

C. Gessner¹
S. Stenglein²
M. Bräutigam²
A. Müller²
J. Schauer¹

Miflonide[®]/Foradil[®] via Aerolizer[®] im Vergleich zu anderen antiinflammatorischen und antiobstruktiven Therapieregimes

*Miflonide[®]/Foradil[®] via Aerolizer[®] Compared with Other Anti-Inflammatory
and Anti-Obstructive Therapeutic Regimens*

Zusammenfassung

Die Standardtherapie des mittelgradigen und schweren Asthma bronchiale besteht aus einer kombinierten antiinflammatorischen (Glukokortikoide) und antiobstruktiven (kurz- und langwirkende β_2 -Sympathomimetika) Therapie über verschiedene Inhalationssysteme. In der vorliegenden Arbeit wird über die Therapie mit Miflonide[®] (Budesonid 400–800 μg pro Tag) und Foradil[®] (Formoterol 24–48 μg pro Tag) via Aerolizer[®] bei Patienten mit einer im Vorfeld ungenügenden Therapieeinstellung ihres Asthma bronchiale berichtet. In die Untersuchung wurden 80 Patienten eingeschlossen. Anstelle der über mindestens acht Wochen vorbestehenden Therapie erfolgte eine Umstellung auf Miflonide[®] und Foradil[®] in adäquater Dosis. Es wurde über einen Zeitraum von acht Wochen (Kontrollbesuche nach vier und acht Wochen) therapiert. Zu den Visiten erfolgte eine Lungenfunktionsuntersuchung (Peak Flow [l/min], FEV₁ [l], FVC [l], R_{tot} [kPa*s/l]). Neben der Untersuchung wurden das Befinden der Patienten sowie Verträglichkeit und Wirksamkeit der Therapie erfragt. Nach Umstellung der Therapie besserten sich die Lungenfunktionsparameter signifikant (Peak Flow: +18,4%, FEV₁: +10,7%, FVC: +6,8%, R_{tot}: -18,0%). Der Bedarf an kurzwirkenden β_2 -Sympathomimetika sank deutlich. Die Patienten schätzen ein besseres Allgemeinzustand ein. Verträglichkeit und Wirksamkeit der aktuellen Medikation im Vergleich zur Vortherapie wurden ebenfalls günstiger beurteilt. Die Untersuchung ergab, dass sich die Lungenfunktion bei Patienten mit mittelgradigem oder schwerem Asthma bronchiale nach Umstellung auf Miflonide[®]/Foradil[®] gebessert hat. Diese objektiv nachgewiesene Besserung der Beschwerden, die ihre Gründe neben der Umstellung der Medikation sowohl in der Patientenunter-

Abstract

Standard therapy of asthma consists of combined, antiinflammatory (steroids) and antiobstructive (long acting/short acting β -agonist) treatment via inhalation using two separate or a single inhalation device. Here, we report the results of using Miflonide[®] (Budesonide 400–800 μg per day) and Foradil[®] (Formoterol 24–48 μg per day) in cases of moderate and severe asthma previously treated insufficiently with another combination therapy. 80 patients with asthma previously treated insufficiently with any other combination therapy of steroid and long acting β -agonist were included. Instead of their previous therapy all were switched to therapy with Miflonide[®] and Foradil[®] for eight weeks (two office visits at 4 and 8 weeks). Lung function (peak flow [l/min], FEV₁ [l], FVC [l], R_{tot} [kPa*s/l]) was performed at every visit. Doctors' and patients' estimation of disease severity, physical examination, drug related side-effects and the use of short acting β -agonist aerosols were registered. Lung function parameters improved significantly compared to the run in phase prior to the change in medication (peak flow: +18.4%, FEV₁: +10.7%, FVC: +6.8%, R_{tot}: -18.0%). Use of additional short acting β -agonists was reduced. Subjectively, patients judged their general condition as improved, effectiveness as greater compared to previous medication and side effects as tolerable. The use of a combination of Miflonide[®]/Foradil[®] lead to an improvement in subjective and objective parameters in asthma patients that had previously been treated with a variety of other antiinflammatory and antiobstructive therapy regimens. Reasons for this observation are beside change in medication, patients training in asthma therapy, change of application system, and increase of patients compliance.

Institutsangaben

¹Medizinische Klinik und Poliklinik I (Direktor: Prof. J. Schauer), Universitätsklinikum Leipzig
²Novartis Pharma GmbH, Nürnberg

Korrespondenzadresse

Dr. Ch. Gessner · Medizinische Klinik und Poliklinik I · Universitätsklinikum Leipzig · Johannisallee 32 ·
04103 Leipzig · E-mail: gesc@medizin.uni-leipzig.de

Eingereicht: 31. Juli 2002 · **Nach Überarbeitung angenommen:** 20. Dezember 2002

Bibliografie

Pneumologie 2003; 57: 137–143 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387

weisung als auch in der Änderung des Applikationssystems und zumindest teilweise auch in der besseren Dosisanpassung haben können, zeigt, dass eine Therapie mit Miflonide®/Foradil® eine gute Alternative zu bestehenden Kombinationstherapien (sowohl fixen als auch freien) des Asthma bronchiale ist.

