

Feste Kombinationen sind Mittel der ersten Wahl bei allen Schweregraden des persistierenden Asthmas – Contra

Fix Combinations Should Be First Line Therapy in Asthma Irrespective of its Severity – Contra

Antiasthmatische Therapie ist, wie jede andere pharmakologische Behandlung, individuell zu bestimmen und auf ihren Erfolg zu prüfen. Dabei können Empfehlungen in der Wahl der Therapie und der einzusetzenden Dosis hilfreich sein. Andererseits fehlt für die Mehrheit der Therapieempfehlungen und Leitlinien der Nachweis, dass deren konsequentes Befolgen in großen Populationen klinisch relevante Verbesserungen der individuellen oder der kollektiven Gesundheit nach sich zieht. Dies mag unter anderem daran liegen, dass Therapieempfehlungen oft nur den minimal erzielbaren Konsens unter unzureichend definierten und arbiträr gewählten Experten darstellen. Letztere erarbeiten Empfehlungen auf dem Boden der vorliegenden, meist unzureichenden wissenschaftlichen Literatur und dem Hintergrund ihrer individuellen Erfahrungen.

Trotz dieser einleitenden Einwände haben Therapieempfehlungen oder Leitlinien dadurch eine bessere Legitimation als individuelle ärztliche Entscheidungen. Umso schwieriger wird es daher, Begründungen für Therapieverfahren zu finden, denen die Zustimmung in Therapieempfehlungen und Leitlinien bislang versagt wurde. Welche Gründe können angeführt werden, um die Indikation von Medikamenten oder deren Kombination zu erweitern?

Anführen lässt sich z. B. der Fall, dass neue, überzeugende Untersuchungen an repräsentativen Populationen zeigen, dass nachvollziehbare und für die Betroffenen relevante Vorteile zur bisherigen besten Therapie bestehen. Über die Frage, was und wie viel den Begriff klinische Relevanz bestimmt, herrscht häufig Uneinigkeit.

Alternativ könnte der Nachweis erheblich geringerer Nebenwirkungen oder eines wesentlichen ökonomischen Vorteils bei gleicher Wirkung zu einer Änderung der Indikation führen. Als weitere Aspekte wären zu nennen eine Vereinfachung der Behandlung und/oder eine bessere Akzeptanz der Therapie durch den Patienten. Mit all diesen Argumenten wird tatsächliche oder vermeintliche Innovation in der Therapie beworben und einige dieser Argumente tauchen auch bei der Beantwortung der Frage auf, ob feste Kombinationen Mittel der ersten Wahl bei allen Schweregraden des persistierenden Asthmas sein sollen.

Nun liegt es in der Natur der Sache, dass in einer „Kontra“-Darstellung die dafür sprechenden Argumente ausgeklammert werden (diesbezüglich sei auf den Artikel von Rainer Hauck in der gleichen Ausgabe verwiesen) und Gesichtspunkte beleuchtet werden, die nahe legen, dass feste Kombinationen nicht erste Wahl bei allen Schweregraden des Asthmas sein sollen. Die gestellte Frage dreht sich natürlich nicht darum, ob feste Kombinationen aus inhalativem Glukokortikosteroid und lang wirksamem β_2 -Agonisten beim schweren Asthma eingesetzt werden, sondern darum, ob auch die Patienten mit leichtem Asthma dieser Therapie zugeführt werden können und vor allem auch sollen. Die herstellende Industrie für diese Produkte hat dabei nicht ganz ohne Begehrlichkeit erkannt, dass die Patienten mit leichtem Asthma auch noch den größten Anteil unter den Asthmapatienten stellen. Sofern ist auch die Versuchung nicht gering, Argumente zu finden oder zu fabrizieren, die nahe legen, die Indikation für fixe Kombinationen auch auf diese Patientengruppe zu erweitern.

