

Arzneimittel im Blickpunkt

Nr. 31/2010

Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns

Stand: 15. Juni 2010

Verordnungsberatung@kvb.de
www.kvb.de/Praxis/Verordnungen



Foto: iStockphoto.com

Asthma - Paradoxon LABA: Eine etablierte Wirkstoffgruppe auf dem Prüfstand

Man sollte kaum meinen, dass Medikamente, die seit 15 Jahren einer der wesentlichen Bestandteile der medikamentösen Therapie einer Volkskrankheit darstellen, genauso lange unter dem Verdacht stehen, die Sterblichkeit zu erhöhen.

Anlass dieser Ausgabe unseres „Arzneimittel im Blickpunkt“ ist eine aktuelle Entscheidung der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA vom 18.02.2010¹, die Warnhinweise für langwirksame β_2 -Sympathomimetika (**LABA**, **L**ong-**A**cting **B**etasymphathomimetic **A**gonist) zu verschärfen, nachdem eine Metaanalyse im Anschluss an die SMART Studie von 2006² die Verdachtsmomente gegen diese Wirkstoffgruppe erhärtet hat. In der inhalativen Asthma-Therapie in Deutschland verfügbar sind die Wirkstoffe Salmeterol - z. B. in Serevent[®]/Viani[®]/Athmadisc[®]- und Formoterol - z. B. in Foradil[®]/Symbicort[®]/Foster[®]/Inuvair[®].

Vor dem Hintergrund der dargestellten Studienlage mag es erstaunen, dass der unkritische Einsatz von langwirksamen β_2 -Sympathomimetika tagtäglich zu beobachten ist. Warum ist noch nicht der Ruf nach einem Entzug der Zulassung für die Asthmatherapie vernommen worden?

Bei der Abstimmung der FDA waren die Epidemiologen überwiegend für einen solchen Schritt, die Pneumologen dagegen.⁸ Natürlich sind die Fachärzte auch tagtäglich mit dem Leiden des Patienten konfrontiert. LABA verbessern die Asthmakontrolle nachweislich.³ Der Patient fühlt sich besser, kann sein Leben freier gestalten. Solche wichtigen Beobachtungen prägen den Entscheidungsträger. Nichtsdestotrotz sollte die Sicherheit des Patienten nie vernachlässigt werden.

Unser Beitrag soll zur erforderlichen Risikokommunikation gegenüber Arzt und Patient beitragen. Eine entsprechende Aufnahme von Warnhinweisen in die angekündigte Aktualisierung der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma⁴ wäre begrüßenswert.

Im Folgenden lesen sie eine chronologische Zusammenfassung der entscheidenden Studien, die zu der aktuellen Sicherheitsmaßnahme der FDA geführt haben.

Hilfe erhalten Sie auch von unserem **Service-Telefon Verordnung unter 0 18 05 / 90 92 90 – 30***
*0,14 € pro Minute für Anrufe aus dem deutschen Festnetz, aus Mobilfunknetzen maximal 0,42 € pro Minute

SNS Studie⁵

1993 erschienen die Ergebnisse der randomisierten, doppel-blinden Sicherheitsstudie **Serevent Nationwide Surveillance Study** noch vor der Zulassung des Wirkstoffs Salmeterol in den USA und in Deutschland. Sie verglich das langwirksame β_2 -Sympathomimetikum Salmeterol (2 mal 50 μg täglich) mit dem kurzwirksamen β_2 -Sympathomimetikum Salbutamol (4 mal 200 μg täglich) mit oder ohne Begleitmedikation. Primärer Endpunkt war ein zusammengesetzter Endpunkt aus allen schwerwiegenden Ereignissen und Studienabbrüchen jeder Ursache. Dieser war nicht signifikant unterschiedlich. Einzig signifikant unterschiedlich war die Untergruppe der Anzahl der Studienabbrüche aufgrund einer Verschlechterung des Asthmas (2,91% Salmeterol versus 3,79% Salbutamol, $p = 0,0002$). Demgegenüber fanden sich unter Salmeterol nach 16 Wochen 0,07% (12 von 16.787) asthmabedingte Todesfälle gegenüber 0,02% (2 von 8.393) unter Salbutamol ($p = 0,105$).