Einleitung

Asthma bronchiale ist eine entzündliche Erkrankung der Atemwege, charakterisiert durch bronchiale Hyperreagibilität und variable Atemwegsobstruktion. Hauptsymptome sind hierbei häufig anfallsartige Atemnot, Husten, Giemen sowie glasig-zähes Sputum. Ziel der Therapie ist die Wiederherstellung und Erhaltung einer normalen oder bestmöglichen Lungenfunktion mit Vermeidung von Asthmaanfällen und Verhinderung krankheitsbedingter Beeinträchtigungen. Hierzu besteht die Empfehlung eines Stufenplans der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie für eine Langzeittherapie, bestehend aus einer Dauer- (Controller) und einer Bedarfsmedikation (Reliever). Dabei sind inhalative Glukokortikoide ein fester Bestandteil der Controller-Therapie der Stufen zwei bis vier, die in der Stufe drei um langwirkende β_2 -Sympathomimetika bzw. Theophyllin und in der Stufe vier zusätzlich um orale Glukokortikoide ergänzt werden. Als Reliever kommen vornehmlich kurzwirksame β_2 -Sympathomimetika zur Anwendung [1].

Vor allem die Einführung der langwirkenden β_2 -Sympathomimetika hat gezeigt, dass durch deren Hinzunahme zu den inhalativen Glukokortikoiden eine weitere Verbesserung für den Patienten zu erreichen ist. Dies verdeutlicht sich in weniger Symptomen, einer verbesserten Lungenfunktion, einer Reduktion der Bedarfsmedikation sowie einer Reduktion der Exazerbationen [2]. Das Wirkungsprinzip der Kombination aus inhalativen Glukokortikoiden und langwirkenden β_2 -Sympathomimetika besteht dabei in der Kombination zweier sich ergänzender Wirkmechanismen, einer antiinflammatorischen und einer antiobstruktiven Therapie. Verschiedene Studien haben diese sich ergänzende Wirkung der Kombination aus langwirkenden β_2 -Sympathomimetika und inhalativem Glukokortikoid näher untersucht [3, 4]. Der positive Effekt durch Hinzunahme der β_2 -Sympathomimetika zu inhalativen Glukokortikoiden wurde in einer Metaanalyse von Shrewsbury et al. bestätigt [5]. Erklärungen für den gefundenen synergistischen Effekt wurden auf molekularer Ebene gesucht [6]. So soll Formoterol die mittels Budesonid hervorgerufene Hemmung der durch IL-1 β vermittelten Aktivierung von ICAM-1 und VCAM-1 in Lungenfibroblasten [7] verstärken. Weiterhin führen β_2 -Agonisten zu einer besseren Relaxation der glatten Muskelzellen der Atemwege [8]. Sie sollen einen Einfluss auf Entzündungszellen haben [9]. Weiterhin wurde eine Hemmung des Austritts von Plasma im Bereich der postkapillären Venulen durch β_2 -Agonisten gefunden [10]. Kortikoide ihrerseits sollen die Expression der β_2 -Rezeptoren durch eine gesteigerte Gentranskription verstärken [11]. Weiterhin wurde durch Kortikoide eine Verminderung der Expression G-Protein-Rezeptor-Kinase beobachtet, was eine Abnahme der Empfindlichkeit der β_2 -Rezeptoren für β_2 -Agonisten verhindern soll [6].

Trotz Umsetzung der aufgeführten Therapieempfehlungen findet man in der täglichen Praxis regelmäßig Patienten, die subjektiv über persistierende Beschwerden bzw. Probleme klagen, welche anhand der Funktionsdiagnostik objektivierbar sind. Ziel dieser Untersuchung war es zu überprüfen, ob Patienten, die mit einer anderen Kombination von langwirkenden β_2 -Sympathomimetika und inhalativen Kortikosteroiden unzureichend eingestellt waren, von einer Umstellung auf Miflonide®/Foradil® via Aerolizer® profitieren. Dabei sollten Erkenntnisse zur Wirksamkeit, Anwendungssicherheit sowie Verträglichkeit erhoben werden.

Material und Methoden

Patientenauswahl

80 Patienten mit einem persistierenden mittelgradigen (täglich Symptome, davon mehr als 1 \times pro Woche nachts, FEV₁ bzw. Peak Flow zwischen 60–80% des Sollwertes) oder schweren Asthma bronchiale (ständig Symptome, davon häufig nachts, FEV₁ bzw. Peak Flow \leq 60% des Sollwertes) die auf eine Kombinationstherapie von langwirkendem β_2 -Sympathomimetikum und inhalativem Glukokortikoid (Tab. 1) eingestellt waren, wurden in die Untersuchung eingeschlossen. Die Diagnose Asthma bronchiale war mindestens ein Jahr vor Einschluss in die Untersuchung durch einen Pneumologen gestellt. Bei Patienten mit Raucheranamnese war eine weiterführende Diagnostik (z. B. Diffusionskapazitätsmessung, Allergietestung, Computertomographie der Lunge) im Vorfeld durchgeführt worden, um differenzialdiagnostisch z. B. eine chronische obstruktive Bronchitis auszuschließen. Die Einteilung des Asthma bronchiale für die untersuchten Patienten ist in Tab. 2 dargestellt. Keiner der Patienten hatte als Vortherapie eine Kombination aus Miflonide®/Foradil®. Zum Zeitpunkt des Untersuchungsbeginns wurde die bestehende Therapie aus langwirkendem β_2 -Sympathomimetikum und inhalativem Glukokortikoid in eine adäquate Therapie aus Miflonide®/Foradil® umgestellt. Die vorbestehende Kombinationstherapie bestand ebenso wie die Diagnose Asthma bronchiale seit mindestens einem Jahr. Innerhalb der letzten acht Wochen vor Umstellung sowie zum Termin der Umstellung auf Miflonide®/Foradil® erfolgte keine Änderung der weiter bestehenden Asthmatherapie. Darüber hinaus musste das Befinden des Patienten über die letzten acht Wochen als stabil eingeschätzt wer-