Institutsangaben

Abteilung für Pneumologie, Universität Rostock

Anmerkung

Nach einem Vortrag auf dem 35. Bad Reichenhaller Kolloquium, 20. – 22. 6. 2003
Nachdruck aus Atemwegs- und Lungenkrankheiten 2003;11

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. J. Christian Virchow · Direktor, Abteilung für Pneumologie · Klinik und Poliklinik für Innere Medizin · Medizinische Fakultät · Universität Rostock · Ernst-Heydemann-Str. 6 · 18055 Rostock · E-mail: johann-christian.virchow@med.uni-rostock.de

Bibliografie

Pneumologie 2003; 57: 677–680 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387

Hält nun die Forderung, dass auch Patienten mit leichtem Asthma mit fixen Kombinationen zu behandeln sind, einer kritischen Prüfung stand?

Zunächst, und das ist auch die Meinung des Autors, ja: Es spricht viel dafür, ist hinlänglich dokumentiert und entspricht der klinischen Erfahrung, dass Patienten mit Asthma, ergo auch Patienten mit leichtem Asthma, mit fixen Kombinationen gut zu behandeln sind. Das entscheidende, bislang unbeantwortete Dilemma ist aber, dass es bis heute schwierig zu belegen ist, ob die Patienten und/oder deren Erkrankung davon auch angemessen profitieren oder ob dem Grundsatz „primum nihil nocere“ durch derartige Therapie nicht Rechnung getragen wird. Denn auch zuviel, unnötige und/oder unwirksame Therapie ist nicht nur zu vermeiden, sondern kann sogar schaden.

Das SGB V 5, §2 definiert als Leistung der Solidargemeinschaft dass Therapie in „(1) ...Qualität und Wirksamkeit ... dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu entsprechen und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen“ habe.

Ärzte (im Gesetzestext unter „Leistungserbringer“ subsumiert) haben „(4) ... darauf zu achten, dass Leistungen wirksam und wirtschaftlich erbracht und nur im notwendigen Umfang in Anspruch genommen werden“.

Daraus ergibt sich zunächst die Frage nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse, denn dieser unterliegt, wie oben erwähnt, einer gewissen Bandbreite an Interpretationsmöglichkeit und ist vergleichsweise und zunehmend schnelllebig und damit oft wenig tragfähig. Deshalb neigen die Interpretierenden nicht zuletzt vor dem Hintergrund der selektiven Wahrnehmung eigener Erfahrung zu Analogieschlüssen, um fehlende Evidenz zu ersetzen. Dies hingegen gilt es immer wieder kritisch zu beäugen.

Können frühere Erfahrungen herangezogen werden, um dies zu klären? Es gibt eine Reihe von Beispielen, wo anhand von Analogieschlüssen therapeutisches Vorgehen etabliert und gerechtfertigt wurde:

Überprüft man heute mit einer Medline-Recherche die Stichworte „lidocaine prophylaxis myocardial infarction arrhythmia“ so finden sich von 1967–2000 insgesamt 225 Literaturstellen, von denen viele den Einsatz von Lidocain in der Arrhythmieprophylaxe nach akutem Myokardinfarkt befürworten, auch wenn die Ergebnisse dazu nicht wirklich eindeutig überzeugten. Der Analogieschluss aber lautete (vereinfacht) wie folgt:

Lidocain ist ein Antiarrhythmicum und verhindert primäres Kammerflimmern.

Patienten mit Myokardinfarkt haben oft Kammerflimmern. Ergo: Prophylaktische Gabe von Lidocain bei Myokardinfarkt verhindert Kammerflimmern. Logisch!

