

# Asthmakontrolle durch Kombinationstherapie aus inhalativen Steroiden und Beta-2-Mimetika

Einer neuen Studie zufolge ist die Kombinationstherapie Budesonid-Formoterol als «Reliever» anderen Bedarfstherapien in ihrer Wirksamkeit überlegen. Es hat sich gezeigt, dass Asthmapatienten unter Formoterol ein geringeres Exazerbationsrisiko und weniger Beschwerden haben und eine geringere Dosis der Bedarfsmedikation benötigen.

LANCET

In der Behandlung des Asthma bronchiale hat neben der Möglichkeit einer Monotherapie mit inhalativen Kortikosteroiden die Kombinationstherapie mit lang wirksamen Beta-2-Mimetika (LABA) einen festen Platz in der ärztlichen Praxis erobert. Dieses Therapiekonzept hat zu einer besseren Kontrolle der Erkrankung und zu einem geringeren Gebrauch inhalativer Steroide (ICS) geführt. Trotz der Kenntnis, dass sich durch LABA als Add-on-Therapie die Exazerbationen im Vergleich zu erhöhten Dosen inhalativer Steroide um 3 bis 14 Prozent reduzieren lassen, ist noch nicht vollständig klar, bei welcher Dosis inhalativer Steroide die additive Anwendung von LABA am effektivsten ist. Studienergebnisse haben gezeigt, dass die Kombination aus ICS und LABA (hier: Budesonid und Formoterol [Symbicort®]) in einem Applikationssystem

sowohl zur Erhaltungs- als auch zur Bedarfsmedikation (Reliever) das Risiko schwerer Exazerbationen um 39 bis 54 Prozent im Vergleich zu einer höheren Dosierung von Budesonid, um 45 Prozent gegenüber festen Dosierungen der Kombination Budesonid-Formoterol sowie um 25 Prozent im Vergleich zu einer höheren Dosis Salmeterol-Fluticason (Seretide®) reduzierte. Darüber hinaus trug dieser Therapieansatz dazu bei, den Gebrauch sowohl inhalativer als auch oraler Kortikosteroide zu reduzieren. Da Formoterol rasch zu einer Erleichterung der Symptomatik führt, wird ein zusätzlicher kurz wirksamer separater Beta-2-Agonist unnötig.

In den aktuellen Leitlinien wird die Anwendung eines inhalativen Kortikosteroids in fixer Kombination mit einem lang wirksamen Beta-2-Mimetikum als Erhaltungstherapie bei mittelgradigem bis schwerem Asthma bronchiale und mit einem kurz wirksamen Beta-2-Mimetikum für die Akuttherapie bei Bedarf empfohlen. Die Wirksamkeit und Sicherheit dreier Bedarfstherapien, nämlich die Kombination Budesonid-Formoterol, Formoterol (Foradil® Oxis®) und Terbutalin (Bricanyl®), an Patienten mit mässiger bis schwerer Asthmasymptomatik, die trotz regulärer Budesonid-Formoterol-Therapie ihre Symptomatik beibehielten, ist Untersuchungsziel der vorliegenden Studie.

## Methodik und Studiendesign

3394 Patienten aus 20 Ländern im Alter von zwölf Jahren oder älter wurden in die doppelblinde, randomisierte Studie mit drei parallelen Gruppen aufgenommen. Die Studienteilnehmer mit persistierendem Asthma litten trotz einer täglichen Einnahme inhalativer Kortiko-

## Merksatz

Diese randomisierte Untersuchung mit drei parallelen Studienarmen kommt zum Ergebnis, dass für die mit der Kombination Budesonid-Formoterol behandelte Asthmapatienten intensivierte Inhalationen des Kombinationspräparats anderen Bedarfsmedikationen wie Terbutalin oder zusätzlichen Formoterol-Inhalationen bei Symptomverschlechterung überlegen ist.

steroiden seit mindestens drei Monaten unter mässiger bis schwerer Asthmasymptomatik. Als Basis-Erhaltungstherapie nahmen sie die Kombination Budesonid-Formoterol (160/4,5 µg) ein. Das forcierte expiratorische Erstsekundenvolumen (FEV<sub>1</sub>) der Patienten betrug 50 bis 100 Prozent des Sollwerts mit einer Reversibilität ≥ 12 Prozent. Einen Monat vor Studienbeginn durften keine oralen Steroide mehr eingenommen werden, und es durfte kein respiratorischer Infekt aufgetreten sein. In den letzten fünf Tagen oder mehr vor Studieneintritt mussten zusätzliche Inhalationen nötig gewesen sein, jedoch nicht mehr als zehn an einem einzelnen Tag.

