

K.-M. Beeh
J. Beier
O. Kornmann
R. Wiewrodt
R. Buhl

Wirksamkeit und Verträglichkeit einer festen Kombination von Salmeterol (50 µg)/ Fluticason (250 µg) in einem einzigen Inhalationssystem (Diskus®) bei Patienten mit leicht- bis mittelgradigem Asthma bronchiale

Efficacy and Safety of Salmeterol (50 µg) and Fluticasone (250 µg) in a Single Inhaler Device (Diskus®) in Patients with Mild to Moderate Asthma

Zusammenfassung

Hintergrund: Inhalative Kortikoide und β_2 -Sympathomimetika sind Mittel der ersten Wahl in der Therapie des Asthma bronchiale. Mehrere Untersuchungen belegen, dass insbesondere zwischen langwirksamen inhalativen β_2 -Sympathomimetika und inhalierbaren Kortikoiden Synergieeffekte bestehen, die sich positiv auf die Asthmakontrolle auswirken können.

Methode: In einer prospektiven, offenen, multizentrischen Studie wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer festen Kombination aus Fluticason ($2 \times 250 \mu\text{g}/\text{Tag}$) und Salmeterol ($2 \times 50 \mu\text{g}/\text{Tag}$) in einem einzelnen Inhalator (Diskus®) an 3345 Patienten (48% männlich, Alter 45 ± 15 Jahre) mit leicht- bis mittelschwergradigem Asthma bronchiale über acht Wochen geprüft. Zielparameter waren Lungenfunktion, Lebensqualität und Therapieverträglichkeit.

Ergebnisse: Nach 8 Wochen Behandlung zeigte sich eine Verbesserung der Sekundenkapazität von $2,37 \pm 0,86$ l auf $2,7 \pm 0,96$ l ($p < 0,001$), und der morgendlichen Peak-flow-Werte von $4,9 \pm 2,1$ l/s auf $5,6 \pm 2,2$ l/s ($p < 0,001$). Die Lebensqualität (alle Domänen) stieg im Mittel um 1,1 Punkte an, insgesamt erlebten 90% der Patienten eine Verbesserung der Lebensqualität. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Symptome der Grunderkrankung (2,7% aller Ereignisse) und Infektionen (2,2%), während pharmakologisch zu erwartende Nebenwirkungen der Prüfsubstanzen wie Tachykardie oder orale Candidiasis bei weniger als 2% der Patienten dokumentiert wurden.

Schlussfolgerungen: Die Befunde bestätigen die Wirksamkeit und gute Verträglichkeit der festen Kombination aus Salmeterol und Fluticason in einem einzigen Diskus®. Neben positiven Effekten auf die Lungenfunktion konnte parallel auch eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität festgestellt werden. Die

Abstract

Background: Inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists are first-line agents for the treatment of patients with persisting bronchial asthma. Several lines of evidence have shown, that inhaled corticosteroids and long-acting β -agonist have multiple synergisms both in vivo and in vitro, leading to improved clinical asthma control.

Methods: A prospective, open, multi-centre study was performed to evaluate the efficacy and safety of a fixed combination of inhaled Fluticasone ($250 \mu\text{g}$ BID) and Salmeterol ($50 \mu\text{g}$ BID) in a single inhaler device (Diskus®). 3345 patients (48% male, mean age 52 years, range 17–90 years) with mild to moderate asthma were treated over a period of 8 weeks. Lung function, quality of life and adverse events were evaluated as primary outcome variables.

Results: After 8 weeks of treatment, forced expiratory volume in one second (FEV1) improved from 2.37 ± 0.86 l to 2.7 ± 0.96 l ($p < 0.001$). Accordingly, morning peak expiratory flow (PEF) increased from 4.9 ± 2.1 l/s to 5.6 ± 2.2 l/s ($p < 0.001$). Quality of life improved in 90% of all patients, with an overall increase of 1.1 points. Frequent adverse events included symptoms of asthma (5.3% of all adverse events) and infections (2.7%). Typical side-effects of the study medication, e.g. oral candidiasis or tachycardia were observed in less than 2% of all patients.

