

## Kommentar der Deutschen Atemwegsliga (DAL) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) zur Mitteilung der US amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) vom 18. 2. 2010 über die Anwendung lang wirksamer Beta-2-Adrenergika (LABAs) in der Behandlung von Asthmapatienten

Comments of the German Airway League and the German Respiratory Society to the US Food and Drug Administration (FDA)'s Announcement from February 18<sup>th</sup> 2010 on the Use of Long Acting Beta-2 Agonists in Treatment of Asthma

### Autoren

P. Kardos<sup>1</sup>, D. Berdel<sup>2</sup>, R. Buhl<sup>3</sup>, C. P. Criée<sup>4</sup>, J. Freiherst<sup>5</sup>, A. Gillissen<sup>6</sup>, O. Karg<sup>7</sup>, M. Pfeifer<sup>8</sup>, H. Magnussen<sup>9</sup>, K. F. Rabe<sup>10</sup>, H. Teschler<sup>11</sup>, C. Vogelmeier<sup>12</sup>, T. Welte<sup>13</sup>, R. Wettengel<sup>14</sup>, H. Worth<sup>15</sup>

### Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

### Bibliografie

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1244230>  
Pneumologie 2010; 64:  
333–335 © Georg Thieme  
Verlag KG Stuttgart · New York  
ISSN 0934-8387

### Korrespondenzadresse

**Dr. med. Peter Kardos**  
Scheffelstraße 33  
60318 Frankfurt am Main  
Kardos@lungenpraxismaingau.de

Die Sicherheit der Beta-2-Adrenergika in der Behandlung des Asthma bronchiale wird seit Jahrzehnten kontrovers diskutiert. In 2008 untersuchte die FDA in einer Metaanalyse klinischer Studien (Daten von 60 000 Patienten) das Nutzen/Risikoverhältnis der LABAs (Formoterol und Salmeterol) bei Asthmapatienten und erörterte die schweren Nebenwirkungen, die in diesen Studien aufgetreten waren, im Dezember 2008 mit einem beratenden Fachgremium. Die Experten waren sich in der Bewertung der zur Verfügung stehenden Daten nicht einig. Schließlich empfahl das breit zusammengesetzte Beratergremium (Fachleute für Medikamentensicherheit, allergologische und pneumologische Medikamente sowie pädiatrische Berater), die Zulassung der fixen Kombinationen von Salmeterol/Fluticason und Formoterol/Budesonid für die Indikation Asthma nicht zu entziehen. Beide LABA-Präparate sollen allerdings als Monotherapie laut der Empfehlung für Asthma nicht mehr verwendet werden. Bereits seit der Veröffentlichung der SMART-Studie im Jahre 2006 [1] wird in den USA vor sehr seltenen, potenziell tödlichen Nebenwirkungen von Salmeterol und Formoterol in Form eines schwarz umrandeten Hinweises auf den Packungen gewarnt. Die Empfehlung der Experten galt sowohl für Erwachsene als auch für Kinder. Die DAL und die DGP kommentierten diese Empfehlung zeitnah in der Pneumologie [2]. Auch die pädiatrischen Pneumologen publizierten eine Stellungnahme zu den LABAs [3].

Am 12. 2. 2010, 14 Monate nach der Sitzung der beratenden Kommission hat die FDA entschieden, die Indikation für LABAs und die LABA/ICS-Kombinationspräparate für Asthma neu zu fassen (siehe: [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm200776.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm200776.htm)). Die Änderungen wurden in einer Telefonkonferenz von den Entscheidungsträgern der FDA den Repräsentanten der American Thoracic Society (ATS) erläutert und kürzlich von

den Repräsentanten der FDA in New England Journal of Medicine veröffentlicht [4].

Die Deutsche Atemwegsliga und die DGP nehmen in diesem *Kommentar* zu der amerikanischen Mitteilung Stellung, um der auch hierzulande entstandenen Unsicherheit bei der Asthmabehandlung entgegenzutreten.

