

S. Molitor<sup>1</sup>  
E. Lieftring<sup>2</sup>  
M. Trautmann<sup>3</sup>  
für die SAS 40030-Studiengruppe<sup>4</sup>

# Asthmakontrolle mit dem Salmeterol/Fluticason Kombinationsdiskus in hoher und mittlerer Dosis im Vergleich zur Standardtherapie

*Asthma Control with the Salmeterol-Fluticasone-Combination Disc Compared to Standard Treatment*

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Mit der vorliegenden Studie sollte überprüft werden, ob eine fixe Kombination aus Salmeterol und Fluticason (SFC) aus einem einzigen Applikationssystem das Asthma ebenso gut kontrollieren kann wie eine Standardtherapie (2-mal täglich ein inhalatives Steroid mit 1000 µg BDP-Äquivalent und zusätzlich ein langwirksames Betasympathomimetikum und/oder Theophyllin und/oder Montelukast). **Patienten und Methoden:** In einer prospektiven, randomisierten Studie wurden Patienten mit mittelgradigem bis schwerem Asthma bronchiale entweder auf eine 2-mal tägliche Inhalation mit 50 µg Salmeterol und 500 µg Fluticason aus dem Viani® forte 50/500 µg Diskus® umgestellt (n = 142 Patienten), oder sie behielten ihre bisherige Standardtherapie bei (n = 89 Patienten). Wenn nach 8 Wochen eine gute Asthmakontrolle erreicht wurde, wurde die Steroiddosis in den Wochen 9 bis 16 halbiert. **Ergebnisse:** Nach Umstellen auf SFC erreichten 81 % und in der Standardtherapiegruppe 80 % der Patienten nach 8 Wochen eine gute Asthmakontrolle. Nach Halbieren der ICS-Dosis blieb bei 90 % der SFC-Patienten, aber nur bei 75 % der Vergleichsgruppe, die Asthmakontrolle gut (p = 0,031). Auch Asthmasymptome und Bedarfsmedikation blieben bei SFC-Patienten signifikant stabiler (p < 0,05). **Schlussfolgerungen:** Patienten mit mittelschwerem Asthma können mit einer fixen Salmeterol-Fluticason-Kombination eine ebenso gute Asthmakontrolle erreichen wie mit einer Standardtherapie aus verschiedenen Komponenten. Bei den meisten SFC-Patienten kann die Steroiddosis halbiert werden, ohne die Asthmakontrolle zu verlieren.

## Abstract

**Background:** The present study aimed to investigate whether a fixed combination of salmeterol and fluticasone (SFC) from a single inhaler provides sufficient asthma control comparable to that achieved with standard treatment (inhaled steroid in a dose of 1,000 mcg BDP- (beclomethasone dipropionate) equivalent plus a LABA and/or theophylline and/or montelukast). **Patients and methods:** In a prospective, randomised study patients with moderate or severe asthma were either switched to a twice daily inhalation of 50 mcg salmeterol plus 500 mcg fluticasone from the Viani® forte 50/500 mcg Diskus® (n = 142 patients), or they were maintained on standard treatment (n = 89 patients). If adequate asthma control was achieved after 8 weeks, the dose of the inhaled steroid was reduced by 50% during weeks 9 to 16. **Results:** After 8 weeks, 81% of the patients who had been switched to SFC and 80% of patients on standard treatment achieved sufficient asthma control. After reducing the ICS dose by 50%, asthma control remained appropriate in 90% of SFC-patients, but only in 75% of patients receiving standard treatment (p = 0.031). In addition, asthma symptoms and use of rescue medication were significantly more stable in SFC patients (p < 0.05). **Conclusions:** With the salmeterol fluticasone combination product, patients with moderate asthma can achieve a control of their asthma, which is as good as that after standard treatment. In most SFC patients the fluticasone dosage can be reduced by 50% without losing asthma control.

### Institutsangaben

<sup>1</sup>Arzt für Allgemeinmedizin, Allergologie, Betriebsmedizin, Umweltmedizin, Allergo Medic Klinisches Institut, Hannover  
<sup>2</sup>Ärztin für Lungen- und Bronchialheilkunde, Internistin, Berlin  
<sup>3</sup>GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, München  
<sup>4</sup>teilnehmende Ärzte siehe „Danksagung“

### Korrespondenzadresse

Dr. Marion Trautmann · Fachbereich Pneumologie · GlaxoSmithKline GmbH & Co KG · Theresienhöhe 11 · 80339 München · E-mail: marion.trautmann@gsk.com

Eingang: 14. Juli 2004 · Nach Revision akzeptiert: 20. November 2004

### Bibliografie

Pneumologie 2005; 59: 167–173 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
DOI 10.1055/s-2004-830175  
ISSN 0934-8387

## Einleitung

Seit einigen Jahren sind fixe Kombinationspräparate auf dem Markt, die sowohl ein inhalatives Kortikosteroid als auch ein langwirksames  $\beta_2$ -Sympathomimetikum enthalten. Die Behandlung mit einem Kombinationspräparat ist für den Patienten einfacher als die Inhalation der jeweiligen Einzelsubstanzen aus separaten Applikationssystemen. Werden Fluticason und Salmeterol aus einem einzigen Diskus<sup>®</sup> kombiniert verabreicht, kann damit die Dosierung der inhalativen Steroide niedriger gehalten werden als ohne Salmeterol [1,2].

Mit der vorliegenden Studie sollte geprüft werden, ob eine einfach anzuwendende Therapie, nämlich die zweimal tägliche Inhalation einer fixen Kombination aus 50  $\mu\text{g}$  Salmeterol und 500  $\mu\text{g}$  Fluticason (SFC), genauso gut wirksam ist wie die bisherige Standardtherapie, die aus einem hochdosierten inhalativen Steroid und mindestens einem weiteren Asthmamedikament bestehen musste. Nach den Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga soll nach Erreichen der stabilen Phase der Minimalbedarf der Medikation ermittelt werden, indem die Kortikoiddosis um 50% reduziert wird. Im zweiten Teil der klinischen Prüfung wurde daher der Effekt einer Halbierung der Kortikoiddosis untersucht. Die Hypothese war, dass eine Umstellung auf den Salmeterol/Fluticason 50/250  $\mu\text{g}$  Diskus<sup>®</sup> keine schlechtere Asthmakontrolle zur Folge hat. Außerdem wurde die Verträglichkeit der verabreichten Medikamente miteinander verglichen.