Conclusions: These results confirm the efficacy and tolerability of a fixed combination of salmeterol and fluticasone in a single inhaler device (Diskus®). Lung function and quality of life were significantly improved in mild to moderate asthmatics. A fixed combination of long-acting β -agonists and inhaled corticosteroids is therefore considered as a valuable therapeutic option for the treatment of patients with asthma.

Institutsangaben

für die SAS 40011-Studiengruppe, Schwerpunkt Pneumologie, III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz

Korrespondenzadresse

Dr. med. K.-M. Beeh · Schwerpunkt Pneumologie, III. Medizinische Klinik und Poliklinik · 55131 Mainz · E-mail: k.beeh@3-med.klinik.uni-mainz.de

Bibliografie

Pneumologie 2002; 56: 91–97 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387

festen Kombination aus langwirksamen β_2 -Sympathomimetika und inhalativen Kortikoiden stellt eine effektive und verträgliche Erweiterung der Asthma-Therapie in der täglichen klinischen Praxis dar.

Einleitung

Asthma bronchiale ist eine Atemwegserkrankung mit bronchialer Hyperreagibilität und variabler, reversibler Atemwegsobstruktion, der eine chronische eosinophile Entzündung der Bronchialschleimhaut zugrunde liegt [1]. Die frühzeitige und regelmäßige antiinflammatorische Behandlung mit inhalativen Kortikoiden steht daher bei persistierendem Asthma bronchiale im Mittelpunkt der Therapieempfehlungen [2, 3]. Bei diesen Patienten wird die antientzündliche Therapie durch den bedarfsweisen Gebrauch eines inhalativen, kurzwirksamen β_2 -Sympathomimetikums zur Kontrolle akuter Symptome ergänzt. Sind die asthmatischen Beschwerden trotz einer konsequenten Therapie mit topischen Kortikoiden nicht zu kontrollieren und besteht ein gehäufte Bedarf an kurzwirksamen β_2 -Sympathomimetika, so sollte die Behandlung um ein langwirksames Bronchospasmolytikum erweitert werden [2, 3]. Es konnte wiederholt gezeigt werden, dass bei mangelhafter Asthma-Kontrolle die zusätzliche Gabe langwirksamer inhalativer β_2 -Sympathomimetika einer Erhöhung der Dosis topischer Steroide hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit überlegen ist [4, 5, 6]. Gegenüber einer Dauertherapie mit kurzwirksamen β_2 -Sympathomimetika verbessern langwirksame β_2 -Sympathomimetika die Lungenfunktion, klinische Symptomatik, Nachtruhe und Lebensqualität von Patienten mit Asthma bronchiale bei vergleichbarer Verträglichkeit [7, 8, 9]. Darüber hinaus belegen In-vitro-Befunde synergistische Effekte von inhalierbaren Kortikoiden und β_2 -Sympathomimetika:

1. die regelmäßige Applikation von Kortikoiden erhöht die Synthese pulmonaler β -Rezeptoren und steigert deren Empfindlichkeit gegenüber β_2 -Sympathomimetika [10], und
2. gleichzeitig mehrten sich umgekehrt auch Erkenntnisse, dass langwirksame β_2 -Sympathomimetika die theapeutischen Effekte von Glukokortikoiden potenzieren können [11].

Klinische Studien unterstützen diese Beobachtungen. Zudem lässt die kombinierte Gabe von inhalierbaren Kortikoiden und langwirksamen β_2 -Sympathomimetika auch eine bessere Patienten-Compliance erwarten, da die inhalative Therapie vereinfacht wird, und der subjektiv erlebte bronchodilatatorische Effekt der β_2 -Sympathomimetika-Komponente die Zuverlässigkeit der Kortikoideinnahme erhöhen könnte.