Tab. 1 Vorbestehende inhalative Asthmamedikation

Asthmamedikation	Anzahl der Patienten
Kombinationspräparat aus langwirkendem β_2-Sympathomimetikum und inhalativem Glukokortikoid	
Salmeterol + Fluticason	22
freie Kombination aus langwirkendem β_2-Sympathomimetikum und inhalativem Glukokortikoid	
Salmeterol/Budesonid	19
Salmeterol/Fluticason	8
Salmeterol/Beclomethason	7
Formoterol/Budesonid	17
Formoterol/Fluticason	4
Formoterol/Beclomethason	3

Tab. 2 Spezifizierung des Asthma bronchiale

Asthmaformen	Anzahl der Patienten
allergisches Asthma	36 (45%)
Anstrengungsasthma	20 (25%)
kälteinduziertes Asthma	4 (5%)
intrinsic Asthma	8 (10%)
gemischtförmiges Asthma	12 (15%)

den. Bei keinem Patienten lag eine Exazerbation/Infektexazerbation vor. Die Betreuung der ambulanten Patienten erfolgte in 13 pneumologischen Zentren in Deutschland.

Untersuchungsdesign

Die Untersuchung wurde als eine multizentrische, nicht kontrollierte Studie angelegt, die von der Firma Novartis initiiert wurde. Die Durchführung erfolgte mit finanzieller Unterstützung der Firma Novartis. Gründe für die Änderung der bestehenden Therapie bei den beteiligten Patienten waren: (1) subjektive Unzufriedenheit, (2) Notwendigkeit einer größeren Flexibilität der Therapie, (3) zu hoher Atemwiderstand des Inhalators, (4) Probleme bei der Handhabung des Inhalationssystem und (5) Nebenwirkungen. Es erfolgten Kontrolluntersuchungen zum Zeitpunkt des Einschlusses sowie nach vier und acht Wochen Therapie mit Miflonide® und Foradil®. Zu allen drei Zeitpunkten wurde neben der allgemeinen Untersuchung eine Bodyplethysmographie (Peak Flow [l/min], FEV₁ [l], FVC [l], R_{tot} [kPa*s⁻¹]) durchgeführt.

Die Asthma-Symptome Husten, Atemnot und Asthmaanfälle wurden zu Beginn und dann weiter im Verlauf auf einer vierstufigen Skala mit „weniger als dreimal pro Woche“, „mehr als dreimal pro Woche“, „mehrmals täglich“ und „kontinuierlich“ beurteilt. Weiterhin wurde die Häufigkeit nächtlicher Asthma-Symptome erhoben. Die Patienten wurden hinsichtlich ihrer Leistungsfähigkeit befragt. Hierbei erfolgte die Einteilung in vier Stufen von „keine Dyspnoe“, „Dyspnoe bei schwerer Belastung“, „Dyspnoe bei leichter Belastung“ bis „Ruhedyspnoe“. Weiterhin wurde das Allgemeinbefinden in fünf Unterteilungsgraden („sehr gut“, „gut“, „mäßig“, „schlecht“, „sehr schlecht“) sowohl vom Patienten selbst als auch vom Arzt beurteilt. Der verwendete Fragebogen zur Selbstbeurteilung wurde unter Verwendung des Fragenkataloges von Juniper und Kollegen „The Asthma Quality of Life Questionnaire“ [12] erarbeitet, wobei keine weiterführende Validierung des Fragebogens erfolgte.

Peak-Flow-Monitoring

Über den gesamten Beobachtungszeitraum erfolgte durch die Patienten ein Peak-Flow-Monitoring mit Hilfe des Asthma-Monitors AM1 (Jaeger/Toennies, Höchberg). Die Patienten wurden unterwiesen, die Selbstkontrolle zweimal täglich, morgens und abends durchzuführen. Das Ergebnis wurde zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung ausgewertet.

Statistik

Die Lungenfunktionsparameter (Peak Flow [l/min], FEV₁ [l], FVC [l], R_{tot} [kPa*s⁻¹]) wurden als Mittelwert ± SEM angegeben. Die

Überprüfung der Unterschiede zwischen Therapiebeginn und -ende erfolgte mittels Wilcoxon Signed Rank-Test. Für qualitative Variablen wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben.

Um bei der Verlaufsdarstellung der Wirksamkeitsparameter den Einfluss vorzeitiger Drop-outs und/oder Abbrüche beurteilen zu können, wurde der jeweils vorliegende Befund analog des „last visit carried forward“-Verfahrens für alle Patienten zusammengefasst.

Ergebnisse

Patienten

80 Patienten wurden in die Untersuchungen eingeschlossen (Tab. 3). 81,2% der Patienten waren Nichtraucher. Das Asthma war durchschnittlich 14 Jahre bekannt (Minimum: 1 Jahr, Maximum 64 Jahre). Alle Patienten hatten als Vormedikation eine Kombinationstherapie aus langwirkendem β₂-Sympathomimetikum sowie inhalativem Glukokortikoid entsprechend der Stufe 3 des Stufenplans für die Langzeittherapie beim Asthma bronchiale [1].

Tab. 3 Patientendaten

Geschlecht	Männer: 57,5% Frauen: 42,5%
Alter (Jahre; Mittelwert ± SD)	52 ± 15,6
Bodymass-Index (kg/m ² ; Mittelwert ± SD)	26,6 ± 5,2

In 68,8% der Fälle war subjektive Unzufriedenheit der Patienten Grund für die Änderung der Asthmatherapie, in 51,3% die Notwendigkeit einer größeren Flexibilität und in 28,8% Probleme mit dem Inhalationssystem (zu hoher Atemwegswiderstand, Probleme bei der Handhabung des Systems). In 5% wurden Nebenwirkungen als Grund für die Therapieumstellung geltend gemacht (Prozentwerte kommen durch Doppelangaben von Gründen zustande).

