

Orale Leukotrienantagonisten scheinen inhalativen Alternativen in der Praxis ebenbürtig

Zwei Studien aus britischen Allgemeinpraxen zu behandlungsbedürftigem Asthma bronchiale

Zwei «pragmatische» Studien verglichen in britischen hausärztlichen Praxen orale Leukotrienantagonisten und inhalative Glukokortikoide oder lang wirkende Betaagonisten (LABA) zur Asthmakontrolle unter Alltagsbedingungen.

NEW ENGLAND JOURNAL
OF MEDICINE

Doppelblinde, randomisierte Studien liefern zu Recht den Grundstock der Evidenz für die Wirksamkeit therapeutischer Interventionen, dies schreiben die Autoren einleitend. Aber sie tun dies

Merksätze

- ❖ In diesen 2 Studien zu persistierendem, therapiebedürftigem Asthma wurden Leukotrienantagonisten (LTRA) einerseits zur Therapieeinleitung mit inhalativen Glukokortikoiden, andererseits als Add-on-Therapie bei bestehender, nicht ausreichender Glukokortikoidtherapie mit lang wirkenden Betaagonisten (LABA) verglichen.
- ❖ In der First-Line-Therapie erreichten LTRA im Vergleich zu inhalativen Glukokortikoiden nach 2 Monaten die Äquivalenzdefinition beim Parameter asthmabezügl. Lebensqualität (MiniAQLQ-Score), ebenso als Add-on-Therapie im Vergleich zu LABA.
- ❖ Nach 2 Jahren wurde die Äquivalenzschwelle nicht erreicht.
- ❖ Exazerbationsraten und Asthmakontrolle (ACQ-Score) waren in den Behandlungsgruppen nicht signifikant verschieden.

unter Bedingungen, die beim Beispiel Asthma bronchiale schätzungsweise 95 Prozent der infrage kommenden Patienten ausschliessen, unter anderem weil sie rauchen, eine «ungenügende» Reversibilität auf Bronchodilatoren oder eine eingeschränkte Lungenfunktion aufweisen. Ausserdem tragen sie den Langzeitfaktoren wie Therapieadhärenz, Inhalationstechnik, Verträglichkeit sowie Patienten- und Arztpräferenz nur selten Rechnung.

Diese Feststellungen bilden die Basis, um die hier referierten Untersuchungen zu rechtfertigen, welche die gängigen Behandlungsrichtlinien zumindest relativieren. Die heutigen Therapieempfehlungen sehen bei persistierendem Asthma inhalative Glukokortikosteroide als First-Line-Therapie vor. Als Alternative gäbe es aber auch die oralen Leukotrienantagonisten (LTRA), allerdings kamen Vergleichsstudien (meist doppelblind, randomisiert und kontrolliert) mit Glukokortikoiden zu ganz unterschiedlichen Ergebnissen. Einige sahen die LTRA als weniger wirksam, andere fanden eine ähnliche gesamt-haft Asthmakontrolle. Für Patienten, deren Asthma unter niedrig dosierten Glukokortikoiden nicht kontrolliert ist, empfehlen die Richtlinien eine Step-up-Therapie, entweder mit Steigerung der Steroiddosis oder Hinzufügen eines LTRA oder eines lang wirkenden Betaagonisten (LABA). Randomisierte Studien zeigen im Allgemeinen eine bessere Beeinflussung der Lungenfunktion, der Symptome und des Bedarfs an kurz wirkenden Bronchodilatoren durch die Zugabe von LABA im Vergleich zu LTRA. Langzeitstudien über 48 Wochen scheinen aber für die beiden Add-on-Behandlungsstrategien ähnliche klinische Outcomes (Exazerbationen, Hospitalisationen, Notfalltherapien) anzudeuten.

Arbeitshypothese war, dass die Einleitung einer Asthmatherapie oder eines Add-on-Schrittes bei bestehender Steroidinhalationsbehandlung mit einem oralen LTRA eine den anderen (inhalativen) Therapieoptionen äquivalente Verbesserung bei der asthmabezügl. Lebensqualität (als Mass einer patientenorientierten Wirkung) ergeben müsse.