## Patienten und Methoden

### Studiendesign, -Medikation und -Ablauf

Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte, offene, multizentrische Parallelgruppenstudie mit einer 2-wöchigen Vorphase und zwei jeweils 8-wöchigen Therapiephasen. In Behandlungsphase I inhalierten die Patienten entweder zweimal täglich mit einer fixen Kombination aus 50  $\mu\text{g}$  Salmeterol und 500  $\mu\text{g}$  Fluticason (Viani<sup>®</sup> forte), oder sie führten ihre bisherige inhalative Kortikoid-Medikation in einer Tagesdosis von 2000  $\mu\text{g}$  BDP-Äquivalent fort, wobei sie zusätzlich entweder ein langwirksames  $\beta_2$ -Sympathomimetikum (LABA) und/oder Theophyllin und/oder Montelukast anwendeten. Die SFC-Gruppe durfte keine zusätzlichen Asthmamedikamente verwenden. Zu Beginn von Behandlungsphase II wurde die Dosis des inhalativen Steroids jeweils halbiert, sofern die Behandlung in den ersten acht Wochen erfolgreich gewesen war (zur Definition siehe Einschlusskriterien).

Die Randomisierung für Behandlungsphase I erfolgte beim zweiten Studienbesuch, sofern der Patient in der Vorphase die entsprechenden Einschlusskriterien erfüllt hatte. Dabei wurden die Patienten nach einer vorher generierten Zufallsreihenfolge im Verhältnis 2 zu 1 (SGC zu Standardtherapie) einer der beiden Behandlungsgruppen zugeordnet. Nach achtwöchiger Therapie in Phase I wurde der Erfolg dieser Behandlung überprüft. War die Asthmakontrolle gut (s. u.), wurde der Patient in Phase II der Studie aufgenommen, die ebenfalls 8 Wochen dauerte.

Folgende Kriterien galten als „nicht ausreichende“ Asthmakontrolle: an 3 Tagen hintereinander wurde ein morgendlicher Peak

flow gemessen, der kleiner als 80% des Durchschnittswertes der letzten 7 Tage der Vorphase war, und es wurden mindestens 3 Hübe Salbutamol zusätzlich benötigt. Im Falle einer solchen Verschlechterung wurde die Dosis des inhalativen Steroids entweder verdoppelt, oder der Prüfarzt entschied sich für eine andere Behandlung, wobei der Patient aus der Studie ausschied.

### Einschlusskriterien

Um in die Studie eingeschlossen werden zu können, mussten erwachsene Patienten ein mittelschweres bis schweres Asthma bronchiale haben [3] mit einer  $\text{FEV}_1$  zwischen 40 und 80% der Norm und einer mindestens 12-%igen  $\text{FEV}_1$ -Reversibilität nach Inhalation von Salbutamol. Erforderlich war eine Therapie mit inhalativen Steroiden in den vorausgegangenen 4 Wochen in folgenden Tagesdosierungen: BDP 1000–2000  $\mu\text{g}$ , Budesonid 800–1600  $\mu\text{g}$ , Flunisolid 1000–2000  $\mu\text{g}$  oder Fluticason 500–1000  $\mu\text{g}$ . Außerdem mussten die Patienten zusätzlich mit einem langwirksamen inhalativen  $\beta_2$ -Sympathomimetikum behandelt worden sein. Weitere Therapiemöglichkeiten waren Theophyllin und/oder ein oraler Leukotrien-Antagonist. Ausschlusskriterien waren starkes Rauchen (mehr als 20 Zigaretten pro Tag), Behandlung mit oralen oder parenteralen Steroiden, Infekt der Luftwege mit Beeinflussung des Asthmas, Krankenhausaufenthalt wegen Atemwegserkrankung, zusätzlich bestehende andere chronische Lungenerkrankung, schwere allgemeine Begleiterkrankungen, Unverträglichkeit oder Allergie gegen die Studienmedikation, und bei Frauen Schwangerschaft, Stillzeit oder inadäquate Kontrazeption.

Während der Vorphase der Studie führten die Patienten ein Asthmatagebuch. Um für die Behandlungsphase I randomisiert werden zu können, musste die Asthmakontrolle in den letzten sieben Tagen der Vorphase „gut“ gewesen sein, was folgendermaßen definiert wurde: der Summen-Asthmascore für Tag und Nacht sollte maximal 14 betragen haben, und es durften weder Exazerbationen aufgetreten noch Notfallbesuche nötig gewesen sein. Diese Kriterien galten auch am Ende von Therapiephase I für die Definition der „guten“ Asthmakontrolle bei Aufnahme in Studienphase II.

### Ziele der klinischen Prüfung

In Behandlungsphase I sollte geprüft werden, ob Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma, die mit hohen Dosen inhalativer Kortikosteroide und mit zusätzlicher Dauertherapie vorbehandelt waren, auf den Salmeterol/Fluticason Kombinationsdiskus (50/500  $\mu\text{g}$ ) umgestellt werden können, ohne dass sich die Asthma-Kontrolle verschlechtert (und obwohl andere Asthmamedikamente abgesetzt wurden). Bei stabilen Patienten sollte in Behandlungsphase II untersucht werden, ob die Asthmakontrolle trotz einer Reduktion der Steroiddosis auf die Hälfte zufriedenstellend blieb. Hauptzielkriterium war die gute Asthmakontrolle, wie sie oben unter „Einschlusskriterien“ beschrieben wurde. Außerdem sollte die Verträglichkeit der beiden Behandlungen miteinander verglichen werden.