Es ist nicht das Ziel dieses Kommentars, die Literatur zur Frage möglicher gefährlicher Nebenwirkungen (Tod, Krankenhauseinweisung, intubationspflichtige Asthmaexazerbationen) zu werten. Die Diskussion über die Sicherheit der Beta-Adrenergika ist so alt wie die als Dosieraerosol vertriebenen Medikamente selbst [5], sie ist entsprechend umfangreich und betrifft kurz- und langwirksame Präparate in gleicher Weise. Angesichts der Tatsache jedoch, dass in Deutschland seit 1998 LABAs nur in Verbindung mit anti-entzündlichen Substanzen (in erster Linie ICS) empfohlen werden [6], ist nur die Frage relevant, ob LABAs auch als *Add-on-Therapie* zu ICS für gefährliche Nebenwirkungen kausal verantwortlich sind. Die fatalen Ereignisse der LABA-Zusatztherapie unter ICS sind so selten, dass ein statistisch einwandfreier Nachweis oder Ausschluss schwerwiegender Nebenwirkungen in einem mit ICS behandelten Kollektiv selbst in Metaanalysen (Salmeterol [7,8]) (Formoterol, [9]) nicht erbracht werden konnte, obwohl Daten von bis zu 100 000 bzw. 29 000 Patienten ausgewertet worden sind. In mehreren Metaanalysen wurden Daten aus sich überlappenden Patientenkollektiven mehrfach und mit in sich und einander widersprüchlichen Ergebnissen eingebracht. Als Beispiel sei nur die zuletzt publizierte Metaanalyse erwähnt [10]. Salpeter et al. kalkulierten ein hohes Risiko (OR 8.19; 95% CI 1.10–61.18) für die Anwendung eines LABA in Kombination mit ICS *gegenüber einer ICS Monotherapie* in solchen Studien, in denen ICS Teil des Studiendesigns waren, also die ICS-Anwendung gesichert war. Gleichzeitig wurde ein Risiko für das Gesamtkollektiv (nur ein

Teil der Patienten wendete ICS an, andere hatten eine LABA-Monotherapie) mit („nur“) OR 1.83 (95% CI 1.14–2.95) gegenüber Placebo berechnet. Demnach sollen LABAs als Zusatztherapie bei gesicherter ICS-Anwendung viermal so gefährlich sein wie in einer gemischten Population teils mit, teils ohne ICS Therapie. Allein dieses Ergebnis, das anderen Metaanalysen, theoretischen Überlegungen und der klinischen Erfahrung widerspricht, lässt die Gültigkeit dieser Metaanalyse in Zweifel ziehen.

Die Konsequenz aus dieser widersprüchlichen Datenlage [11] wurde in den USA bereits gezogen: die FDA initiiert eine prospektive ausreichend große klinische Prüfung, die in zwei Jahren vorliegen und auch für die seltenen Ereignisse wie Todesfälle und Intubationen eine statistisch auswertbare Aussage erlauben soll. Aufgrund statistischer Berechnungen wurde allerdings die Machbarkeit einer solchen Studie für den Endpunkt Asthmatod (ohne den Endpunkt mit Krankenhauseinweisungen, Intubationen zu kombinieren) in Zweifel gezogen, da über 600 000 Patienten eingeschlossen werden müssten, um statistisch valide Ergebnisse zu bekommen [12].

Bis zum Vorliegen der Ergebnisse dieser Studie ordnete die FDA an, den Beipackzettel für die Anwendung der LABA's bei Asthma wie folgt zu modifizieren.

- ▶ LABAs sollten ausschließlich in Kombination mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) benutzt werden.\*
- ▶ Bei pädiatrischen Patienten wird die fixe ICS/LABA-Kombination anstelle von Einzelpräparaten empfohlen.
- ▶ LABAs sollten für die kürzest mögliche Zeit angewendet werden. Sie sind indiziert nur bei solchen Patienten, die mit niedrigen und mittleren Dosen von ICS allein nicht kontrolliert werden können. Falls die Asthmakontrolle erreicht worden ist, sollte sofort ein step down (Auslassversuch des LABA) versucht werden.

\* Interessanterweise wurde die Indikation der LABAs als Monotherapie zur Behandlung des Anstrengungsasthmas beibehalten.

Die ATS weist in einem an die Mitglieder am 18.2.2010 verschickten Rundbrief darauf hin, dass diese Empfehlungen mit den nationalen (NAEEP) und internationalen (GINA) Asthmaleitlinien im Einklang stünden. Auch die aktuelle Leitlinie der Atemwegsliga und der DGP aus 2006 [13] und die Nationale Versorgungsleitlinie Asthma (2009) [www.asthma.versorgungsleitlinien.de/](http://www.asthma.versorgungsleitlinien.de/) sehen ausdrücklich vor, dass LABAs nur in Verbindung mit ICS verwendet werden sollen und nur bei Patienten, deren Asthma mit ICS allein nicht kontrolliert werden kann. Auch ein „step down“, also das Umstellen eines gut kontrollierten Asthmapatienten von einer ICS/LABA-Kombinationstherapie auf eine ICS-Monotherapie ist vorgesehen. Dennoch bestehen „feine“ Unterschiede zwischen den Leitlinien.