Es besteht daher eine klare Rationale für den Einsatz einer kombinierten Therapie aus inhalativen Kortikoiden mit langwirksamen β -Sympathomimetika bei Patienten mit persistierender mittelschwerer asthmatischer Symptomatik. Eine feste Kombination aus dem inhalativen Kortikoid Fluticason und dem langwirksamen β_2 -Mimetikum Salmeterol steht in Deutschland seit einiger Zeit für die Therapie von Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen zur Verfügung. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es deshalb, bei Patienten mit leicht- bis mittelschwergradigem, symptomatischem Asthma bronchiale prospektiv die Wirksamkeit und Verträglichkeit der festen Kombi-

nation des topischen Kortikoids Fluticason ($2 \times 250 \mu\text{g}/\text{Tag}$) und des langwirksamen β_2 -Sympathomimetikums Salmeterol ($2 \times 50 \mu\text{g}/\text{Tag}$) in einem Pulverinhalator (Viani Diskus[®]) unter Praxisbedingungen zu prüfen. Hauptzielkriterien waren die Parameter der Atemwegsobstruktion (Sekundenkapazität = FEV₁, und Peak-flow), die Beurteilung der Wirksamkeit der Studienmedikation durch Prüfartz und Patient sowie die subjektive Einschätzung seiner Symptome durch den Patienten.

Patienten und Methoden

Patienten

3345 Patienten (48%, 52% w; mittleres Alter 52, Spanne: 17–90 Jahre) mit einer medianen Erkrankungsdauer von 8 Jahren (Spanne: 0–56 Jahre) wurden in die Untersuchung aufgenommen. Einschlusskriterien waren ein symptomatisches Asthma bronchiale mit einem FEV₁ von $\geq 60\%$ des Sollwertes, wobei an 3 der vergangenen 7 Kalendertage vor Therapiebeginn mit der Prüfsubstanz entweder die Inhalation eines kurzwirksamen β_2 -Sympathomimetikums notwendig, oder aber Asthmasymptome (Husten, Luftnot, pfeifende Atmung) tagsüber oder nachts vom Patienten dokumentiert worden sein mussten. Nach Einschätzung der behandelnden Ärzte wiesen 31% der Patienten ein leicht-, 69% ein mittelgradiges Asthma bronchiale auf. Die medikamentöse Therapie der obstruktiven Lungenerkrankung und etwaiger Begleiterkrankungen musste in den letzten 4 Wochen vor Studienbeginn unverändert geblieben sein, insbesondere durften die Studienteilnehmer in diesem Zeitraum keine oralen oder inhalativen langwirksamen β_2 -Sympathomimetika erhalten haben.

Häufige Begleiterkrankungen waren kardiovaskuläre Erkrankungen (31%), allergische Erkrankungen (22,1%), Erkrankungen des Bewegungsapparates (20%), endokrinologische und metabolische Störungen (18,6%) und Erkrankungen im HNO-Bereich (14,2%). 21% der Patienten waren aktive Raucher, 79% Nichtraucher.

Ausschlusskriterien waren eine Exazerbation des Asthma bronchiale, eine stationäre Behandlung wegen Asthma und/oder eine Infektion der Atemwege innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn. Darüber hinaus waren Schwangerschaft bzw. Stillzeit, fehlende Kontrazeption, die Einnahme bronchokonstriktorisch wirkender Medikamente, Alkohol- oder Drogenabusus, eine nach Urteil des Prüfartztes mit der Teilnahme an der Prüfung unvereinbare schwerwiegende Grund- oder Begleiterkrankung sowie die Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung während 4 Wochen vor Studienbeginn Ausschlusskriterien.

Alle Studienteilnehmer erklärten nach eingehender mündlicher und schriftlicher Aufklärung über Zweck und Durchführung der Medikamentenprüfung schriftlich ihr Einverständnis.