Die Patienten wurden zur Therapie der akuten Exazerbationen über einen Zeitraum von zwölf Monaten für eine der folgenden drei inhalativen Therapiestrategien randomisiert (1:1:1) (siehe *Tabelle*):

- Gruppe 1 erhielt das kurz wirksame Beta-2-Mimetikum Terbutalin (0,4 µg)
- Gruppe 2 erhielt den schnell wirkenden und lang wirksamen Beta-2-Agonisten Formoterol (4,5 µg)
- Gruppe 3 erhielt zusätzlich die Kombination Budesonid-Formoterol (160/4,5 µg).

Alle Patienten behielten während des Studienzeitraums ihre bisherige Dauertherapie bei und wurden in regelmässigen Abständen untersucht.

Primärer Endpunkt der Studie waren schwere Exazerbationen. Darüber hinaus wurden Hospitalisationstage, Noteinweisung und Medikation mit oralen Steroiden

Tabelle: Studiendesign: 3394 Patienten wurden in 3 Gruppen randomisiert

Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
1141 Pat. mit Basistherapie Budesonid-Formoterol inhalativ 2 x 160/4,5 µg täglich + Terbutalin (0,4 µg) bei Bedarf	1140 Pat. mit Basistherapie Budesonid-Formoterol inhalativ 2 x 160/4,5 µg täglich + Formoterol (4,5 µg) bei Bedarf	1113 Pat. mit Basistherapie Budesonid-Formoterol inhalativ 2 x 160/4,5 µg täglich +Budesonid-Formoterol 4,5 µg bei Bedarf

aufgezeichnet. Sekundäre Endpunkte beinhalteten unter anderem die Asthma-Symptom-Scores (five-item symptom and activity version, ACQ-5), Kontrollfragebögen, leichte Exazerbationen, FEV<sub>1</sub>, PEF und Bedarfsmedikation. Die Patienten hielten ihre Symptomatik sowohl tagsüber als auch in der Nacht in einem Asthmatagebuch anhand einer Dreipunkte-Skala (wobei 0 keine Symptome bedeutet und 3 schwere Symptome) fest. Ausserdem wurden nächtliches Erwachen durch asthmatische Beschwerden, Anzahl der Inhalationen der Reliever sowie Gebrauch der Basismedikation ebenfalls im Tagebuch verzeichnet.

Eine akute Exazerbation wurde als eine Verschlechterung des Asthmas, eine Not- einweisung, ein stationärer Aufenthalt oder der Gebrauch oraler Steroide über drei Tage oder länger definiert. Eine milde Exazerbation lag vor, wenn mindestens einer der sekundären Endpunkte aus dem 24-Stunden-Tagebuch erfüllt wurde.

## Ergebnisse

Während der zwölfmonatigen Studiendauer wurde die Zeit bis zum Auftreten der ersten schweren Exazerbation unter der Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit Budesonid-Formoterol (Gruppe 3) deutlich verlängert als unter Budesonid-Formoterol plus Formoterol ( $p < 0,0048$ ) oder Terbutalin ( $p = 0,0001$ ) als Monotherapie. Dieser primäre Endpunkt war unter Formoterol (Gruppe 2) gegenüber Terbutalin (Gruppe 1) ausgeprägter ( $p = 0,0051$ ). In der Gruppe 3 reduzierte sich das Risiko schwerer Exazerbationen um 27 Prozent gegenüber Formoterol und um 45 Prozent gegenüber Terbutalin. Die Risiko-reduzierung unter Formoterol gegenüber Terbutalin betrug 24 Prozent.

Insgesamt kamen 867 schwere Exazerbationen vor. Die Exazerbationsrate für

ein Jahr pro Patient war in der Gruppe 3 um 33 Prozent reduziert im Vergleich zu Formoterol (20 vs. 44%;  $p < 0,0001$ ) und um 48 Prozent gegenüber Terbutalin (38 vs. 56%;  $p < 0,0001$ ). In der Gruppe 2 war das Risiko um 22 Prozent gegenüber Gruppe 1 (9 vs. 33%;  $p = 0,0012$ ) reduziert. Die Rate der Klinikeinweisungen war unter Budesonid-Formoterol (Gruppe 3) um 27 Prozent (1 vs. 46%;  $p = 0,046$ ) gegenüber Formoterol reduziert und um 39 Prozent (18 vs. 55%;  $p = 0,0010$ ) gegenüber Terbutalin. Hinsichtlich dieses sekundären Endpunkts gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Formoterol und Terbutalin.