Diskussion:

Für die Erfassung von schwerwiegenden Ereignissen und Todesfällen ist heute die statistische Berechnung von so genannten „Gefährungsverhältnissen“ (hazard ratio) unter Zuhilfenahme von Kaplan-Meier Kurven und log rank Tests üblich. Hierbei werden Patienten, die aus der Beobachtung verloren gegangen sind, zensiert. Unter Zensierung versteht man die Anpassung der beobachteten Grundgesamtheit ohne Zählung eines Ereignisses. Anders als bei einer perprotocol Auswertung wird hier jedoch der Patient bis zum Zeitpunkt seiner Zensierung in die Auswertung mit eingeschlossen. Auch die gestorbenen Patienten fließen nicht mehr in die Grundgesamtheit mit ein, nachdem sie gezählt wurden. Man spricht davon, dass zensierte und gestorbene Patienten sich „nicht mehr unter Risiko“ befinden. In der SNS Studie wurde jedoch das intention-to-treat Verfahren gewählt, bei dem aus der Beobachtung verloren gegangene Patienten bis zur Schließung der Studie in die Auswertung mit einfließen. Dieser in vielen anderen Studienkonstellationen geltende Goldstandard führte hier zu einer Unterschätzung des Gefährdungspotentials durch das Arzneimittel.

SMART Studie²

Aufgrund vermehrter Meldungen von Asthma-Exazerbationen und Todesfällen verlangte die FDA von dem Hersteller von Salmeterol bei dessen Zulassung 1994 die Durchführung einer Sicherheitsstudie, welche dann als „Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial“ (SMART) bekannt wurde. 26.355 Asthmatiker bekamen randomisiert, doppel-blind und multizentrisch 28 Wochen lang zusätzlich zu ihrer regulären medikamentösen Therapie entweder Salmeterol (2 mal 42 μg täglich) oder Placebo. Diese Dosierung ist mit der bei uns gebräuchlichen Dosierung (2 mal 50 μg täglich) vergleichbar.⁶ Primärer Endpunkt der Studie war ein kombinierter Endpunkt aus respiratorisch bedingten Todesfällen und respiratorisch bedingten lebensbedrohlichen Ereignissen, welche definiert waren als Ereignisse, die eine Intubation und Beatmung erforderten. Separate sekundäre Endpunkte waren u. a. respiratorisch bedingte Todesfälle bzw. asthmatisch bedingte Todesfälle jeweils für sich allein betrachtet. Auch sekundär miterfasst wurden Todesfälle und lebensbedrohliche Ereignisse, die durch die Erkrankung Asthma bedingt waren. Diese stellten eine Untergruppe der respiratorisch bedingten Ereignisse dar. Beispielsweise wurde ein Todesfall aufgrund einer infektiösen Pneumonie als respiratorisch und nicht asthmatisch bedingt gewertet. Im Hinblick auf den primären Endpunkt ergab sich zwar kein statistisch signifikanter Unterschied. Jedoch fanden sich in den genannten sekundären Endpunkten statistisch signifikante Unterschiede immer zu Ungunsten des β_2 -Sympathomimetikums Salmeterol (Ergebnisse zusammengefasst in Tabelle 1). Nach einer Zwischenanalyse wurde die Studie vorzeitig geschlossen, da die zuvor definierten Sicherheitskriterien erfüllt waren. Für den Primären Endpunkt lag diese Grenze bei einem relativen Risiko von 1,4, für den sekundären Endpunkt asthmatisch bedingter Todesfälle bei 3,0 (99% Konfidenzintervall).

Die Ergebnisse von SMART führten dazu, dass die FDA für alle Arzneimittel, die Salmeterol enthielten, eine sog. „black box warning“ verlangte, worin darauf hingewiesen wurde, dass in einer Studie sich eine signifikante Erhöhung der Asthma-Sterbefälle unter dem Wirkstoff gezeigt hatte.