Bei einem Patienten wurde die Therapie vorzeitig wegen einer Medikamentenunverträglichkeit abgebrochen. Somit kamen die Ergebnisse von 79 Patienten zur Auswertung.

Bei 12,5% der Patienten wurden 18 unerwünschte Ereignisse dokumentiert, davon bei fünf Patienten eine unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung (Hauptsymptome: Tachykardie, Dysphonie, Moniliasis, grippeähnliche Symptome). Es wurden keine schwerwiegenden Ereignisse bzw. schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen beobachtet.

Asthma-Symptome

Bei den Asthma-Symptomen war ein Rückgang zu verzeichnen. Vor Therapieumstellung gaben in der Gruppe der Patienten mit Asthmasymptomen weniger als dreimal pro Woche 16,3% Husten, 22,5% Atemnot und 58,8% Asthmaanfälle an. Die übrigen Patienten hatten entweder kontinuierlich oder mehrmals täglich, zumindest aber mehr als dreimal pro Woche o.g. Beschwerden.

Nach acht Wochen Therapie erhöhte sich der Anteil der Patienten mit Symptomen weniger als dreimal die Woche bei Husten auf 60,0%, bei Atemnot auf 72,2% und bei Asthmaanfällen auf 83,5%. Gleichzeitig sank der Anteil der Patienten mit kontinuierlichen und mehrmals täglichen Symptomen sowie mit Symptomatik mehr als dreimal pro Woche. In der Gruppe der Patienten mit mehrmals täglichen Symptomen sanken diese bei Husten von initial 46,3% auf 10,1%, bei Atemnot von 41,3% auf 6,3% und bei Asthmaanfällen von 27,5% auf 2,5%.

Der Anteil der Patienten ohne nächtliche Symptome erhöhte sich von initial 26,3% auf 68,4% nach acht Wochen. Gleichzeitig nahm der Anteil der Patienten mit nächtlichen Symptomen von mehr als einmal pro Woche von 37,5% auf 3,8% und der Anteil mit Symptomen jede Nacht von 15% auf 3,8% ab.

Leistungsfähigkeit und Allgemeinbefinden

Der Anteil der Patienten mit Dyspnoe bei bereits leichter Belastung reduzierte sich von initial 63,8% auf 24,1% während des Beobachtungszeitraumes. Gleichzeitig erhöhte sich der Anteil der Patienten, die nur noch bei schwerer Belastung Dyspnoe angaben, um 25,6%. Die betraf ebenfalls den Anteil der Patienten ohne Dyspnoe um 15,3%.

Das Ergebnis von Patienten- und Arzturteil hinsichtlich des Allgemeinbefindens wies einen hohen Grad an Übereinstimmung auf. Der Anteil der Patienten, die ihr Befinden als gut/sehr gut einschätzten, erhöhte sich von initial 23,8% auf 74,7% (Abb. 1).

Bodyplethysmographie und Bedarfsmedikation

Die Lungenfunktionsparameter zeigten im Beobachtungszeitraum eine Besserung. Der Peak Flow wies eine relative Differenz gegenüber dem Ausgangswert von 18,4% ($p < 0,0001$; Abb. 2), das FEV₁ von 10,7% ($p < 0,003$; Abb. 2) und die FVC von 6,8%

($p < 0,002$; Abb. 2) auf. Gleichzeitig sank der R_{tot} um 18% ($p < 0,0001$; Abb. 2). Bemerkenswert hierbei war, dass der Haupteffekt der Besserung bereits nach vier Wochen zu verzeichnen war. So betrug die relative Differenz zwischen erster und zweiter Kontrolle nach Therapieumstellung für Peak Flow - 1,1%, für FEV₁ - 0,6%, für FVC 0,1% und für R_{tot} 10%.

Der Umfang, in dem Bedarfsmedikation eingesetzt werden musste, sank von initial 90% auf 72,2% nach vier und 60,8% nach acht Wochen. Für die Patienten, die bis zum Beobachtungsende weiterhin Salbutamol einsetzten ($n = 39$), reduzierte sich die Anzahl der Hübe/Tag im Mittel um 43,9%, bei Fenoterol als Bedarfsmedikation ($n = 6$) um 73,1%.

Eine Änderung der inhalativen Asthmamedikation erfolgte erstmalig zur ersten Visite nach vier Wochen bei insgesamt zehn Patienten. Dabei wurde in drei Fällen die Formoterol-Dosis und in fünf Fällen die Budesonid-Dosis erhöht. In zwei Fällen wurde die Formoterol-Dosis reduziert.

Das von den Patienten durchgeführte Peak-Flow-Monitoring ergab ebenfalls eine Besserung. Beim Peak Flow zeigte sich bei den morgendlichen Messungen eine Besserung um 9,5%, bei den abendlichen Messungen um 5,2%. Die morgendlichen Werte näherten sich dabei den abendlichen im Verlauf an.

Wirksamkeit und Verträglichkeit

Wirksamkeit und Verträglichkeit im Vergleich zur Vortherapie wurden in Abb. 3 dargestellt. Für 23,4% der Patienten wurde gegenüber der Vortherapie ein deutlicher Vorteil in der Verträglichkeit gesehen, für 37,7% in der Wirksamkeit. Immerhin 32,5% der Patienten sahen eine leichte Überlegenheit bei der Verträglichkeit, 36,4% bei der Wirksamkeit.