### Asthma-Tagebuch und Peak-flow-Messungen

Die Asthmasymptomatik wurde von den Patienten getrennt für die Nacht und für den Tag mit Hilfe eines Symptomscores dokumentiert. Die Scores für Nacht und Tag wurden auf einer Skala von 0 (keinerlei Asthmabeschwerden) bis 4 (Schlaflosigkeit

bzw. beeinträchtigte Aktivität) dokumentiert. Der expiratorische Spitzenfluss (Peak Flow) wurde täglich von den Patienten mit Hilfe eines Mini-Wright-Peak-flow-Meters gemessen. Jeweils vor Inhalation der Studienmedikation sollten morgens und abends nacheinander drei Peak-flow-Manöver durchgeführt werden. Der beste Wert wurde in das Asthma-Tagebuch eingetragen.

### Lungenfunktionsdiagnostik: Fluss-Volumen-Kurven

Die Lungenfunktionsmessungen in der Arztpraxis sollten jeweils möglichst zur gleichen Tageszeit durchgeführt werden, wobei die Patienten morgens kein LABA und in den 4 Stunden vor der Messung keine kurzwirksamen  $\beta_2$ -Sympathomimetika inhalieren sollten. Fluss-Volumen-Kurven wurden mit geeigneten Geräten gemessen und die jeweils beste von drei Expirationskurven ausgewertet. Folgende Parameter wurden dokumentiert: forcierte Vitalkapazität, FVC (l), Einsekundenkapazität, FEV<sub>1</sub> (l) und expiratorischer Spitzenfluss (PEFR, l/Min. bzw. l/sec). Zum Vergleich mit Normwerten wurden die EGKS-Kriterien herangezogen [4].

### Fallzahlschätzung und Statistik

Die Fallzahlschätzung unter der Annahme einer 95%igen Asthmakontrolle am Ende der Behandlungsphase I unter Standardtherapie ergab eine gewünschte Zahl von 207 randomisierten Patienten. Das primäre Auswertungskollektiv war das Per-Protocol-Kollektiv (PP), das Patienten mit schwerwiegenden Protokollverstößen ausschloss. Begleitend zur Analyse des Hauptzielkriteriums wurden Veränderungen der Lungenfunktion, des Symptomscores und der Bedarfsmedikation beschrieben. Die dargestellten Ergebnisse sind Mittelwerte und Standardabweichungen des PP-Kollektivs unter Anwendung der „last observation carried forward“-Methode für den Fall, dass für einen individuellen Patienten an einem bestimmten Messzeitpunkt Daten fehlten.

### Ergebnisse

#### Patientendisposition und Ausgangsbefunde

Die Studie wurde an 53 pneumologischen Fachpraxen durchgeführt. Von den 266 gescreenten Patienten wurden 231 in Behandlungsphase I behandelt (Abb. 1). Gemäß der 2 zu 1 Randomisierung gehörten 142 Patienten zur SFC- und 89 Patienten zur Standardtherapie-Gruppe.

Nach 8-wöchiger Behandlung hatten die meisten Patienten eine gute Asthmakontrolle erreicht und konnten in die zweite Behandlungsphase aufgenommen werden. Schließlich beendeten 120 SFC-Patienten und 71 Patienten in der Standardtherapie die Studie zum vorgesehenen Zeitpunkt. Zu Beginn der Behandlung hatten die beiden Behandlungsgruppen vergleichbare Ausgangswerte für die Ausprägung der Symptome und der Lungenfunktionswerte (Tab. 1). Gemäß der Einschlusskriterien waren Symptome nur gering ausgeprägt mit durchschnittlichen Scores am Tag von 0,47 (von maximal 4 Punkten) in beiden Behandlungsgruppen und nächtlichen Werten von 0,24 unter SFC und 0,21 unter Standardtherapie.