1. Die NVL-Leitlinie Asthma empfiehlt für Erwachsene, ICS mit LABA bereits dann zu kombinieren, wenn der Patient mit niedrig dosiertem ICS alleine nicht kontrolliert werden kann. Die FDA und die Leitlinie der Atemwegsliga und der DGP sehen die Indikation erst, wenn mittelhoch dosiertes ICS nicht ausreicht. Wenn sowohl ICS als auch LABA indiziert sind, empfiehlt die FDA für Kinder und Heranwachsende aus Gründen der Therapietreue- und -sicherheit fixe Kombinationen. Die DAL/DGP-Leitlinie erwägt aus den gleichen Gründen die fixen ICS/LABA-Kombinationen für alle Patienten, die NVL empfiehlt jedoch in erster Linie die Kombinationstherapie aus zwei getrennten Inhalatoren.

2. GINA und die DAL-DGP-Leitlinie empfehlen das step down erst nach drei Monaten erhaltener Asthmakontrolle. Die FDA-Zulassung beschränkt die Anwendung der LABAs in der Kombination auf die kürzest mögliche Zeit nach dem Erreichen der Asthmakontrolle.

Diese FDA-Empfehlung stützt sich auf die höchst vorsichtige Einschätzung von Zulassungsexperten, eine Evidenz für diese Empfehlung ist nicht vorhanden. Das frühe Absetzen der LABAs sofort nach Erreichen der Asthmakontrolle kann zu Exazerbationen, folglich auch zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, führen und ist durch mehrere ICS-Reduktionsstudien (unter Kontrolle klinischer Symptome oder Entzündungsmarker wie Fe-NO, Sputum Eosinophile, Hyperreagibilität) belegt. Die Frequenz solcher Ereignisse in großen – nicht wie in Studien engmaschig kontrollierten – Patientenpopulationen ist völlig unbekannt, könnte aber das Risiko der Fortsetzung der LABA-Behandlung übertreffen. Einige klinische Studien [14–16] belegen diese Einschätzung.

Die ATS distanzierte sich von der Einschätzung der FDA sybillisch mit dem Satz „However, in our conversation with FDA staff, the message is more nuanced.“ (Allerdings ist bei unserem Gespräch die Botschaft mehr nuanciert). Die American Academy of Allergy, Asthma & Immunology widersprach ausdrücklich der FDA-Auffassung ([www.aaaai.org/members/resources/expert\\_labas.asp](http://www.aaaai.org/members/resources/expert_labas.asp)). Es wurde darauf hingewiesen, dass alle zitierten Daten schon 2007 bei der Erstellung der bislang geltenden Empfehlungen bekannt gewesen seien und keine neuen Daten vorlägen. Die Risiken der von der FDA empfohlenen hohen ICS-Dosen sowie des neuen Vorgehens beim step down überträfen die Risiken der bisherigen LABA-Anwendung. Die europäische Zulassungsbehörde EMA sah keinen Grund zur Einschränkung der europäischen LABA-Zulassung oder für Warnhinweise.

#### Welches Fazit lässt sich für Deutschland aus dieser kontroversen Diskussion ziehen?

- ▶ Die Atemwegsliga und die DGP empfehlen weiterhin unverändert das Asthma nach den erwähnten, auf gültiger Evidenz basierten Leitlinien zu behandeln. Es liegen keine neuen Erkenntnisse zur Sicherheit kurz- und langwirksamer Beta<sub>2</sub>-Adrenergika vor, die eine evidenzbasierte Revision der Empfehlungen zum Einsatz dieser Substanzen rechtfertigen.
- ▶ Dies bedeutet nicht nur eine Verordnung von LABAs bei Erwachsenen (in begründeten Fällen einer Alternativtherapie) immer dann, wenn die ICS-Monotherapie nicht ausreicht, sondern auch ein leitliniengerechtes step down nach drei Monaten erhaltener Asthmakontrolle. Es ist darauf zu achten, dass die initial (richtig!) verordnete Kombinationstherapie der Symptomatik und dem Krankheitsverlauf angepasst wird.
- ▶ Wenn man die spärlichen epidemiologischen Daten den Verordnungsdaten gegenüberstellt, ist davon auszugehen, dass ein wesentlicher Anteil von Asthmapatienten derzeit unnötig mit einer Kombinationstherapie behandelt wird. Eine niedrigdosierte ICS-Monotherapie würde ausreichen. Auch internationale Daten sprechen dafür, dass häufig unnötig eine Kombinationstherapie verordnet wird [17]. Für jede Komponente einer Kombinationstherapie sollte eine evidenzbasierte Indikation vorliegen!