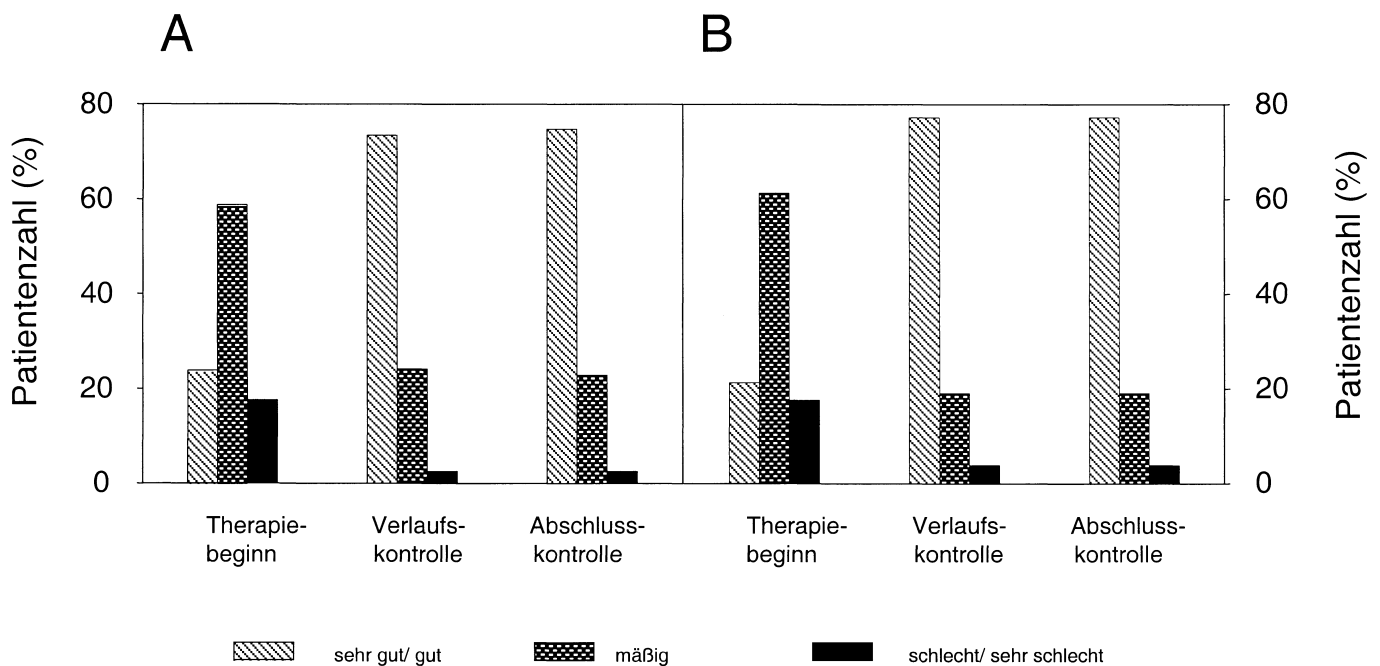


Abb. 1 Änderung des Allgemeinbefindens im Vergleich zur Situation vor Therapieumstellung aus Sicht der Patienten (A) und des Arztes (B).

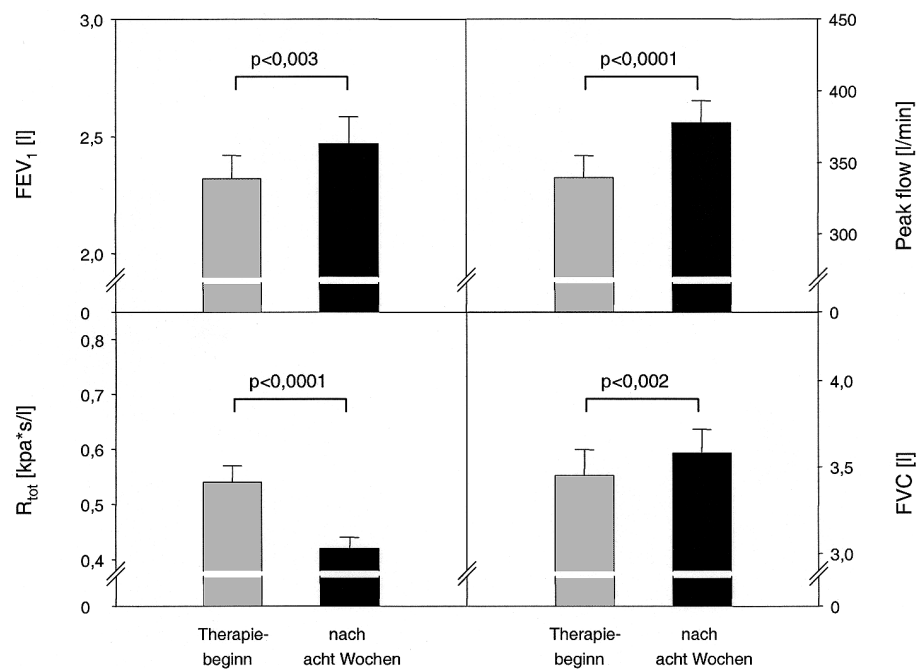


Abb. 2 Vergleich der Lungenfunktionsparameter zu Therapiebeginn und nach Abschluss des Beobachtungszeitraumes.