Tabelle 1: Ergebnisse der SMART Studie (Auszug)

Sicherheitsendpunkte		RR	95% CI
1° Endpunkt	Respiratorisch bedingte Todesfälle und lebensbedrohliche Ereignisse	1,40	0,91-2,14
2° Endpunkt	Asthma-bedingte Todesfälle und lebensbedrohliche Ereignisse	1,71	1,01-2,89
	Todesfälle, respiratorisch	2,16	1,06-4,41
	Todesfälle, asthmatisch	4,37	1,25-15,34

Tabelle 1: 1° bzw. 2° primär bzw. sekundär; RR: Relatives Risiko; CI: Konfidenzintervall

Diskussion:

Eines der Hauptargumente, das nach wie vor im Zusammenhang mit der SMART Studie ins Feld geführt wird, ist die Vermutung, dass vorwiegend afro-Amerikaner durch LABAs gefährdet würden. Daneben geht man ganz überwiegend davon aus, dass eine Begleitmedikation aus inhalativen Kortikosteroiden (ICS, Inhalative Cortico-Steroide) das Gefährdungspotential der LABAs ausgleicht. Beide Vermutungen gehen auf post-hoc Auswertungen der SMART Studie zurück, die für die entsprechenden Subpopulationen besonders viele Ereignisse gezählt haben. Eine nachträgliche Analyse kann streng statistisch betrachtet aber keinen beweisenden Charakter haben und ist nur als Hypothese für eine neue Studie geeignet. Kürzlich erschien eine Metaanalyse, die insbesondere auch für die Kombination mit ICS gegenüber ICS ohne LABA zu einer signifikanten Risikoerhöhung für asthmatisch bedingte Intubationen und/oder Todesfälle kam.⁷ Man berechnete, dass eine zusätzliche Gabe von LABAs zu einer bestehenden ICS-Therapie bei 10.000 derart über fünf Monate behandelten Patienten zu drei zusätzlichen katastrophalen asthmatischen Ereignissen (Intubation oder Tod) führen würde. Derzeit wird häufig argumentiert, dass eine so geringe Zahl an schwerwiegenden Ereignissen bei einer so großen Zahl an behandelten Patienten zu vernachlässigen sei. Vor dem Hintergrund, dass in Bayern im vierten Quartal 2009 über 46.000 Patienten einen LABA (mit oder ohne ICS) verordnet bekommen haben, wird deutlich, dass das Problem einen realen Bezug hat und Patienten durch das Arzneimittel gefährdet werden.

Metaanalyse der FDA von 2008

Die erhärteten Sicherheitsbedenken auch gegenüber dem anderen flächendeckend verordneten β_2 -Sympathomimetikum Formoterol⁸ führten dazu, dass die FDA eine Metaanalyse beauftragte. Die 110 einfließenden Studien umfassten knapp 61 000 Patienten. Als primärer Endpunkt wurde ein kombinierter Endpunkt aus Asthma-bedingten Todesfällen, Intubationen und Klinikaufenthalten untersucht. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen LABA-Anwendern und nicht-Anwendern. Die FDA weist darauf hin, dass dieser Unterschied vorwiegend auf einer vermehrten Anzahl an Krankenhausaufenthalten beruhte und spricht davon, dass eine Zunahme schlimmer Exazerbationen angedeutet wird. Beunruhigend findet die FDA in ihrer Bewertung allerdings das Ergebnis der Analyse bei den Kindern zwischen vier und elf Jahren. Hier ergab sich ein geschätzter Risikounterschied bezogen auf 1.000 behandelte Kinder von 14,83 (95% CI = 3,24-26,43). Das bedeutet, wenn 1.000 Kinder dieser Altersgruppe mit einem LABA behandelt werden, so tritt bei ca. 15 mehr Kindern das unerwünschte Ereignis ein. In der Gesamtpopulation (Erwachsene, Heranwachsende und Kinder) ergaben sich pro 1.000 Patienten drei zusätzliche Ereignisse.