Studiendesign

Die prospektive, offene, multizentrische klinische Prüfung wurde in 1247 Praxen niedergelassener Ärzte in der Bundesrepublik Deutschland zwischen Januar und September 1999 durchgeführt. Prüfzentren waren Praxen niedergelassener Fachärzte für Pneumologie, Innere Medizin oder Allgemeinmedizin. Die Initiierung und Durchführung der vorliegenden Prüfung erfolgte durch die Firma Glaxo Wellcome GmbH, Bad Oldesloe.

Die Prüfmedikation bestand aus einer Kombination von Salmeterol (50 µg/Hub) und Fluticason (250 µg/Hub) in einem einzigen Diskus® und wurde morgens und abends im Abstand von 12 Stunden inhaliert (Tagesdosis 100 µg Salmeterol/500 µg Fluticason; Glaxo Wellcome GmbH, Bad Oldesloe). Zur Kontrolle akuter obstruktiver Beschwerden erhielten die Patienten ein kurzwirksames β₂-Sympathomimetikum (Salbutamol-Dosieraerosol, 100 µg/Hub; Glaxo Wellcome GmbH, Bad Oldesloe). Folgende Medikamente durften innerhalb von 4 Wochen vor Studieneinschluss nicht eingenommen bzw. neu angesetzt worden sein: orale oder parenterale Kortikoide, inhalative Kortikoide in einer Dosis von > 500 µg/Tag Fluticason oder eine Äquivalenzdosis eines anderen inhalativen Kortikosteroids, Theophyllin, Anticholinergika und andere langwirksame β₂-Sympathomimetika.

Die klinische Prüfung bestand aus drei Arztbesuchen. Zum Zeitpunkt 0 (Besuch 1, Woche 0) erfolgte die klinische Untersuchung, Lungenfunktionsmessung und Beurteilung des Asthmaschweregrades. Anschließend erhielten die Patienten die Prüfmedikation. Kontrolluntersuchungen unter Therapie mit der Prüfsubstanz wurden nach 4 (Besuch 2), bzw. 8 Wochen (Besuch 3, Abschlussbesuch) durchgeführt. Prüfplan und Patienteninformationen wurden von der Ethikkommission der Ärztekammer Schleswig-Holstein geprüft und genehmigt. Zusätzlich lagen positive Voten der zuständigen Ethikkommissionen für alle beteiligten Prüfzentren vor. Die Studie wurde unter Beachtung aktueller Richtlinien (Arzneimittelgesetz, Good Clinical Practice, Deklaration von Helsinki) durchgeführt.

Lungenfunktionsprüfungen

Primäres Zielkriterium für die Wirksamkeit der Prüfmedikation war die Veränderung der Sekundenkapazität (forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde = FEV₁) nach 8 Wochen Therapie mit der Prüfmedikation gegenüber dem Ausgangswert. Darüber hinaus wurde als sekundäres Zielkriterium die Veränderung des expiratorischen Spitzenflusses (Peak-flow) nach 4 und 8 Wochen erfasst. Die Bestimmung des FEV₁ erfolgte bei allen Besuchen mit den in den Prüfpraxen vorhandenen Geräten. Die Peak-flow-Messungen wurden zum gleichen Zeitpunkt nach gründlicher Einweisung der Patienten mit einem Peak-flow-Meter (mini-Wright Peak-flow-Meter, Clement Clarke International Ltd., London, England) gemessen und protokolliert. FEV₁ und Peak-flow-Werte wurden als beste von drei aufeinanderfolgenden Messungen nach den Richtlinien der European Respiratory Society [12] bestimmt. Die Messungen erfolgten jeweils vor Anwendung der Prüfmedikation.