Und so ließ sich auch in hoch renommierten Journalen zeigen, dass z. B. bei 6024 Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt, die nach Randomisierung, prophylaktisch 400 mg Li-

docain oder Plazebo erhielten und für 60 min mit EKG überwacht wurden nur 8 Patienten unter Verum, hingegen 17 Kontrollen ($p=0,08$) Kammerflimmern entwickelten. Post-hoc-Analysen ergaben, dass 15 min nach Lidocaingabe, also nach Anfluten des Medikaments sogar nur noch 2 Patienten mit Verum aber 12 Kontrollen ($p=0,01$) Kammerflimmern erlitten und man folgerte aus diesen Ergebnissen, dass i. m. Gabe von Lidocain durch Rettungssanitäter, ... oder gar durch den Patienten selber „may be useful ... when acute MI is suspected outside the hospital“ [3]. Dies wurde praktizierte Lehrmeinung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse. Bis 5 Jahre später verschiedene Untersuchungen, einschließlich der nachgenannten Metaanalyse erschienen, die schlussfolgerten, dass „lidocaine administered ... during the prehospital phase of AMI will not reduce mortality by a clinically important amount“ aber „in the hospital phase of monitored, uncomplicated AMI (lidocaine) may increase mortality“ ... [2].

Fazit daraus ist, dass eine Therapie die unmittelbar wirkt, noch lange nicht langfristig gut sein muss. Dafür gibt es hinlänglich Beispiele und die berechtigte Frage besteht weiter, ob wir heute klüger, zurückhaltender und erfahrener sind?

Für den Einsatz der fixen Kombination beim leichten Asthma wird auf die Frage, ob deren dauerhafter Einsatz negative Auswirkungen haben könnte, später noch eingegangen. Zunächst aber soll die Frage beantwortet werden, ob sie denn überhaupt wirksam ist. Natürlich, sagen deren Befürworter. Aber welche Parameter werden dazu angeführt?

1. „Langzeitverbesserung der bronchialen Hyperreagibilität“: Es ist bis heute unklar, ob sich die bronchiale Hyperreagibilität des Patienten mit Asthma in klinisch relevanter Art und Weise bessern lässt. Vieles spricht dafür, dass die bronchiale Hyperreagibilität eine möglicherweise konstitutionelle Eigenheit des Asthmas mit geringfügiger Variabilität auf Therapie darstellt. Studien bei Kindern zeigen, dass selbst durch 4-jährige Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden die bronchiale Hyperreagibilität nur geringfügig abnimmt aber nicht normalisiert [1]. Ob sich dies durch Fixkombinationen verbessern lässt, ist zweifelhaft und entbehrt derzeit jeder experimentellen Grundlage.
2. „Synergistische Effekte der Kombination insbesondere gegen die Tachyphylaxie der bronchoprotektiven Wirkung der β_2 -Agonisten“: Dafür gibt es eine Reihe von Untersuchungen, die mehr oder weniger anschaulich zeigen, dass die gleichzeitige Verabreichung von Glukokortikosteroiden mit β_2 -Agonisten einer Tachyphylaxie des bronchoprotektiven Effekts von β_2 -Agonisten entgegenwirken, ihn aber keinesfalls völlig aufheben. Zudem, und das spricht dagegen, fixe Kombinationen einzusetzen, ist das Ausmaß der Tachyphylaxie des bronchoprotektiven Effekts von β_2 -Agonisten von deren Einsatz abhängig, d. h. wird auf deren Gabe verzichtet, was fixe Kombinationen ja nicht zulassen, kann auch keine Tachyphylaxie entstehen.
3. „Die dauerhafte Therapie mit fixen Kombinationen von β_2 -Agonisten und Glukokortikoiden bietet beim leichtem Asthma klinische Vorteile“: Das ist aber nicht ausreichend dokumentiert. Dies mag daran liegen, dass die klassischen Erfolgsparameter wie Lungenfunktion und Symptome bei dieser leichten Erkrankungsform keine Verbesserung aufweisen