Als Konsequenz hat die FDA eine weitere Verschärfung der Warnhinweise (Tabelle 2) für alle LABAs beschlossen und eine erneute Sicherheitsstudie in Auftrag gegeben, in der insbesondere geklärt werden soll, ob die gleichzeitige Applikation von inhalativen Kortikosteroiden tatsächlich risikominimierend wirkt. Die amerikanische Gesundheitsbehörde wird die Konzeption dieser Sicherheitsstudie entscheidend mitgestalten.

**Tabelle 2: Die Risiken werden unterschiedlich wahrgenommen:
Warnhinweise USA/Deutschland im Vergleich (Auszug)**

USA	Deutschland
Kontraindikation für den Gebrauch von LABA ohne die gleichzeitige Gabe eines ICS; LABA sollen nicht in Monotherapie eingesetzt werden.	Keine Aufnahme einer Kontraindikation, dafür aber eine Zulassung bei Asthma nur für die Kombinationstherapie mit ICS.
LABA sollen nur bei Patienten zum Einsatz kommen, die mit anderen Arzneimitteln zur Asthmakontrolle nicht ausreichend gut eingestellt werden können.	Die Therapie des Asthma sollte stufenweise erfolgen. LABA sollen nicht zur Initialbehandlung des Asthma eingesetzt werden.
LABA sollen nur so lange appliziert werden, bis eine Kontrolle des Asthmas erreicht wurde. Danach soll nach Möglichkeit wieder auf sie verzichtet werden und andere Arzneimittel zur Asthmakontrolle (ICS) beibehalten werden.	Sobald eine Asthmakontrolle erreicht wurde, soll eine Dosisreduktion des LABA in Betracht gezogen werden und es kann auch ein Aussetzversuch unternommen werden.
Um die Compliance von Kindern und jungen Erwachsenen zu gewährleisten, sollen solche, die nicht ohne einen LABA therapiert werden können, diesen in einem Kombinationspräparat mit ICS erhalten.	<i>Keine Angabe</i>
Hinweis auf die SMART Studie bei Salmeterol enthaltenden Arzneimitteln: Unter Salmeterol traten signifikant mehr asthmaassoziierte Todesfälle auf.	Hinweis auf die SMART Studie bei Salmeterol enthaltenden Arzneimitteln: Die sekundären Endpunkte unterschieden sich signifikant für die Gesamtpopulation.

Fazit:

Beim Asthma besteht für die LABA-Monotherapie keine Zulassung. Bei mittelschwerem und schwerem Asthma kann ein LABA zur Symptomkontrolle zusätzlich zur ICS-Basistherapie verordnet werden. Bei guter Symptomkontrolle sollte im Interesse des Patienten ein Absetzen des LABAs erwogen werden. Insbesondere bei Kindern zwischen 4 und 11 Jahren bedarf es einer intensiven Betreuung.

Literatur:

¹ <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm200776.htm>
² Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM; SMART Study Group, The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol, Chest. 2006 Jan;129(1):15-26.
³ Drazen JM, O'Byrne PM, Risks of long-acting beta-agonists in achieving asthma control, N Engl J Med. 2009 Apr 16;360(16):1671-2.
⁴ <http://www.versorgungsleitlinien.de/aktuelles/asthmaakt>
⁵ Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J, Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment, BMJ. 1993 Apr 17;306(6884):1034-7.
⁶ Hasford J, Virchow JC, Excess mortality in patients with asthma on long-acting beta2-agonists, Eur Respir J. 2006 Nov;28(5):900-2.
⁷ Salpeter SR, Wall AJ, Buckley NS, Long-acting beta-agonists with and without inhaled corticosteroids and catastrophic asthma events, Am J Med. 2010 Apr;123(4):322-8.
⁸ Kramer JM, Balancing the benefits and risks of inhaled long-acting beta-agonists--the influence of values, N Engl J Med. 2009 Apr 16;360(16):1592-5.