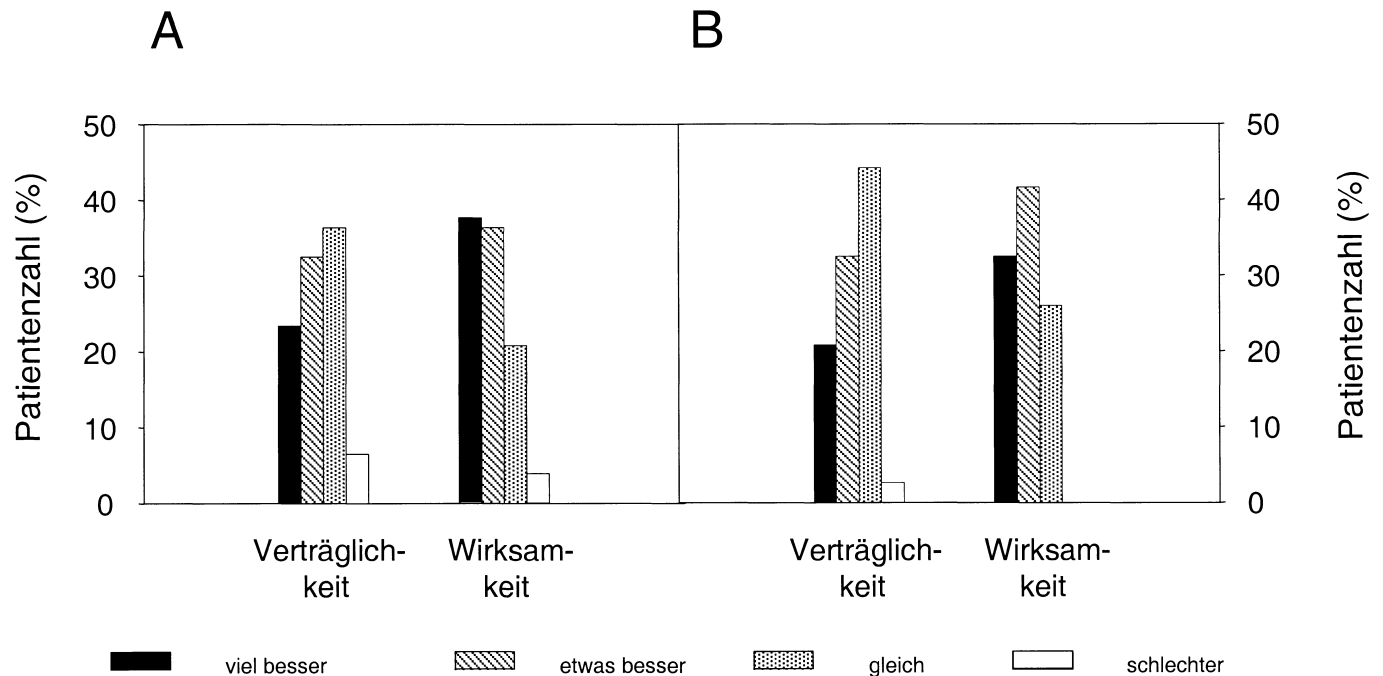


Abb. 3 Einschätzung von Verträglichkeit und Wirksamkeit im Vergleich zur Vortherapie aus Sicht der Patienten (A) und des Arztes (B).

Vergleich der inhalativen Vormedikation

Bei unterschiedlicher inhalativer Vormedikation erfolgte eine weiterführende Analyse der Lungenfunktionsparameter anhand dieser Subgruppen (Tab. 1), um ggf. einen Einfluss der Vormedikation zu erkennen. Hierbei zeigte sich, dass die Besserung der Lungenfunktionsparameter in allen Patientengruppen unabhängig von der vorbestehenden Therapie aus langwirkendem β_2 -Sympathomimetikum und inhalativem Glukokortikoid annähernd gleich war (Abb. 4). Es konnte keine Patientengruppe identifiziert werden, die besonders von der Umstellung profitiert hat.

Diskussion

Eine Kombinationstherapie aus langwirkenden β_2 -Sympathomimetika und inhalativen Kortikosteroiden ist „state of the art“ bei der Therapie des persistierenden mittelgradigen und schweren Asthma bronchiale [1]. Klinische Studien hierzu haben die Überlegenheit dieser Therapie im Vergleich zur alleinigen Therapie mit inhalativen Glukokortikoiden belegt [2]. In der Untersuchung konnte gezeigt werden, dass Patienten, obwohl bereits auf eine Kombinationstherapie aus langwirkenden β_2 -Sympathomimetika und inhalativen Kortikosteroiden eingestellt, von

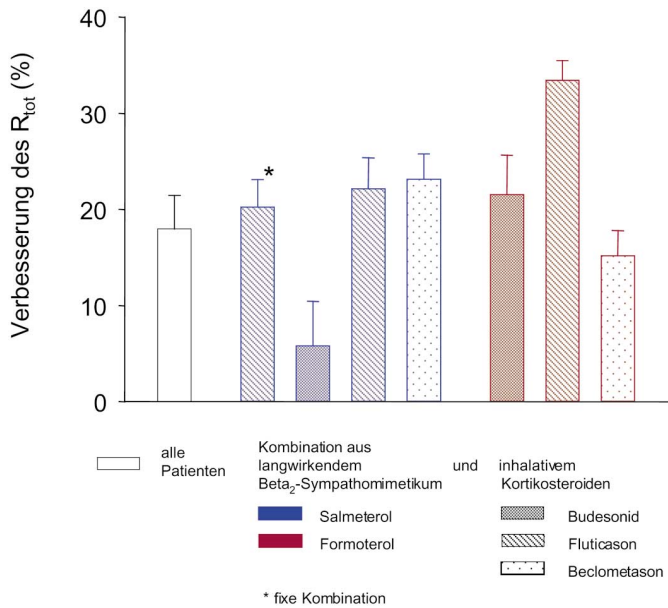


Abb. 4 Relative Besserung von R_{tot} bei den Subgruppen (Tab. 1) im Vergleich zur durchschnittlichen Besserung bei allen 80 Patienten.

einer Umstellung auf Miflonide® und Foradil® profitiert haben. Dies ließ sich einerseits durch Besserung der Lungenfunktionsparameter zeigen, andererseits bestätigte sich dies anhand der Ergebnisse der erhobenen Befragungen sowohl des Arztes als auch der Patienten.