Symptomkontrolle

Weiteres sekundäres Zielkriterium war die vom Patienten subjektiv empfundene Symptomkontrolle. Die Asthmasymptomatik der jeweils vorhergehenden Woche wurde vom behandelnden Arzt bei jedem Besuch erfragt, getrennt nach nächtlichen und tagsüber auftretenden Beschwerden. Dabei wurden Asthmasymptome wie folgt klassifiziert:

nächtliche Beschwerden:

- 1 = keine Symptome
- 2 = einmal pro Nacht aufgewacht/früher wach geworden
- 3 = mehrmals pro Nacht aufgewacht/früher wachgeworden

- 4 = sehr häufig nachts aufgewacht
- 5 = kein Schlaf möglich

Beschwerden im Lauf des Tages:

- 1 = keine Symptome
- 2 = Symptome über einen kurzen Zeitraum
- 3 = Symptome über mehrere kurze Zeiträume, ohne dass Aktivitäten eingeschränkt wurden
- 4 = Symptome fast am gesamten Tag mit deutlicher Einschränkung der Aktivitäten
- 5 = schwere Symptome, durch die den normalen Aktivitäten nicht nachgegangen werden konnte.

Zusätzlich wurde mittels Tagebuch die bedarfsweise Inhalation kurzwirksamer β₂-Sympathomimetika erfasst.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde bei allen drei Besuchen mittels des „Asthma Quality of Life Questionnaire“ (AQLQ) nach Juniper bewertet [13]. Einzelne Fragen wurden unter den Domänen „Körperliche Aktivität“, „Symptome“, „Emotionale Funktion“ und „Umwelteinflüsse“ zusammengefasst. Die theoretische Skala reicht in jeder Domäne von 1 bis 7 Punkten, wobei 7 Punkte eine völlig uneingeschränkte Lebensqualität bedeuten. Die Mittelwerte der einzelnen Domänen wurden für die Bildung des „Overall Quality of Life“-Scores herangezogen.

Bewertung der Prüfmedikation durch Arzt und Patient im Vergleich zur Vortherapie

An den Kontrollterminen nach 4 bzw. 8-wöchiger Behandlung wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Prüfmedikation durch Arzt und Patienten getrennt beurteilt. Die Beurteilungsskala reichte dabei von 1 = sehr gut bis 5 = mangelhaft.

Verträglichkeit

Während des gesamten Prüfzeitraumes wurden vom Prüfarzt unerwünschte Ereignisse (UE) und Veränderungen der Medikation dokumentiert. Bei jedem Arztbesuch erfolgte eine körperliche Untersuchung, insbesondere erfolgte eine Untersuchung des Oropharynx. Hierbei wurde bei klinischem Hinweis auf eine oropharyngeale Candidiasis ein Abstrich entnommen und der mikrobiologische Befund als „negativ“ oder „positiv“ dokumentiert.

Jedes im Studienzeitraum aufgetretene unerwünschte Ereignis wurde unabhängig von einem möglichen Zusammenhang mit der Prüfmedikation dokumentiert. Unerwünschte Ereignisse waren alle beim Patienten auftretenden Befindlichkeitsstörungen bzw. subjektiven oder objektiven Krankheitssymptome. Als schwerwiegend wurden unerwünschte Ereignisse eingestuft, wenn sie lebensbedrohlich waren bzw. zu einem stationären Krankenhausaufenthalt, einer dauernden und/oder schweren Behinderung führten, sowie jeder Todesfall und jede maligne Erkrankung.

Compliance

Die Compliance im Hinblick auf die Einnahme der Prüfmedikation wurde durch die Auszählung der verbliebenen Restdosen im Diskus® nach Studienende dokumentiert.

Statistische Analyse

Alle Resultate sind, soweit nicht anders angeführt, als arithmetische Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Vergleiche klinischer Zielparameter vor bzw. unter laufender Therapie mit der Prüfsubstanz wurden mittels Kovarianzanalyse durchgeführt. Es wurde dabei das Intention-to-treat-Prinzip zugrundegelegt, d. h. jeder Patient, der mindestens einmal das Prüfpräparat angewendet hatte, wurde in die Analyse einbezogen ($n = 3173$). Das Signifikanzniveau wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\leq 5\%$ angesetzt.