Methodik

Die beiden Studien nahmen Patienten zwischen 12 und 80 Jahren auf. In der First-Line-Studie litten die Patienten unter Asthma, das von ihren Ärzten als therapiebedürftig taxiert wurde. In der Add-on-Studie hatten die Patienten zuvor während mindestens 12 Wochen inhalative Glukokortikoide verschrieben bekommen und wiesen Symptome auf, die eine Intensivierung der Behandlung erforderten. Zu den Einschlusskriterien gehört ferner ein PEF-Wert (peak expiratory flow) über 50 Prozent sowie Evidenz für eine Beeinträchtigung der asthmabezügl. Lebensqualität (Mini Asthma Quality of Life Questionnaire [MiniAQLQ] ≤ 6) oder eine unbefriedigende Asthmakontrolle (Asthma Control Questionnaire [ACQ] ≥ 1).

In der offenen First-Line-Studie wurden 148 Patienten zu einem LTRA (Montelukast [Singulair®] oder Zafirlukast [Accolate®]) und 158 zu inhalativen Glukokortikoiden (Beclometason [BECeco Easyhaler®, Qvar® 50/100/-Autohaler™], Budesonid [z.B. Pulmicort®] oder Fluticason [Axotide®]) randomisiert.

In der offenen Add-on-Studie erfolgte die Randomisierung von 170 Patienten zu einem LTRA und von 182 Patienten zu einem LABA (Salmeterol [Serevent®] oder Formoterol [Foradil®, Oxis®]), jeweils zusätzlich zur inhalativen Glukokortikoidbehandlung.

Ergebnisse

In beiden Studien nahmen die MiniAQLQ-Scores um 0,8 bis 1,0 Punkte zu (Skala von 1 bis 7). Nach 2 Monaten erreichten die Unterschiede der MiniAQLQ-Scores die Äquivalenzdefinition (95%-Konfidenzintervall [KI] für die adjustierte mittlere Differenz -0,3– 0,3). Nach 2 Jahren näherten sich die MiniAQLQ-Scores der Äquivalenz, mit einer adjustierten mittleren Differenz von -0,11 (95%-KI -0,35–0,13) zwischen den Gruppen der First-Line-Stu-



KOMMENTAR

Dr. med. Hanspeter Anderhub,
La Punt Chamues-ch

Diese Studie bringt mich nicht zum Umdenken

Eine Pille ist einfacher einzusetzen, insbesondere bei Kindern, die erfahrungsgemäss auf Leukotrienantagonisten (LTRA) besser anzusprechen scheinen als Erwachsene. Bei einer Pille muss man, im Gegensatz zum Spray, die Mutter kaum instruieren. Auch bei gewissen Rhinitisformen scheint sich übrigens Montelukast eindeutig zu bewähren.

Diese Studie bringt mich aber nicht zum Umdenken. Nur gerade 3 Prozent der Patienten kamen in den Genuss eines modernen Steroids. Die erhaltene Steroiddosis wird nur einmal kurz als Totale erwähnt. Wie funktionell angeschlagen die Asthmatiker waren und wie stark sie sich verbessert haben, das sucht man vergebens. Keine Funktionsmessungen, einzig Quality-of-Life-Scores.

Es kommt aber darauf an, was für ein Ziel man sich in der Asthmatherapie setzt. Wenn man von der Kortisonangst besessen ist und Dosierungen von $2 \times 100 \mu\text{g}$ Beclomethason schon als üppig bezeichnet und bereits von Kortisonnebenwirkungen spricht, dann ist es auch nicht erstaunlich, dass es mit einem LTRA noch ein Schrittchen weiter geht. Kommt hinzu, dass die Probanden in einer Studie eingebettet sind und dies an sich schon einen Bias bedeutet. Die Leute sind einfach besser betreut, und das macht sich sicher in den QoL-Auswertungen bemerkbar. «Beschwerdefrei», vielleicht. Das heisst aber noch lange nicht «entzündungsfrei». Und das muss unser Ziel sein. Sonst sind Chronizität und Asthmakrisen vorprogrammiert. Zudem fällt auf, wie viele Therapiewechsel und -änderungen in der LTRA-Gruppe anfänglich zu verzeichnen waren. Und auch, dass LTRA nach 48 Monaten gar nicht mehr brillieren.