Die Umstellung der Therapie erfolgte aufgrund der Angabe einer unzureichenden Vortherapie. Hauptargument war hierbei die subjektive Unzufriedenheit der Patienten. Der Wunsch nach größerer Flexibilität, der einer besseren individuellen Therapieanpassung entsprach, war zum einen gegen eine fixe Kombination gerichtet. Er entsprach zum anderen dem Wunsch einer individuellen Anpassung der Medikamentendosis. Probleme mit dem Applikationssystem und Nebenwirkungen spielten eine eher untergeordnetere Rolle. Die aufgeführten Gründe sind subjektiver Natur, spielen jedoch für den Patienten eine bedeutende Rolle, denn gerade die Zufriedenheit mit der Therapie ist ein wichtiger Faktor für die Lebensqualität.

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um eine nicht kontrollierte Studie. Durch das Fehlen einer Kontrollgruppe ist eine Objektivierung der beobachteten Besserung erschwert. Verschiedene Gründe können Ursache für den gefundenen Effekt – die Besserung der Lungenfunktionsparameter – sein. Ein wichtiger Grund ist die im Rahmen der Umstellung der Medikation erfolgte Schulung und individuelle Therapieabstimmung. Die Patienten wurden ausführlich in die Applikation unterwiesen. Die Inhalationstechnik wurde trainiert. Dies hatte sicher einen Einfluss auf die beobachtete Besserung der Lungenfunktion, denn der Effekt von Schulungsprogrammen hinsichtlich einer besseren Asthma-Kontrolle wurde in randomisierten und kontrollierten Studien belegt [13]. Dieser Schulungseffekt kann bei fehlender Kontrollgruppe nicht sicher vom Effekt der Medikation unterschieden werden. Weiterhin erfolgte eine regelmäßige Kontrolle der Patienten ca. alle vier Wochen. Da psychologische Aspekte beim Asthma ebenfalls eine Rolle spielen [14], kann die intensiverte Betreuung ebenfalls zum verbesserten „outcome“ beigetragen

haben. Ebenso wenig lässt sich die Änderung der Patienten-Compliance in der Hinsicht objektivieren, dass Patienten mit im Vorfeld mangelnder Mitarbeit identifiziert werden konnten.

Als ein weiterer Grund für das verbesserte „outcome“ kommt die Änderung des Applikationssystems infrage. Den Hauptanteil der derzeit gebräuchlichen Applikationssysteme nehmen die Trockenpulver-Inhalationssysteme ein. Sie sind atemzuggetriggert und stellen so relativ niedrige Anforderungen an die Koordinationsfähigkeit der Patienten. Als Nachteil ist die Abhängigkeit der Freisetzung der abgegebenen Dosis und des Depositionsortes der Partikel vom Inspirationsfluss zu nennen [15]. Bei höheren Flüssen steigt der Anteil der kleinen, respirablen Teilchen an. Beeinflusst wird dieser Inspirationsfluss durch den spezifischen Inhalations-Widerstand des Applikators, der sich aus dem Verhältnis zwischen Druckabfall und Flussrate berechnet [16]. Dieser Parameter beeinflusst sowohl Patienten-Compliance als auch den Erfolg der Inhalation. Bei zu hohem Widerstand kann es besonders bei Kindern und Patienten mit hochgradig chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen zu Problemen kommen, die erforderlichen Atemmanöver durchzuführen. Durch die Therapieumstellung kam es bei allen Patienten zum Einsatz des Aerolizers®. Dieser zeigt eine geringere Abhängigkeit der abgegebenen Dosis vom Luftfluss-Widerstand z. B. gegenüber dem Turbohaler® [17], was zu einer besseren Wirkstoffapplikation auch bei niedrigeren Flüssen führen kann. Eine andere Studie zeigte bezüglich der Applikationssysteme Aerolizer® und Turbohaler® vergleichbare Ergebnisse nach einer vierwöchigen Behandlung von Asthmapatienten, gab jedoch für den Aerolizer® ein leichteres Handling an [18]. Andere Untersuchungen fanden keinen Unterschied zwischen den beiden Applikationssystemen [19].

Die Umstellung von Salmeterol mit einem langsamen Wirkungseintritt [20] auf Formoterol mit dem bekannten Soforteffekt (2–5 min) [21] kann zur Erklärung der nachgewiesenen Verbesserung der Lungenfunktion nicht herangezogen werden, da die Subgruppenanalyse keine deutlichen Unterschiede aufzeigen konnte (Abb. 4). Als ein weiterer Grund für eine Verbesserung der Lungenfunktion ist eine Änderung der Dosis der inhalativen Medikation zu diskutieren. In acht Fällen erfolgte eine Erhöhung der Dosis, eine Dosisreduktion in zwei Fällen. Alle Dosisänderungen wurden erst vier Wochen nach Umstellung der Therapie vorgenommen. Bei den untersuchten Lungenfunktionsparametern zeigte sich jedoch der Haupteffekt der Besserung bereits nach vier Wochen. Somit scheidet eine Dosiserhöhung als Hauptargument für die gefundene Besserung zwischen Studienbeginn und erster Visite aus. Bei R_{tot} fiel dagegen eine Besserung von 10% zwischen erstem und zweitem Kontrollbesuch auf. Hier könnte die Dosisanpassung ein Grund der beobachteten Besserung des Atemwegswiderstandes sein.