Ergebnisse

Patienten

3345 Patienten wurden für die Teilnahme an der Prüfung rekrutiert. Davon beendeten 3112 Patienten (93%) die Prüfung, d. h. alle drei Besuche konnten gemäß Studienprotokoll dokumentiert werden.

Ein Studienabbruch erfolgte in 233 Fällen. Dabei handelte es sich in 50 Fällen um frühe Abbrüche, d. h. vor der 1. Kontrolle (Besuch 2), und bei 183 Patienten um Therapieabbrüche unter der Salmeterol/Fluticason-Kombinationstherapie. Anlässe hierfür (Mehrfachnennungen möglich) waren entweder ein unerwünschtes Ereignis ($n = 103$), fehlendes Erscheinen zum Kontrolltermin ($n = 41$), eine mangelnde Wirksamkeit der Prüfsubstanz ($n = 34$), Hinweise für Non-Compliance ($n = 7$) oder sonstige Gründe ($n = 18$).

Lungenfunktionsparameter

Die morgendliche Sekundenkapazität (FEV_1) vor Therapiebeginn betrug im Mittel $2,37 \pm 0,86$ l ($78 \pm 22\%$ des Sollwertes). Nach 4 Wochen hatte das FEV_1 auf $2,6 \pm 0,9$ l entsprechend $85 \pm 24\%$ des Solls zugenommen. Nach 8 Wochen unter Behandlung mit der Prüfmedikation zeigte sich eine weitere Verbesserung des FEV_1 auf zuletzt $2,7 \pm 0,96$ l, entsprechend $88 \pm 25\%$ des Solls (Abb. 1). Insgesamt lag die mittlere Zunahme der Sekundenkapazität bei

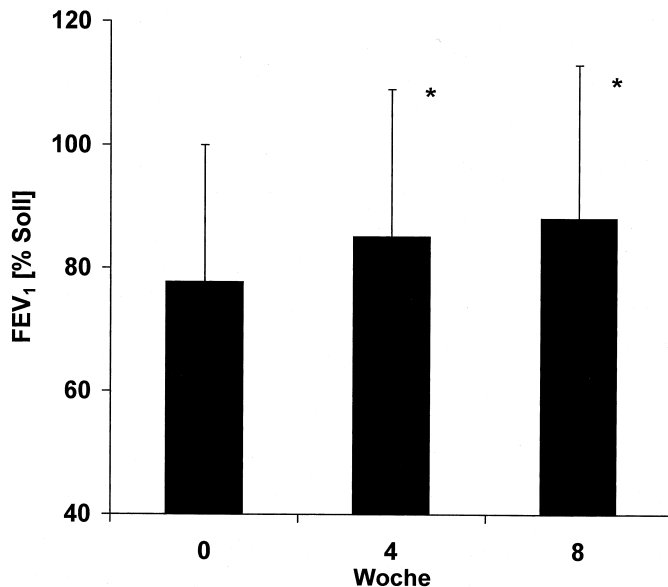


Abb. 1 Verlauf der Sekundenkapazität (FEV_1) unter Therapie mit der Prüfmedikation ($n = 3173$). * $p < 0,001$ vs. Ausgangswerte.

$0,33 \pm 0,52$ l, entsprechend $10,6 \pm 16,9\%$ des Sollwertes ($p < 0,001$). Dabei zeigte sich im Gesamtkollektiv eine Abnahme der positiven Effekte der Prüfmedikation mit zunehmendem Alter und Erkrankungsdauer ($p < 0,001$ in der Kovarianzanalyse, beide Parameter).