können, da sie entweder nur minimal oder gar nicht eingeschränkt sind, aber auch daran, dass die Fixkombination möglicherweise pathologische Besonderheiten der asthmatischen Erkrankung adressiert, die bei diesem Schweregrad nicht vorherrschend sind. Wie dem auch sei, gegenwärtig ist eine klinisch relevante Wirkung der dauerhaften Therapie mit der Fixkombination beim leichten Asthma nicht dokumentiert. So ließen sich bei 274 randomisierten Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Asthma durch Therapie mit 100–250 µg Fluticason 2 × tgl. durch Therapie mit Salmeterol 50 µg 2 × tgl. plus Fluticason über 12 Wochen gegenüber einer Verdopplung der Fluticasondosis nur sehr geringe Verbesserungen für die Kombinationen zeigen. Das Fazit, dass „in this group of patients still symptomatic despite 100 or 250 micrograms fluticasone propionate twice daily, the addition of salmeterol caused a greater improvement in lung function and symptom control than doubling the dose of fluticasone propionate“ ist sehr kritisch zu beäugen und die Symptomatik dieser Patienten legt nahe, dass die Mehrzahl doch eher aus der Gruppe der Patienten mit mittelschwerem Asthma stammte [6]. Die Datenlage bei der Kombination aus Budesonid und Formoterol ist nicht zufrieden stellender. Stellvertretend soll eine Untersuchung zitiert werden, in der 467 Patienten mit einer mittleren FEV₁ von 82% vom Sollwert für 12 Wochen mit Budesonid/Formoterol-Fixkombination oder Budesonid höher dosiert behandelt wurden. Auch hier sind die Ergebnisse, die Wirkungsvorteile für die Fixkombination ergeben dergestalt, dass sie einer kritischen Betrachtung nur bedingt standhalten. Die initial etwas ausgeprägtere Lungenfunktionsverbesserung nivelliert sich gegen Ende der Studie und die Frage bleibt, ob eine mittlere Verbesserung von Peak Flow oder FEV₁ im Bereich von < 10% bei Ausgangswerten von 82% vom Soll klinisch merkbar oder klinisch relevant ist. In dieser Studie deutet eine Grafik zwar auf eine marginal geringere Exazerbationshäufigkeit bei den kombinationsbehandelten Patienten hin, ob der Unterschied jedoch statistisch signifikant ist, bleibt in der Studie unerwähnt (zumindest hat der Autor dies trotz mehrmaligem Durchlesen nicht gefunden) [4]. Selbst wenn dem so wäre, sind diese Ergebnisse, die eine geringere Exazerbationshäufigkeit unter Fixkombination nahe legen, in gewissem Widerspruch zu einer früheren Studie bei mittelgradigem bis schwerem Asthma, wo die Reduktion der Exazerbationen eher mit der Erhöhung der Glukokortikosteroiddosis einherging als mit der Kombination mit einem lang wirksamen β₂-Agonisten [5].

4. „Therapievereinfachung durch Zwangsbehandlung des kortikophoben, Chemie vermeidenden Bioneurotikers mit anti-entzündlicher Therapie“: Das ist das am häufigsten angeführte Argument, das bei Patienten, die ohnehin bei schwererem Asthma eine Dauertherapie mit lang wirksamen β₂-Agonisten und Glukokortikosteroiden benötigen, sogar zutreffen mag. Hingegen gibt es bis heute keine erwähnenswerte Studie von ausreichender Dauer, die bei Patienten mit leichtem Asthma untersuchte, ob durch Einsatz der Fixkombination bei diesen Patienten klinisch fassbare Vorteile in der Wirkung bestehen. Die wenigen Studien, die zitierbar wären, sind einerseits an einer Hand abzählbar, andererseits umfassen sie Patienten mit mild-to-moderate Asthma und es lässt sich aus den zusammengefassten Daten nicht extrapolieren, durch welche Patienten die schwachen Vorteile zugunsten der Fixkombina-

