26 000 Patienten/-innen wurde die Studie vorzeitig abgebrochen, nachdem in der Salmeterolgruppe eine um das Vierfache erhöhte Rate von asthmaassoziierten Todesfällen festgestellt worden war. Das Todesrisiko war allerdings absolut gesehen gering, handelte es sich doch um lediglich zwei Asthma-Todesfälle pro 1000 Patientenjahre in der Salmeterolgruppe. Eine Subgruppenanalyse ergab, dass das Risiko für Afroamerikaner/innen grösser war. Im August 2003 verordnete die FDA, dass in den Fachinformationen aller Salmeterol enthaltenden Produkte an prominenter Stelle ein spezieller Warnhinweis anzubringen sei.

Das Risiko für schwere Asthmaexazerbationen und -todesfälle unter langwirkenden Beta-2-Agonisten wurde auch in einer kürzlich publizierten Metaanalyse untersucht, wobei alle randomisierten plazebokontrollierten Studien von mindestens drei Monaten Dauer bis Ende 2005 eingeschlossen wurden [2]. Die gepoolten Resultate dieser 19 Studien mit über 33 000 Patienten/-innen (inkl. den SMART-Studienpatienten/-innen) ergaben im Zusammenhang mit langwirkenden Beta-2-Agonisten (sowohl für Salmeterol als auch für Formoterol) ein erhöhtes Risiko für Exazerbationen, die einen Spitalaufenthalt erforderlich machten oder gar lebensbedrohlich waren. Die absolute Erhöhung der Hospitalisationen war gering (+0,7% pro sechs Monate, d.h. +1,4 auf 100 Patienten/-innen im Jahr), ebenso die der asthmaassoziierten Todesfälle (+0,07%, d.h. +1,4 auf 1000 Patienten/-innen im Jahr). Obwohl ungefähr 50 Prozent der Patientinnen und Patienten auch mit inhalativen Steroiden behandelt wurden, konnte eine zusätzliche inhalative Kortikosteroidtherapie eine Zunahme der Hospitalisationen offenbar nicht verhindern. Allerdings widerspricht diesem Ergebnis eine ebenfalls kürzlich erschienene Metaanalyse zu 18 Studien [3]. Als Ursache für die allenfalls verminderte Asthmakontrolle wird dabei ein negativer Feedback-Mechanismus des betaadrenergen Systems vermutet. Durch die ständige Stimulation kann es zu einer Entkoppelung und Internalisierung des Rezeptors («desensitization») kommen, gefolgt von einer Abnahme der Rezeptordichte an der Zellmembran («downregulation»).

Diesen Befunden steht jedoch die Tatsache gegenüber, dass in den meisten westlichen Ländern, so auch in der Schweiz, die Mortalitätszahlen seit Jahren relativ tief und rückläufig sind. Dies wird vor allem der Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden bzw. deren Kombination mit langwirkenden Beta-2-Agonisten zugeschrieben. In mehreren Studien konnte zudem gezeigt werden, dass die Kombination von inhalativen Kortikosteroiden und langwirkenden Beta-2-Agonisten bei gleichbleibender Asthmakontrolle eine Halbierung der Kortikosteroiddosis erlaubte.

Zusammenfassend scheinen langwirkende Beta-2-Agonisten vorwiegend in einer Subgruppe von Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Risiko für schwere Exazerbationen und Tod durch Asthma assoziiert zu sein. Nur etwa die Hälfte aller untersuchten Patientinnen und Pa-

tienten wurde mit inhalativen Kortikosteroiden behandelt, wobei Hinweise darauf vorliegen, dass die gleichzeitige Therapie mit solchen inhalativen Kortikosteroiden das Risiko der langwirkenden Beta-2-Agonisten zumindest reduziert.

Von einer Monotherapie mit langwirkenden Beta-2-Agonisten wird deshalb ausdrücklich abgeraten [4]. Als Ausnahme gilt eine Therapie mit *kurzwirkenden* Beta-2-Agonisten bei sehr leichtem Asthma mit seltenen Beschwerden. Leichtes

Asthma wird sonst mit einer Monotherapie mit inhalativen Kortikosteroiden und, bei Bedarf, mit kurzwirkenden Beta-2-Agonisten behandelt. Bei mittelschweren Formen bewährt sich weiterhin die Kombination von inhalativen Kortikosteroiden und langwirkenden Beta-2-Agonisten. Hier überwiegt wohl der Nutzen die allfälligen Nebenwirkungen, indem die Compliance verbessert und die Dosis der inhalativen Kortikosteroide gesenkt werden können.

Literatur

- 1 Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM; and the SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129:15–26.
- 2 Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med.* 2006;144:904–12.

- 3 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-naive adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; CD005307.
- 4 GINA, Global Initiative for Asthma, update 2006, <http://www.ginasthma.org>

Korrespondenz:

Dr. med. Albrecht Breitenbücher
Leitender Arzt Pneumologie
Kantonsspital Bruderholz
CH-4101 Bruderholz
albrecht.breitenbuecher@ksbh.ch