Die Peak-flow-Werte zeigten in Übereinstimmung mit der Sekundenkapazität eine Verbesserung von $4,9 \pm 2,1$ l/s bzw. $65 \pm 25\%$ des Solls (Ausgangswert) auf $5,4 \pm 2,3$ l/s ($72 \pm 27\%$ des Solls) nach 4, bzw. $5,6 \pm 2,2$ l/s ($75 \pm 27\%$ des Solls) nach 8 Wochen Behandlungsdauer ($p < 0,001$).

Symptomkontrolle

Parallel zur Verbesserung der Lungenfunktion nahm die von den Patienten angegebene Asthmasymptomatik unter der Therapie mit der Prüfmedikation ab. Dies galt sowohl für die Symptome am Tag als auch in der Nacht. Der Anteil tagsüber asymptomatischer Patienten stieg unter Therapie von 2,2% zu Beginn der Untersuchung auf 42% bei Studienende an, korrespondierend hierzu nahm der Anteil mittel- bis schwergradig symptomatischer Patienten von 36,5% auf 3,1% ab ($p < 0,001$, beide Vergleiche). Gleiches galt auch für die nächtlichen Asthmasymptome. Der Anteil asymptomatischer Patienten stieg von initial 17,5% auf 70,1% nach Studienende an, und der Anteil mittel- bis schwergradig symptomatischer Patienten ging von 12% auf 0,9% zurück.

Zu Studienbeginn inhalierten 69,4% der Patienten bedarfsweise ein kurzwirksames β_2 -Sympathomimetikum zur Kupierung akuter asthmatischer Beschwerden. Parallel zum Rückgang der Symptome ging auch die Anwendung der Bedarfsmedikation zurück: nach Studienende wurden nur noch von 32,7% der Patienten kurzwirksame β_2 -Sympathomimetika angewandt. Insgesamt reduzierte sich der wöchentliche β_2 -Sympathomimetika-Verbrauch von initial 15 ± 13 Hübe/Woche auf $6,6 \pm 8,3$ Hübe/Woche ($p < 0,001$).

Lebensqualität

Unter Therapie mit der Prüfmedikation zeigte sich bei nahezu allen Patienten nach 8 Wochen in allen Domänen eine Verbesserung der Lebensqualität. Der „Overall Quality of Life“-Score lag bei Beginn der Untersuchung im Mittel bei $4,38 \pm 1,06$ Punkten (maximale Punktzahl 7). Bei Studienende konnte eine mittlere Steigerung der Lebensqualität um $1,36 \pm 1,07$ Punkte beobachtet werden. Insgesamt war nach 8 Wochen bei 91,3% der Patienten die Lebensqualität im Vergleich zum Ausgangswert gebessert, 0,3% zeigten keine Veränderung, und 8,4% eine Verschlechterung der Lebensqualität (Abb. 2).

Bewertung der Prüfmedikation

Die Behandlung mit dem Salmeterol/Fluticason-Kombinationspräparat wurde von 96,1% der Patienten bei Studienende als „wirksam“, bzw. „sehr wirksam“ eingestuft. Im Vergleich zur Behandlung vor Studienbeginn empfanden 90,4% die Prüfmedikation als „besser“ oder „viel besser“ wirksam.

Auf Seiten der Prüfärzte zeigte sich eine vergleichbare Beurteilung. 92,8% der Prüfärzte schätzten die Prüfmedikation als „sehr gut“ oder „gut“ wirksam ein, lediglich 0,8% der Prüfärzte bescheinigten der Medikation eine „mangelhafte“ Wirksamkeit (Abb. 3).