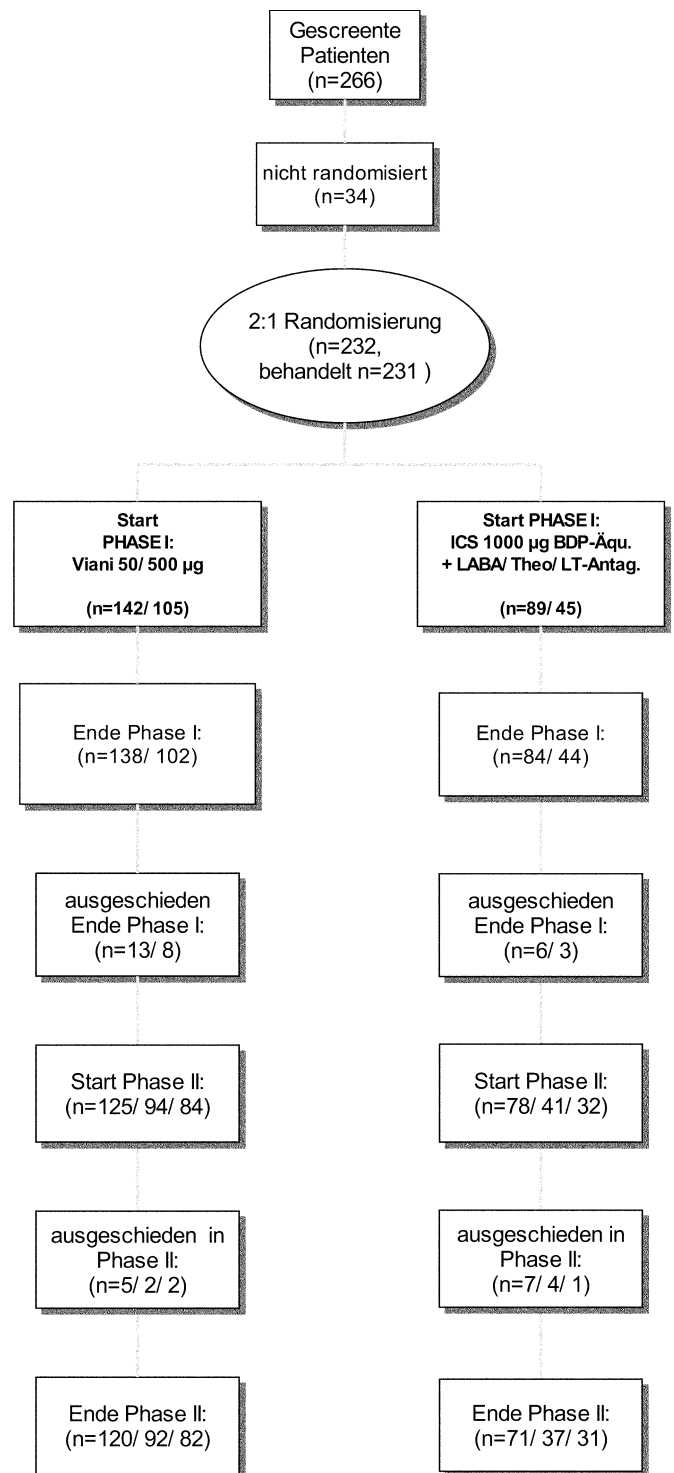


Abb. 1 Patientendisposition. Die gescreenten Patienten mussten in der Vorphase ein gut kontrolliertes, stabiles Asthma bronchiale gehabt haben, um für die Behandlung randomisiert werden zu können. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1, d.h. zwei von drei Patienten erhielten die Salmeterol-Fluticason-Kombination. Die durch Schrägstrich separierten Patientenzahlen in den einzelnen Boxen beziehen sich im linken Teil auf die Zahl aller auswertbaren Patienten bzw. rechts auf die Patienten im Per-Protocol-Kollektiv, bei denen keine schwerwiegenden Protokollverletzungen aufgetreten waren.

Tab. 1 Demografische Daten, Lungenfunktionsergebnisse und Angaben aus den Patienten-Tagebüchern bei Randomisierung (Per-Protocol-Kollektiv, Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen)

	Salmeterol-Fluticason-Kombination (n = 105)	Standardtherapie (n = 45)
Alter (Jahre)#	54,5 $\pm$ 13,1	51,7 $\pm$ 14,6
% weiblich	51,4	60,0
FVC (L)	2,92 $\pm$ 0,97	2,95 $\pm$ 1,12
(% des Solls)	80,17 $\pm$ 18,88	80,81 $\pm$ 21,69
FEV1 (L)	2,08 $\pm$ 0,75	2,20 $\pm$ 0,87
(% des Solls)	69,45 $\pm$ 16,23	73,82 $\pm$ 17,59
Peak expiratory flow rate, Spirometer (PEFR) (L/sec)	5,10 $\pm$ 1,90	4,95 $\pm$ 1,98
(% des Solls)	68,45 $\pm$ 20,91	67,13 $\pm$ 21,19
Mittlerer Morgen-Peak flow (l/min)	311,8 $\pm$ 90,1	306,2 $\pm$ 104,5
(% des Solls)	70,9 $\pm$ 18,0	70,2 $\pm$ 19,5
Mittlerer Abend-Peak flow (l/min)	330,3 $\pm$ 91,1	316,4 $\pm$ 108,7
Symptomscores tagsüber	0,47 $\pm$ 0,51	0,47 $\pm$ 0,45
nachts	0,24 $\pm$ 0,35	0,21 $\pm$ 0,35
Salbutamol Hübe tagsüber	0,47 $\pm$ 0,65	0,40 $\pm$ 0,53
nachts	0,18 $\pm$ 0,30	0,17 $\pm$ 0,37

### Dauermedikation in der Standard-Therapie-Gruppe

Patienten der SFC-Gruppe inhalierten die Salmeterol-Fluticason-Kombination, ohne dass zusätzliche Medikamente zur Dauertherapie des Asthma bronchiale verabreicht wurden. In der Standardtherapie-Gruppe inhalierten alle Patienten mit einem ICS und wendeten mindestens ein zusätzliches Asthmamedikament an: 26 Patienten des Per-Protocol-Kollektivs inhalierten mit Fluticason, 16 Patienten mit Budesonid und 3 Patienten wendeten ein anderes ICS an. Von den langwirksamen  $\beta_2$ -Sympathomimetika wurde 19-mal Salmeterol und 19-mal Formoterol inhaliert. Außerdem wurden 8 Patienten dauerhaft mit Theophyllin und 5 Patienten mit Montelukast behandelt.

### Primäres Zielkriterium: Asthmakontrolle

In der ersten Behandlungsphase erreichte die große Mehrzahl der Patienten aus dem Per-Protocol-Kollektiv eine gute Asthmakontrolle (Abb. 2): In der SFC-Gruppe waren es 81%, in der Standardgruppe 80% ( $p = 0,892$ ). Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen betrug damit 1% (90%-Konfidenzintervall:  $-10,7\%$  bis  $+12,9\%$ ). Die Patienten mit guter Asthmakontrolle setzten die Studie in Behandlungsphase II mit halbiertem ICS fort. In der Standardtherapiegruppe verschlechterten sich daraufhin einige Patienten, sodass am Ende der achtwöchigen Behandlung nur 75,0% von ihnen eine gute Asthmakontrolle erreicht hatten. Demgegenüber hatten unter Salmeterol/Fluticason 50/250  $\mu\text{g}$ , d.h. bei mittlerer Dosierung, 90,0% der in die zweite Behandlungsphase aufgenommenen Patienten eine gute Asthmakontrolle, obwohl sie keine zusätzlichen Medikamente zur Dauer-