tion zustande kommen. Insofern sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt Therapieschemata, bei denen die Inhalationsfrequenz der Fixkombination nach den Symptomen des Patienten geändert werden sollen [7] abzulehnen, da Studien fehlen, die dieses Vorgehen untermauern. Dies umso mehr, als auch hinreichend robuste Daten dazu fehlen, ob die einzelnen Dosen von lang wirksamen β₂-Agonisten und inhalativen Glukokortikosteroiden bzw. deren Verhältnis zueinander, wie sie für die fixen Kombinationen gewählt wurden, bei leichtem Asthma überhaupt angemessen sind. Auch wenn der klinische Erfolg dies zunächst suggeriert, so ist bis heute nicht in ausreichend langen Vergleichsbeobachtungen untermauert, ob das Verhältnis von Dosis und Wirkdauer bei Fixkombinationen optimal gewählt ist und ob die gewählten Dosierungen in der Fixkombination in pharmakologisch sinnvoller Weise übereinstimmen. Um diese Frage zu beantworten, sind die vorhandenen Studien beim leichten Asthma zu kurz oder die Studien umfassen keine Patienten mit leichtem Asthma.

5. Nächste Behauptung: Wenn „leichte Asthmatiker“ mit der Fixkombination behandelt werden, gibt es seltener einen Progress zu schwereren Formen als bei Asthmatikern ohne diese Therapieoption. Auch wenn ein derartiger prognostisch günstiger Effekt durchaus denkbar wäre: Es gibt bis heute keine Studien, die das glaubhaft und über einen ausreichend langen Zeitraum belegen. Auch die gerne zitierte „klinische Erfahrung“ mit dem Einsatz von Fixkombinationen beim leichten Asthma kann nicht herhalten, denn der klinische Eindruck drängt sich nicht auf, dass diese Patienten eine bessere Langzeitprognose aufweisen. Es ist nach der Datenlage vielmehr davon auszugehen, dass sich die Prognose schicksalhaft und durch die Vormedikation unbeeinflusst verhält.

6. Schließlich bleibt nur das Argument, „dass die Fixkombination die Therapie vereinfacht“. Dies aber unter Inkaufnahme, dass möglicherweise zu hoch dosiert wird. Hinsichtlich der Wirkung wird dem Analogieschluss vertraut, dass Fluticason oder Budesonid inhalative Glukokortikoide sind und antientzündlich wirken, während Formoterol oder Salmeterol lang wirksame β₂-Agonisten sind, die bronchospasmolytisch wirken. Da die asthmatische Entzündung die symptomatische Bronchokonstriktion verursacht (so der unerlaubte Analogieschluss), muss die Kombination von Budesonid und Formoterol bzw. von Fluticason und Salmeterol sinnvoll sein. Das erscheint vordergründig auch nachvollziehbar und „logisch“. Für das leichte Asthma fehlen aber bis heute entsprechende Daten. Zwar sind einige Untersuchungen an Patienten mit leichtem bis mittelgradigem Asthma publiziert worden, bei denen aber unklar bleibt, wie hoch der Anteil der Patienten mit leichtem Asthma war (wenn überhaupt eine nennenswerte Gruppe von Patienten mit leichtem Asthma eingeschlossen wurde). Da sich beim leichten Asthma nur wenig verbessern lässt, da diese Patienten wenig bis keine Exazerbationen, nur geringe Beschwerden und keine nennenswerte Lungenfunktionseinschränkung aufweisen, ist es schwierig, eine relevante Verbesserung zu zeigen und man weicht in Ermangelung besserer Daten gerne auf die oben genannten, aber unerlaubten Analogieschlüsse zurück.

Darf nun anhand der genannten Gründe unterstellt werden, dass eine Therapie des leichten Asthmas mit Fixkombinationen zumindest nicht schaden kann? Auch dazu ist die Datenlage unzu-

reichend. Unabhängig von unwirtschaftlicher Ressourcenallokation und daraus resultierenden möglichen ökonomischen Nachteilen durch Einsatz von zuviel Therapie ist heute nicht auszuschließen, dass die antiasthmatische Dauertherapie zu strukturellen Veränderungen führen kann, die sich derzeit noch den traditionellen Parametern entziehen, die zur Erfolgskontrolle antiasthmatischer Therapie eingesetzt werden. Die strukturellen Änderungen der Bronchialwand, die mit Asthma assoziiert werden und die zu einer Irreversibilität der asthmatischen Atemwegsobstruktion führen, sind in der nachfolgenden Tab. 1 genannt:

