

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 Spitaleinweisungen 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<sup>®</sup>) verdichten sich Hinweise aus grossen randomisierten Studien auf eine geringe, aber signifikante Erhöhung der respiratorischen Todesfälle unter Salmeterol<sup>1</sup> und schwerwiegender Asthmaexazerbationen unter Formoterol (Foradil<sup>®</sup>, Oxis<sup>®</sup>).<sup>2</sup> Es gab in den letzten vierzig Jahren verschiedene Kontroversen, ob *kurzwirkende* Betamimetika zu vermehrten Asthmadesfällen führen können. Diese begannen 1968, als es nach inhalativem Gebrauch des nicht-selektiven Betamimetikums Isoprenalin zu einer Häufung von Todesfällen kam.<sup>3</sup>

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.»<sup>4</sup>

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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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.<sup>5</sup> 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.<sup>5</sup>

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-