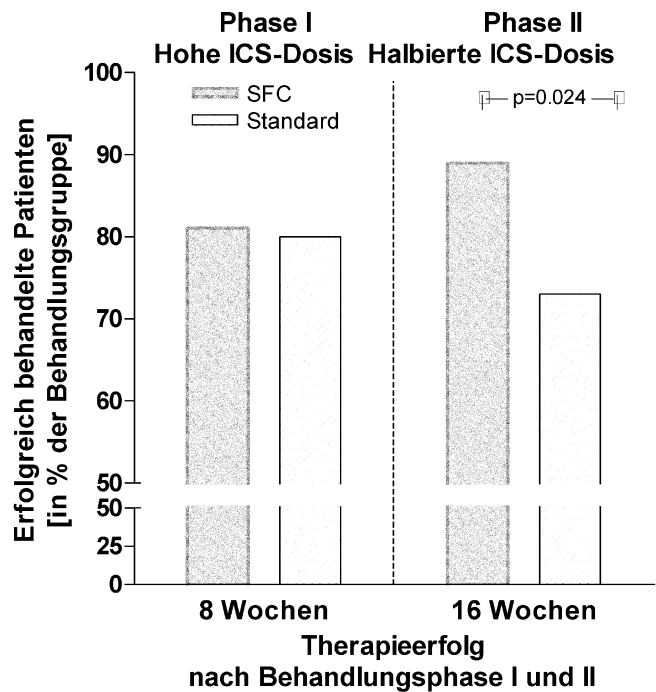


Abb. 2 Therapieerfolg bezogen auf eine gute Asthmakontrolle am Ende der beiden Studienphasen. In den ersten acht Wochen unter hoch dosierten inhalativen Steroiden war der Anteil erfolgreich behandelter Patienten in beiden Gruppen gleich groß ( $p = 0,892$ ). Von den  $n = 111$  Personen, bei denen in der zweiten Studienphase eine Halbierung der Steroiddosis erfolgte, waren signifikant mehr Patienten mit Salmeterol/Fluticason erfolgreich behandelt (90% vs. 75%) als mit der Standardtherapie ( $p = 0,031$ ).

therapie anwendeten ( $p = 0,031$  für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen).

### Asthasymptome und Anwendung von Bedarfsmedikation

In Behandlungsphase I nahmen die tagsüber aufgetretenen Symptome in beiden Patientengruppen ab (Tab. 2). Dabei sank der Symptomscore unter Salmeterol/Fluticason um 0,21 Punkte, unter der Standardtherapie um 0,15 Punkte. Die nächtlichen Symptome blieben in der Standardtherapiegruppe im Wesentlichen unverändert, während unter SFC ein leichter Abfall um 0,10 Punkte zu verzeichnen war. Nachdem in Behandlungsphase II die Dosis der inhalativen Steroide halbiert worden war, nahmen die Symptome in der Standardtherapie-Gruppe sowohl tagsüber als auch nachts allmählich wieder zu (Abb. 3). Demgegenüber blieben die mit SFC behandelten Patienten stabil und hatten nach 16 Wochen signifikant niedrigere Symptom-Scores als die Standardtherapie-Gruppe (tagsüber:  $p = 0,0056$ , nachts:  $p = 0,0443$ ).

Bei der Anwendung von Bedarfsmedikation zeigte sich ein ähnliches Bild (Abb. 3). Unter hohen Dosierungen der inhalativen Steroide fanden sich keine signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Nach Halbierung der Steroiddosis mussten Patienten der Standardtherapiegruppe wieder häufiger Bedarfsmedikation inhalieren, während unter SFC das erreichte Niveau gehalten werden konnte. Dementsprechend ergaben sich für die mit Salmeterol/Fluticason behandelten Patienten statistisch signifikante Vorteile (Tab. 2).



Tab. 2 Ergebnisse von Asthma-Tagebüchern und Lungenfunktion: Veränderungen nach 8 bzw. 16 Wochen Behandlung (Mittelwerte ± Standardabweichungen)

	Behandlungsphase I (hohe ICS-Dosis): Veränderungen nach 8 Wochen			Behandlungsphase II (halbierte ICS-Dosis): Veränderungen nach 16 Wochen		
	Salmeterol-Fluticason-Kombination (n = 101)	Standard-Therapie (n = 43)	p-Wert*	Salmeterol-Fluticason-Kombination (n = 80)	Standard-Therapie (n = 31)	p-Wert*
mittlerer Morgen-Peak flow (l/min)	26,0 ± 58,7	2,2 ± 42,7	0,0611	21,0 ± 58,0	4,0 ± 30,0	0,2572
Symptomscore tagsüber	-0,21 ± 0,54	-0,15 ± 0,47	0,5944	-0,32 ± 0,49	-0,13 ± 0,81	0,0056
nachts	-0,10 ± 0,41	-0,02 ± 0,26	0,2655	-0,15 ± 0,37	0,05 ± 0,58	0,0443
Salbutamol Hübe tagsüber	-0,15 ± 0,51	-0,07 ± 0,58	0,5543	-0,23 ± 0,39	-0,06 ± 0,72	0,0164
nachts	-0,05 ± 0,28	+0,04 ± 0,34	0,0729	-0,09 ± 0,25	+0,09 ± 0,50	0,0341
FVC (L)	0,16 ± 0,40	0,17 ± 0,46	0,8901	0,19 ± 0,40	0,14 ± 0,51	0,5130
(% des Solls)	4,24 ± 11,46	4,06 ± 11,84	0,9309	5,35 ± 11,38	3,48 ± 12,92	0,2468
FEV1 (L)	0,23 ± 0,32	0,15 ± 0,45	0,2536	0,25 ± 0,33	0,12 ± 0,49	0,1339
(% des Solls)	7,78 ± 11,15	4,85 ± 13,29	0,2044	8,60 ± 12,10	4,77 ± 14,12	0,1789
PEFR (L/sec)	0,30 ± 1,54	0,36 ± 0,32	0,9018	0,43 ± 1,55	0,38 ± 1,18	0,8020
(% des Solls)	4,32 ± 21,02	4,40 ± 17,94	0,9215	5,85 ± 21,32	5,49 ± 16,70	0,7120

\* für die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen

### Peak flow-Messungen und Spirometrie

Der Morgen-Peak-flow besserte sich unter SFC deutlich stärker als unter Standardtherapie (Tab. 2). Dieser positive Trend war angesichts großer Standardabweichungen jedoch nicht statistisch signifikant ( $p = 0,06$ ). Auch in Behandlungsphase II mit halbiertem Kortikoiddosis waren die Verbesserungen unter Salmeterol/Fluticason größer.