Tab. 1 Strukturelle Änderungen der Bronchialwand beim Asthma mit Beziehung zum so genannten Airway Remodelling

- Becherzell-Hyperplasie
- Hyperplasie der submukösen Drüsen
- Deposition extrazellulärer Matrixproteine
- Veränderungen des Epithels
- Infiltration von Entzündungszellen
- Hypertrophie und Hyperplasie der glatten Muskulatur
- vaskuläre Veränderungen
- Veränderungen am Knorpel
- Ablösung des Epithels

In einer 2002 veröffentlichten Arbeit, in der nebst anderen Parametern die Kollagen- und Fibronektindeposition im Bronchialgewebe von sensibilisierten Nagern unter Therapie mit Plazebo, Salmeterol, Fluticason und deren Kombination untersucht wurde, ergab sich eine signifikant höhere Deposition von Fibronektin und Kollagen in den Atemwegen der Tiere, die mit der Fixkombination therapiert wurden [8]. Auch wenn bestätigende Untersuchungen beim Menschen (noch) nicht vorliegen, lassen die vorhandenen Daten nicht ausschließen, dass der dauerhafte Einsatz der Fixkombination bei allergisch sensibilisierten Atemwegen trotz klinisch messbarer Erfolge möglicherweise zu deletären strukturellen Veränderungen führt, die gegenwärtig beim Asthma des Menschen nur noch nicht gemessen werden.

Die Argumente dafür, weshalb eine fixe Kombinationen von lang wirksamen β_2 -Agonisten und inhalativen Glukokortikosteroiden

beim leichten Asthma nicht einzusetzen sind, lassen sich daher wie folgt zusammenfassen:

In der Asthmatherapie, insbesondere beim leichten Asthma ist die Überlegung „viel hilft viel“ nicht belegt. Die Bedenken, dass übermäßige Therapie, z. B. durch Tachyphylaxie der bronchoprotektiven Wirkung oder der Induktion struktureller Änderungen Nachteile bewirken könnten, deren langfristige Auswirkungen sich gegenwärtig in Ermangelung entsprechender Studien nicht abschätzen lassen, sind bis heute unbeantwortet. Schließlich fehlen immer noch überzeugende Daten dafür, dass sich durch die Fixkombination beim leichten Asthma eine klinisch relevante Outcomeverbesserung erzielen lässt. Im Gegenteil, den Ergebnissen moderner tierexperimenteller Untersuchungen zufolge ist nicht auszuschließen, dass die Dauertherapie deletäre Auswirkungen auf das Remodelling haben könnte. Sofern ist die Indikationsstellung einzig aus Bequemlichkeit weder angezeigt noch empfehlenswert.

Literatur

- ¹ Anonymous – The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *NEJM* 2000; 343: 1054–1063
- ² Hine LK, Laird N, Hewitt P et al. Meta-analytic evidence against prophylactic use of lidocaine in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2694–2698
- ³ Koster RW, Dunning AJ. Intramuscular lidocaine for prevention of lethal arrhythmias in the prehospitalization phase of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313: 1105–1110
- ⁴ Laloo UG, Malolepszy J, Kozma D et al. Budesonide and formoterol in a single inhaler improves asthma control compared with increasing the dose of corticosteroid in adults with mild-to-moderate asthma. *Chest* 2003; 123: 1480–1487
- ⁵ Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1405–1411
- ⁶ Noord JA van, Schreurs AJ, Mol SJ et al. Addition of salmeterol versus doubling the dose of fluticasone propionate in patients with mild to moderate asthma. *Thorax* 1999; 54: 207–212
- ⁷ Ukena D, Schlimmer P. Asthmatherapie mit fixen Kombinationen. *Atemw-Lungenkrkh* 2001; 27: 145–154
- ⁸ Vanacker NJ, Palmans E, Pauwels RA et al. Effect of combining salmeterol and fluticasone on the progression of airway remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1128–1134