Es gibt für mich keinen Grund, die GINA-Richtlinien auszuhebeln. Sie sind sicher nicht ideal, und es gäbe einiges, das ich anders machen würde. Aber immerhin: Das Ziel ist eine saubere Kontrolle der Entzündung mit einem völlig beschwerdefreien Patienten, mit einer normalen Spirometrie als Endprodukt. «Pragmatic studies» sind von solchen hehren Vorstellungen meilenweit entfernt. Für mich sind «Pragmatic studies» in erster Linie Marketingstudien, analog zu den früheren «Feldstudien». ❖

die und von -0,11 (95%-KI -0,32–0,11) zwischen denjenigen der Add-on-Studie. Die Häufigkeit von Exazerbationen sowie die Scores für den Grad der Asthmakontrolle (ACQ) waren zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant verschieden. Von den Patienten mit vollständigen Langzeitdaten hatten in der LTRA-Gruppe 49 Prozent und in der LABA-Gruppe 44 Prozent ein kontrolliertes Asthma (definiert als ACQ-Score ≤ 1).

Der Bedarf an zusätzlichen Bronchodilatoren nahm im Studienverlauf in beiden Gruppen in ähnlichem Ausmass ab.

In der LTRA-Gruppe wechselte ein Viertel der Patienten zu einem LABA, oder es wurde ein LABA hinzugefügt. In der LABA-Gruppe gab es hingegen

während der 2 Studienjahre keine Veränderungen bei den verschriebenen Medikamenten.

Die mediane Adhärenz zur Therapie war bei LTRA mit 74 Prozent signifikant besser als bei LABA mit 46 Prozent. Die Adhärenz zur Basismedikation mit inhalativen Glukokortikoiden war hingegen in beiden Gruppen ähnlich (LTRA 76%, LABA 64%).

Diskussion

«Obwohl unsere Forschungsergebnisse darauf hindeuten, dass zwischen LTRA und inhalativen Glukokortikoiden als First-Line-Therapie zur Asthmakontrolle sowie zwischen LTRA und LABA als Add-on-Therapie zu inhalativen Glukokortikoiden in der Alltagswirkung (real-world effectiveness) wenig

Unterschiede bestehen, ist Vorsicht bei der Interpretation der Resultate dieser pragmatischen Studien notwendig», so die Autoren. Die Schwachstellen ihrer Studien führen sie auch gleich selbst an: fehlende Plazebokontrolle, offene Designs unterschiedlicher Applikationsarten, Begleittherapien und unterschiedliche Adhärenz, Therapiewechsel während der Studienzeit und – allerdings beabsichtigt – der Einbezug einer heterogenen Patientenpopulation. Eine Plazebogruppe während der zweijährigen Studiendauer verwarfen die Autoren als unethisch, ein Doppelblinddesign hätte gerade den anvisierten unterschiedlichen Effekt auf die Adhärenz von oraler und inhalativer Therapie zunichte gemacht.

Die Adhärenz war in beiden Studien für die LTRA besser als für die Vergleichstherapien. Allerdings waren die Adhärenzraten (First-Line-Studie: LTRA 65%, Glukokortikoide 41%; Add-on-Studie: LTRA 74%, LABA 46%) schlecht und unterschiedlich, entsprechen aber gerade dem, was in der Praxis zu beobachten ist und einen Teil des Behandlungseffekts ausmacht. Auch die häufigen Therapiewechsel waren im Rahmen dieser pragmatischen Studien aus der Allgemeinpraxis laut den Autoren «bedauerlich, aber unvermeidlich». Zwar erlaubten die Einschlusskriterien auch sehr junge Patienten (ab 12 J.), diese waren jedoch im Patientengut kaum vertreten, weshalb die Ergebnisse nur für Erwachsene gelten dürften.

Als Schlussfolgerung halten die Autoren trotz der möglichen Schwächen ihrer Untersuchung fest, dass beide Studien nahelegen, dass ein oraler LTRA bei einer vielschichtigen Patientenpopulation hinsichtlich der Auswirkungen auf die asthmabezügliche Lebensqualität den inhalativen Vergleichstherapien nach 2 Monaten ebenbürtig, eine Äquivalenz nach 2 Jahren aber nicht bewiesen ist. ❖

Halid Bas

David Price et al.: Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. NEJM 2011; 364: 1695–1707.

Interessenlage: Die Studie wurde u.a. mit «unrestricted educational grants» von Merck Sharp & Dohme, Astra-Zeneca sowie Research in Real Life unterstützt. Die Pharmafirmen hatten auf die Durchführung und Auswertung der Studien keinen Einfluss.