Bei den spirometrischen Werten ergaben sich in Phase I für beide Behandlungsgruppen leichte Verbesserungen (Tab. 2). Die forcierte Vitalkapazität stieg um 4,2 bzw. 4,1% des Solls (SFC bzw. Standardtherapie), die Einsekundenkapazität um 7,8 bzw. 4,9% des Solls, und der Peak flow um 4,3 bzw. 4,4% des Solls. Bei den Patienten, die in Behandlungsphase II aufgenommen wurden, blieben die spirometrischen Werte bis zum Ende der Studie im Durchschnitt stabil. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

### Verträglichkeit

Die Verträglichkeit der Asthmamedikamente war insgesamt gut. Unerwünschte Ereignisse traten unter SFC bei 19% und in der Standardtherapiegruppe bei 38% aller Patienten auf. Bei Weitem am häufigsten waren Erkrankungen des Respirationstrakts. Wesentliche Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen bestanden nicht. Ein Kausalzusammenhang des unerwünschten Ereignisses wurde unter Salmeterol/Fluticason bei 4,2% der Patienten angenommen. In sieben Fällen handelte es sich um schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, wobei viermal SFC-Patienten betroffen waren.

### Diskussion

Die Behandlung des Asthma bronchiale sollte gut wirksam, gut verträglich, kostengünstig und für den Patienten einfach durchzuführen sein. In den letzten Jahren rückte das Konzept der Asthmakontrolle in den Vordergrund, wie es in den aktuellen GINA-Richtlinien dargelegt wurde [5]. Eine gute Asthmakontrolle mit einer möglichst einfachen Medikation zu erreichen war das Ziel der vorliegenden Studie. Erfasst wurden dazu Symptome, Peak-flow-Werte, Anwendung von Bedarfsmedikation, Exazerbationen und Notfallbesuche beim Arzt. Diese Kriterien waren etwas weniger streng als die der GOAL-Studie, in der es um das Erreichen einer optimalen Asthmakontrolle ging [6]. Alle Patienten der vorliegenden Untersuchung hatten vor der Behandlung mit Studienmedikation ein gut kontrolliertes Asthma. Das Umsetzen von einer Kombination aus hochdosiertem inhalativem Kortikoid plus mindestens einem weiteren Asthmamedikament auf eine zweimal tägliche Inhalation von Salmeterol/Fluticason 50/500 µg ohne zusätzliche antiasthmatische Dauertherapie führte bei 81% der Patienten zu einer weiterhin guten Asthmakontrolle und zu einem Anstieg des morgendlichen Peak flow. Im Vergleich zur Standardtherapiegruppe, die in 80% eine gute Asthmakontrolle erreichen konnte, war mit der vergleichsweise einfachen, zweimal täglichen SFC-Inhalation demnach genauso häufig ein stabiler Gesundheitszustand zu erreichen.

Im zweiten Teil der Studie ging es um die Frage, ob die Dosis der inhalativen Steroide halbiert werden kann, ohne dass dies eine Verschlechterung der Asthmakontrolle zur Folge hat. Dementsprechend verwendeten Patienten nun entweder den SFC 50/250 µg Diskus®, oder sie reduzierten die Dosis ihres bisherigen inhalativen Steroids um 50%. Nach 8 Wochen ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu Gunsten der SFC-Therapie. Diese Patienten konnten ihre bis-

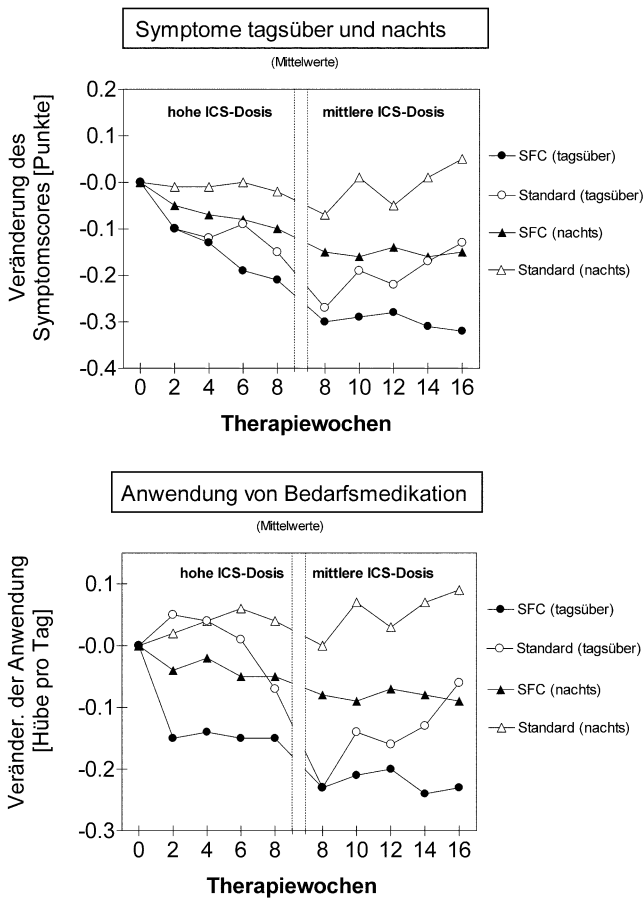


Abb. 3 Veränderungen der Asthmasymptome (oben) und der Bedarfsmedikation (unten) während der beiden Studienphasen. Zu Beginn der klinischen Prüfung hatten alle Patienten (linker Teil der Abbildung) ein gut kontrolliertes Asthma, d. h. ihr Symptomscore lag tagsüber bei durchschnittlich 0,47 Punkten und nachts bei 0,2 (von maximal 4) Punkten. Diese Ausgangssituation wird in der Grafik durch den Wert 0,0 repräsentiert, und eine Verbesserung wird als negativer Wert (Abnahme der Symptome) dargestellt. Im rechten Teil sind nur die Patienten mit guter Asthmakontrolle dargestellt, die mit halbierten Steroiddosis weiterbehandelt werden konnten, und die in Woche 8 daher etwas günstigere Ausgangswerte hatten (geringere Symptome).

her erreichte Asthmakontrolle in 90% aufrechterhalten. Im Gegensatz dazu kam es in der Standardtherapiegruppe unter halbierten ICS-Dosis bei 25% der Patienten zu einem Verlust der Asthmakontrolle. Mit der Salmeterol-Fluticason-Kombination war es demnach möglich, die Hälfte der Kortikoiddosis einzusparen, ohne dass sich dies ungünstig auf die Asthmakontrolle auswirkte. Da sich die Patientengruppen zu Beginn der Studie nicht im Schweregrad der Erkrankung unterschieden hatten, kann dies kein Grund dafür sein, warum SFC-Patienten mit weniger inhalativen Steroiden auskommen sollten als die Vergleichsgruppe.