## Institute

- <sup>1</sup> Gemeinschaftspraxis & Zentrum Allergologie, Pneumologie, Schlafmedizin  
Klinik Maingau, Frankfurt am Main
- <sup>2</sup> Marienhospital, Wesel
- <sup>3</sup> Universitätsklinik Mainz, III. Med. Klinik + Poliklinik, Mainz
- <sup>4</sup> Ev. Krankenhaus Göttingen – Weende/Med. Klinik, Abtlg. Beatmungs-  
medizin/Schlaflabor, Bovenden/Lenglern
- <sup>5</sup> Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ostalb-Klinikum, Aalen
- <sup>6</sup> Robert Koch-Klinik, Leipzig
- <sup>7</sup> Asklepios-Fachkliniken München Gauting, Klinik für Intensivmedizin u.  
Langzeitbeatmung, München-Gauting
- <sup>8</sup> Klinik Donaustauf, Universität Regensburg, Donaustauf
- <sup>9</sup> Krankenhaus Großhansdorf, Zentrum für Pneumologie, Großhansdorf
- <sup>10</sup> Academisch Zirkenhuis Leiden, Department of Pulmonology, C3-P, Leiden  
University Medical Center, Leiden
- <sup>11</sup> Ruhrlandklinik, Westdeutsches Lungenzentrum, Universitätsklinikum Essen,  
Essen
- <sup>12</sup> Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg,  
Klinische Pneumologie, Marburg
- <sup>13</sup> Kliniken der Med. Hochschule, Zentrum Innere Medizin, Abt. Pneumologie,  
Hannover
- <sup>14</sup> Jena
- <sup>15</sup> Med. Klinik I, Klinikum Fürth, Fürth

## Literatur

- 1 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
- 2 Kardos P. Behandlung von Patienten mit Asthma bronchiale mit lang-  
wirksamen bronchialerweiternden Medikamenten (Formoterol und  
Salmeterol). Stellungnahme der Deutschen Atemwegsliga und der  
Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin.  
*Pneumologie* 2009; 63: 296
- 3 Berdel D, Schuster A, Berg A von et al. Langwirksame Beta2-Sympatho-  
mimetika. *Monatsschr Kinderheilkd* 2006; 154: 910–911
- 4 Chowdhury BA, DalPan G. The FDA and Safe Use of Long-Acting Beta-  
Agonists in the Treatment of Asthma. *N Engl J Med* 2010;  
NEJMp1002074
- 5 Inman WH, Adelstein AM. Rise and fall of asthma mortality in England  
and Wales in relation to use of pressurised aerosols. *Lancet* 1969; 2:  
279–285
- 6 Wettengel R, Berdel D, Hofmann D et al. Empfehlungen für Asthmathe-  
rapie bei Kindern und Erwachsenen. *Pneumologie* 1998; 52: 591–601
- 7 Jaeschke R, O'Byrne PM, Mejza F et al. The Safety of Long-Acting beta-  
Agonists among Patients with Asthma Using Inhaled Corticosteroids:  
Systematic Review and Metaanalysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;  
178: 1009–1016
- 8 Weatherall M, Wijesinghe M, Perrin K et al. Meta-analysis of the risk of  
mortality with salmeterol and the effect of concomitant inhaled corti-  
costeroid therapy. *Thorax* 2010; 65: 39–43
- 9 Sears MR, Ottosson A, Radner F et al. Long-acting beta-agonists: a re-  
view of formoterol safety data from asthma clinical trials. *Eur Respir J*  
2009; 33: 21–32
- 10 Salpeter SR, Wall AJ, Buckley NS. Long-acting beta-agonists with and  
without inhaled corticosteroids and catastrophic asthma events. *Am J*  
*Med* 2010; 123: 322–328
- 11 Drazen JM, O'Byrne PM. Risks of Long-Acting Beta-Agonists in Achiev-  
ing Asthma Control. *N Engl J Med* 2009; 360: 1671–1672
- 12 Sears MR. Safety of Long-Acting Beta-Agonists: Are New Data Really  
Required? *Chest* 2009; 136: 604–607
- 13 Buhl R, Berdel D, Criée CP et al. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie  
von Patienten mit Asthma. *Pneumologie* 2006; 60: 139–177
- 14 Bateman ED, Jacques L, Goldfrad C et al. Asthma control can be main-  
tained when fluticasone propionate/salmeterol in a single inhaler is  
stepped down. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 563–570
- 15 Godard P, Greillier P, Pigearias B et al. Maintaining asthma control in  
persistent asthma: comparison of three strategies in a 6-month dou-  
ble-blind randomised study. *Respir Med* 2008; 102: 1124–1131
- 16 Reddel HK, Gibson PG, Peters MJ et al. Down-titration from high-dose  
combination therapy in asthma: Removal of long-acting  $\beta_2$ -agonist.  
*Respiratory Medicine*. Published online 30 April 2010. doi: 10.1016/j.  
rmed.2010.04.003
- 17 O'Byrne PM, Reddel HK, Colice GL. Does the current stepwise approach  
to asthma pharmacotherapy encourage over-treatment? *Respirology*  
2010; 15: 596–602