Die Besserung der Lungenfunktion wurde sowohl in der Lungenfunktion als auch im Peak-Flow-Monitoring der Patienten deutlich. Dabei war die Besserung in der Lungenfunktion deutlicher als bei der Peak-Flow-Selbstkontrolle. Ursachen hierfür sind neben den unterschiedlichen Messtechniken nicht übereinstimmende Messzeitpunkte, Probleme bei der Handhabung des Peak-Flow-Meters sowie Unterschiede in der Mitarbeit der Patienten.

Zusammenfassend wurde in dieser Untersuchung gezeigt, dass sich die Lungenfunktion bei Patienten mit mittelgradigem oder schwerem Asthma bronchiale nach Umstellung auf Miflonide®/Foradil® gebessert hat. Gleichzeitig gaben die Patienten eine Besserung ihrer asthmadeingetragenen Beschwerden an, nachdem sie die Vortherapie als unzureichend empfunden hatten. Diese objektiv nachgewiesene Besserung der Beschwerden, die ihre Gründe neben der Umstellung der Medikation sowohl in der Patientenunterweisung als auch in der Änderung des Applikationssystems und zumindest teilweise auch in der besseren Dosisanpassung haben können, zeigt, dass eine Therapie mit Miflonide®/Foradil® eine gute Alternative zu bestehenden Kombinationstherapien (sowohl fixen als auch freien) des Asthma bronchiale ist.

Literatur

- 1 Wettengel R, Berdel D, Hofmann D et al. [Recommendations for asthma therapy in children and adults]. *Pneumologie* 1998; 52 (11): 591–601
- 2 Barnes PJ. Clinical outcome of adding long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids. *Respir Med* 2001; 95 (Suppl B): S12–16
- 3 Greening AP, Ind PW, Northfield M et al. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group. *Lancet* 1994; 344 (8917): 219–224
- 4 Woolcock A, Lundback B, Ringdal N et al. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153 (5): 1481–1488
- 5 Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *Bmj* 2000; 320 (7246): 1368–1373
- 6 Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β_2 -agonists and corticosteroids. *Eur Respir J* 2002; 19 (1): 182–191
- 7 Spoelstra FM, Postma DS, Hovenga H et al. Additive anti-inflammatory effect of formoterol and budesonide on human lung fibroblasts. *Thorax* 2002; 57 (3): 237–241
- 8 Kips JC, Pauwels RA. Long-acting inhaled β_2 -agonist therapy in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 (6): 923–932
- 9 Barnes PJ. Effect of β -agonists on inflammatory cells. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104 (2 Pt 2): S10–17
- 10 Baluk P, McDonald DM. The β_2 -adrenergic receptor agonist formoterol reduces microvascular leakage by inhibiting endothelial gap formation. *Am J Physiol* 1994; 266 (4 Pt 1): L461–468
- 11 Mak JC, Nishikawa M, Barnes PJ. Glucocorticosteroids increase β_2 -adrenergic receptor transcription in human lung. *Am J Physiol* 1995; 268 (1 Pt 1): L41–46
- 12 Juniper EF, Guyatt GH, Ferrie PJ et al. Measuring quality of life in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147 (4): 832–838
- 13 Klein JJ, van der Palen J, Uil SM et al. Benefit from the inclusion of self-treatment guidelines to a self-management programme for adults with asthma. *Eur Respir J* 2001; 17 (3): 386–394
- 14 Lehrer P, Feldman J, Giardino N et al. Psychological aspects of asthma. *J Consult Clin Psychol* 2002; 70 (3): 691–711
- 15 Nielsen KG, Skov M, Klug B et al. Flow-dependent effect of formoterol dry-powder inhaled from the Aerolizer. *Eur Respir J* 1997; 10 (9): 2105–2109
- 16 Clark AR, Hollingworth AM. The relationship between powder inhaler resistance and peak inspiratory conditions in healthy volunteers – implications for in vitro testing. *J Aerosol Med* 1993; 6 (2): 99–110
- 17 Chew NY, Chan HK. In vitro aerosol performance and dose uniformity between the Foradil Aerolizer and the Oxis Turbuhaler. *J Aerosol Med* 2001; 14 (4): 495–501
- 18 Eliraz A, Ramirez-Rivera A, Ferranti P et al. Similar efficacy following four weeks treatment of asthmatics with formoterol 12 micrograms b.d. delivered by two different dry powder inhalers: differences in inhaler handling. *Int J Clin Pract* 2001; 55 (3): 164–170
- 19 Lotvall J, Mellen A, Arvidsson P et al. Similar bronchodilation with formoterol delivered by aerolizer or turbuhaler. *Can Respir J* 1999; 6 (5): 412–416
- 20 Kottakis J, Cioppa GD, Creemers J et al. Faster onset of bronchodilation with formoterol than with salmeterol in patients with stable, moderate to severe COPD: results of a randomized, double-blind clinical study. *Can Respir J* 2002; 9 (2): 107–115
- 21 Benhamou D, Cuvelier A, Muir JF et al. Rapid onset of bronchodilation in COPD: a placebo-controlled study comparing formoterol (Foradil Aerolizer) with salbutamol (Ventodisk). *Respir Med* 2001; 95 (10): 817–821