Der Patientenanteil mit mehr als einer Exazerbation war in allen drei Gruppen niedrig. Milde Exazerbationen waren in der Gruppe 3 unter Budesonid-Formoterol um 10 bis 18 Prozent gegenüber Formoterol ( $p = 0,043$ ) und Terbutalin ( $p < 0,0001$ ) reduziert. Auch wurde die Zeit bis zum Auftreten der ersten milden Exazerbation in der Gruppe 3 gegenüber den beiden anderen Gruppen verlängert. Die Asthma-Symptom-Scores verringerten sich ebenfalls stärker in der Gruppe 3. Auch wurden die Patienten der Gruppe 3 nachts seltener durch asthmatische Beschwerden geweckt (2%), somit ergaben sich zusätzlich sieben Nächte ungestörten Schlafs pro Jahr im Vergleich zu den Gruppen 1 und 2.

Der FEV<sub>1</sub>-Wert verbesserte sich in allen drei Gruppen, jedoch am stärksten in der Gruppe 3 gegenüber der Formoterol-Gruppe ( $p = 0,0001$ ) und der Terbutalin-Gruppe ( $p < 0,0001$ ).

In der Budesonid-Formoterol-Gruppe kam es zu einer stärkeren Verbesserung des morgendlichen Peak-Flows als bei den Formoterol-Patienten (4,8 l/min;  $p = 0,004$ ) und den Terbutalin-Patienten (7,5 l/min;  $p < 0,0001$ ). Auch der abendliche Peak-

flow lag in der Gruppe 3 höher als unter Formoterol (5,4 l/min;  $p = 0,0011$ ) und unter Terbutalin (6,3 l/min;  $p = 0,0001$ ). Ausserdem kam es in allen Gruppen zu einer Reduktion der Bedarfsmedikation: Budesonid-Formoterol-Patienten benötigten weniger Inhalationen pro Tag im Vergleich zu Patienten, die Formoterol und Terbutalin einnahmen. Es kam auch zu einem Anstieg der prozentualen Tage ohne Gebrauch der Bedarfsmedikation: Patienten der Budesonid-Formoterol-Gruppe benötigten an 52 Prozent der Untersuchungstage keine Bedarfsmedikation im Vergleich zu den anderen Gruppen, die an 48 Prozent der Tage keine Inhalationen benötigten ( $p = 0,0001$ ).

Alle drei Medikationen wurden gut vertragen, und hinsichtlich ihres Nebenwirkungsprofils unterschieden sie sich nicht wesentlich.

## Fazit

Die hier vorgestellten Ergebnisse zeigen, dass sich die Anwendung eines inhalativen Kortikosteroids in fixer Kombination mit einem lang wirkenden Beta-2-Mimetikum sowohl in der Erhaltungs- als auch in der Bedarfstherapie bewährt hat. Dabei wird auch die additive Wirkung beider Medikamente genutzt. Da Formoterol nicht nur eine Langzeit-, sondern auch eine Sofortwirkung hat, kann es zusätzlich als Bedarfsmedikation eingesetzt werden. Die Autoren ziehen die Schlussfolgerung, dass die Kombitherapie mit Budesonid-Formoterol bei Patienten, die auch als Erhaltungstherapie auf Budesonid plus Formoterol eingestellt sind, eine bessere Asthmakontrolle ermöglicht als unter Formoterol oder Terbutalin als Monotherapie. Innerhalb eines Jahres reduzierte sich das Risiko für schwere Asthmaexazerbationen signifikant: Die Rate der Exazerbationen betrug 19, 29 und 37 pro 100 Patienten pro Jahr. ■

Klaus F. Rabe et al.: Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006; 368; 744-753.

Interessenskonflikte: Die Autoren des Originalbeitrags deklarieren teilweise Gelder für Forschungs- und Vortragstätigkeiten. Die Studie wurde von AstraZeneca unterstützt.

**Claudia Sarkady**