Während der 16-wöchigen Behandlung führten die Patienten ein Asthmatagebuch und maßen morgens und abends regelmäßig den Peak flow. In den ersten 8 Wochen kam es unter SFC zu einer allmählichen Besserung der Asthmasymptomatik, und auch nach halbierten Steroiddosis blieb die Asthmakontrolle erhalten. Im Gegensatz dazu nahm die Asthmasymptomatik in der Standardtherapiegruppe in der zweiten Studienphase wieder leicht zu, ebenso wie die Anwendung von Bedarfsmedikation.

Man könnte einwenden, dass das Ergebnis der Studie durch die fehlende Verblindung beeinflusst worden ist. Dies ist sicherlich nicht auszuschließen. Allerdings wäre es nicht möglich gewesen, die verschiedenen Medikamente der Standardtherapiegruppe durch entsprechende Placebos zu verblinden. Im Gegensatz zu Doppelblindstudien mit ihrem strengen Studiendesign sollte hier die Situation der Alltagspraxis abgebildet werden, die ja gerade durch eine Vielzahl von Medikamentenkombinationen bei verschiedenen Patienten charakterisiert ist. Immerhin wurde großer Wert darauf gelegt, dass der behandelnde Arzt keinen Einfluss auf die Zuordnung des Patienten zu einer der beiden Behandlungsgruppen hatte.

Die Definition der Asthma-Kontrolle in der vorliegenden klinischen Prüfung basierte auf den Zielen der GINA-Empfehlungen [5]. Dort werden die Kriterien jedoch nur qualitativ aufgeführt und nicht quantitativ operationalisiert. In der GOAL-Studie hat man demgegenüber genau festgelegt, wie häufig welches Symptom vorkommen darf, damit das Asthma als gut oder vollständig kontrolliert gilt [6]. Die Ergebnisse der GOAL-Untersuchung belegen, dass mit einer Kombinationstherapie aus Salmeterol und Fluticason bei den meisten Patienten eine gute Kontrolle des Asthmas möglich war.

Dass man mit einer Salmeterol-Fluticason-Kombination inhalative Steroide einsparen kann, haben verschiedene Untersucher gezeigt. Die ersten klinischen Prüfungen zu dieser Thematik waren so angelegt, dass bei symptomatischen Patienten entweder die Steroiddosis verdoppelt wurde, oder dass die Patienten dieselbe Dosierung beibehielten und zusätzlich Salmeterol inhalierten [7–9]. Dabei zeigte sich nach Zugabe von Salmeterol eine mindestens gleich gute Wirksamkeit wie nach doppelt so hoch dosierten Steroiden. Der Salmeterol-Fluticason-50/250 µg-Diskus® erzeugte bei mittelschwerem symptomatischem Asthma eine größere Verbesserung der Symptome als 500 µg Fluticason allein [10,11].

Andere Autoren untersuchten den Effekt einer Reduktion der Steroiddosis bei zuvor gut eingestellten Patienten. In einer verblindeten Studie wurden Asthmatiker, die unter einer Fluticasondosis von zweimal 250 µg stabil gewesen waren, auf dem Salmeterol-Fluticason-Diskus® 50/100 µg umgesetzt [12]. Trotz einer Reduktion der Steroiddosis um 60% trat keine Verschlechterung der Asthmakontrolle auf. Die Ergebnisse zur bronchialen Inflammation waren ebenfalls günstig für die Kombinationstherapie [13]. Andere Autoren setzten Patienten, die mit 1000 µg BDP aus dem konventionellen Dosieraerosol inhaliert hatten, auf die Salmeterol-Fluticason-Kombination 50/100 µg um [14]. Dies hatte günstige Effekte auf den Peak flow, die FEV<sub>1</sub> und Aspekte der Lebensqualität. Zusätzlich besserten sich unter der Salmeterol-Fluticason-Kombination die Ergebnisse der Methacholinprovokation, was einem bronchoprotektiven Effekt entspricht; stellt die Hyperreagibilität doch eine schwer zu beeinflussende Komponente des Asthma bronchiale dar. In einer bisher nur als Abstract publizierten klinischen Prüfung wurden Patienten, die zweimal täglich mit der fixen Kombination Salmeterol 50 µg/Fluticason 100 µg inhaliert hatten, auf eine Monotherapie umgesetzt. Sowohl unter Fluticason 100 µg als auch unter Salmeterol 50 µg oder Montelukast 10 mg verschlechterte sich das Asthma im Hinblick auf Symptome, Peak flow und Spirometrie [15]. Dies galt auch für Pa-

tienten mit einer Einsekundenkapazität unter 80% des Solls zu Beginn der Studie. Diese Daten belegen den günstigen Effekt der langwirksamen Betamimetika für die Kontrolle des Asthma bronchiale, wenn gleichzeitig Kortikosteroide inhaliert werden.

Angesichts der guten Verträglichkeit der hier geprüften Asthmamedikamente wurde auch ein weiteres Ziel der Asthmabehandlung erreicht, nämlich mit den verabreichten Medikamenten nur minimale Nebenwirkungen hervorzurufen. In der SFC-Gruppe war es zudem möglich, Steroide einzusparen.

Die Kombinationstherapie mit Salmeterol und Fluticason hat für den Patienten den Vorteil, dass er zur Dauertherapie nur ein einziges Medikament anwenden muss. Die Inhalation von jeweils einem Hub morgens und abends bedeutet eine minimale Belastung. Wenn in der vorliegenden Studie von den ursprünglich randomisierten Patienten in der SFC-Gruppe 65% die Studie planmäßig und ohne schwerwiegende Protokollverletzungen bis zu Ende durchführten, in der Standardtherapiegruppe jedoch nur 42%, kann dies auch als Hinweis auf eine gute Akzeptanz der SFC-Therapie interpretiert werden.

Zusammengefasst zeigen die hier vorgelegten Ergebnisse, dass eine Behandlung mit der fixen Kombination aus Salmeterol und Fluticason (50/500 µg) bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma bronchiale, die mit ihrer bisherigen Medikation gut eingestellt waren, genauso gut wirksam war wie die bisherige Standardtherapie. Eine Halbierung der Dosis inhalativer Steroide wurde mit der Salmeterol-Fluticason-Kombination (50/250 µg) besser toleriert als mit einer Standardbehandlung, und ein deutlich größerer Anteil von Patienten hatte unter SFC eine gute Asthmakontrolle. Diese Ergebnisse unterstreichen den günstigen und steroidsparenden Effekt einer Kombination aus langwirksamem  $\beta_2$ -Sympathomimetikum und inhalativem Steroid für die Asthmabehandlung.

## Danksagung

Die Autoren bedanken sich bei den teilnehmenden Patienten und bei den Kollegen aus den insgesamt 51 Prüfzentren: Asten (Köthen), Blecher (Würzburg), Blum (Dortmund), Böhm (Hannover), Boos (Mannheim), Fickinger-Woerner (Saarbrücken), Franz (Witten), Gatz (Göttingen), Gehling (Schwetzingen), Gill (Rostock), Ginko (Bonn), Görne (Pirna), Gräßer (Heidenheim), Grygier (Bad Homburg v.d.H.), Hellmann (Augsburg), Hennig (Radebeul), Heye (Wuppertal), Hoheisel (Leipzig), Hüting (Minden/Westf.), Juschkat (Aschersleben), Käßner (Gross Gaglow), Klüppelberg (Berlin), Kortmann (Düsseldorf), Kratzer (Augsburg), Kretschmann (Halle), Lieftring (Berlin), Mahlo (Berlin), Mantz (Offenbach), Marangone (Nordhausen), Matussek (Moers), Mayr (Stockach), Molitor (Hannover), Peslis (Eschwege), Porath (Güstrow), Scharf (Braunschweig), Schlenker (Emden), Scholz (Offenbach), Schröder (Zossen), Schröder-Babo (Gelnhausen), Schuermann (Marburg), Schultebrucks (Berlin), Stein (Bad Tölz), Steinhäuser (Sinsheim), Storz (Sindelfingen), Straus (Bayreuth), Strotmann (Rotenburg/Fulda), Stutz (Bonn), Thomsen (Flensburg), Tzimas (München), Uhde (München), von Versen (Berlin), Weber (Hannover), Westphal (Altenburg), Wichtmann (Recklinghausen), Wiemann (Magdeburg), Winkels (Düren).

Für ihre Unterstützung beim Erstellen des Manuskriptes danken wir G. Steinkamp.

Die Studie wurde von Glaxo Smith Kline gesponsert.

## Literatur

- 1 Markham A, Jarvis B. Inhaled salmeterol/fluticasone propionate combination: a review of its use in persistent asthma. *Drugs* 2000; 60: 1207 – 1233
- 2 Wettengel R, Steinkamp G. Rationale Kombination für die Asthmatherapie – Salmeterol und Fluticason in einem Präparat. *Pneumologie* 1999; 53: 426 – 432
- 3 Wettengel R, Berdel D, Hofmann D et al. Empfehlungen zur Asthmatherapie bei Kindern und Erwachsenen. *Pneumologie* 1998; 52: 591 – 601
- 4 Quanjer PH. Standardized lung function testing. Report Working Party “Standardization of Lung Function Tests”, European Community for Coal and Steel. *Bull Europ Physiopathol Respir* 1983; 19: 1 – 95
- 5 National Heart Lung and Blood Institute, WHO. Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO Workshop. 95 – 3659, 40 – 43. 1995. National Institutes of Health. National asthma education and prevention program. Highlights of the expert panel report 2: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Publication no. 97 – 4051A. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 1997: 1 – 50., National Institutes of Health. [www.gin-asthma.com](http://www.gin-asthma.com)
- 6 Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J et al. Achieving and maintaining guideline defined asthma control with salmeterol/fluticasone propionate versus fluticasone propionate alone: the results of the GOAL study [Poster J89]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2004; 170: 836 – 844
- 7 Condeelis JJ, Goldstein S, Kalberg C et al. The addition of salmeterol to fluticasone propionate versus increasing the dose of fluticasone propionate in patients with persistent asthma. *Salmeterol Study Group. Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 383 – 389
- 8 Pearlman DS, Stricker W, Weinstein S et al. Inhaled salmeterol and fluticasone: a study comparing monotherapy and combination therapy in asthma [see comments]. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 257 – 265
- 9 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
- 10 Bergmann KC, Lindemann L, Braun R et al. Salmeterol/fluticasone propionate (50/250 µg) combination is superior to double dose fluticasone (500 µg) for the treatment of symptomatic moderate asthma. *Swiss Med Wkly* 2004; 134: 50 – 58
- 11 Ind PW, dal Negro R, Colman NC et al. Addition of salmeterol to fluticasone propionate treatment in moderate-to-severe asthma. *Respir Med* 2003; 97: 555 – 562
- 12 Busse W, Koenig SM, Oppenheimer J et al. Steroid-sparing effects of fluticasone propionate 100 µg and salmeterol 50 µg administered twice daily in a single product in patients previously controlled with fluticasone propionate 250 µg administered twice daily. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 57 – 65
- 13 Jarjour N, Laviolette M, Moore WC et al. Control of Airway Inflammation and Remodeling Is Preserved during a 60% Reduction in ICS Dose with Fluticasone Propionate/Salmeterol (FSC): Comparison with Higher Dose Fluticasone Propionate (FP) Alone [B62] [Poster: K81]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2004; 169 (7): A451
- 14 Fowler SJ, Currie GP, Lipworth BJ. Step-down therapy with low-dose fluticasone-salmeterol combination or medium-dose hydrofluoralkane 134a-beclomethasone alone. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 929 – 935
- 15 Oppenheimer J, Stauffer J, Waitkus-Edwards K et al. “Stepping Down” from Fluticasone Propionate/Salmeterol 100/50 mcg Diskus® Results in Loss of Asthma Control [A37] [Poster: J94]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2004; 169 (7): A88