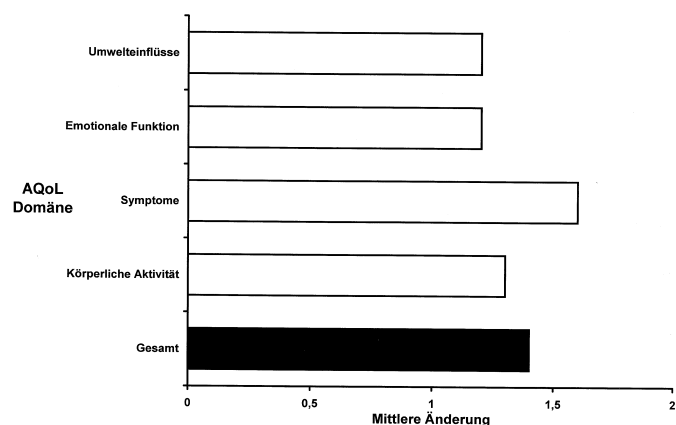


Abb. 2 Änderung der Lebensqualität (AQoLQ) nach 8 Wochen Therapie mit der Prüfmedikation (n = 3173) im Vergleich zum Ausgangswert (p < 0,001, alle Domänen).

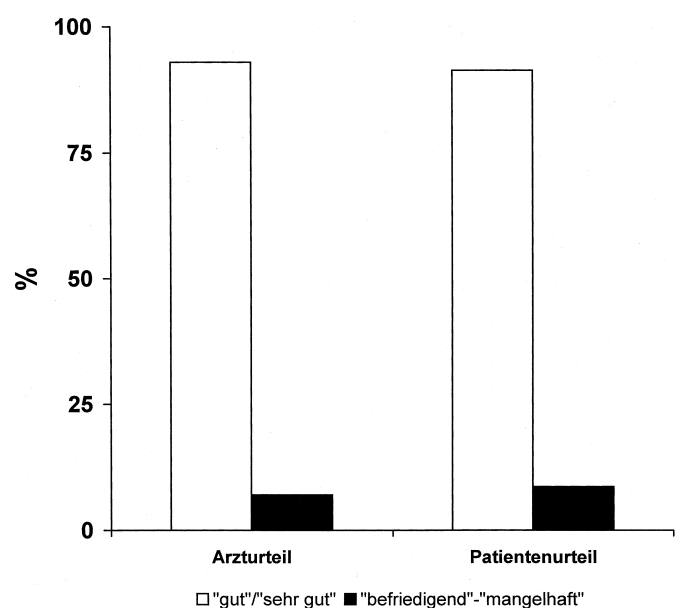


Abb. 3 Globale Beurteilung der Wirksamkeit der Prüfmedikation durch Arzt und Patienten bei Therapieende (n = 3173).

Verträglichkeit

Insgesamt wurde in 470 Fällen (14,3%) über unerwünschte Ereignisse (UE) berichtet, wobei es sich in 431 Fällen (92%) um nicht-schwerwiegende UE handelte. Angesichts der Grunderkrankungen standen Beschwerden im Bereich der Atemwege mit 5,3% aller UE im Vordergrund. Häufige andere UE betrafen Störungen der Widerstandskraft/Infekte (2,7%), gastrointestinale Symptome (2,2%), und unspezifische Befindlichkeitsstörungen (1,9%).

Bei 165 Patienten (5% des Gesamtkollektives) wurde vom behandelnden Arzt ein Zusammenhang des unerwünschten Ereignisses mit der Studienmedikation als zumindest „möglich“ bewertet. Diese UE betrafen in erster Linie Infekte bzw. Veränderungen der Widerstandskraft (30%), Symptome der Grunderkrankung (asthmatische Beschwerden, Husten, Dyspnoe, 21%) und Störungen des zentralen oder peripheren Nervensystems (18%). Herzrhythmusstörungen als mögliche Nebenwirkung von β_2 -Sympathomimetika traten bei lediglich 14 Patienten (0,4% aller Patienten) auf.

Eine oropharyngeale Candidiasis trat in insgesamt 49 Fällen auf (1,5%). Der Kausalzusammenhang mit der Prüfmedikation wurde in 28 Fällen als „nahezu sicher“, in 12 Fällen als „wahrscheinlich“, in 6 Fällen als „möglich“ und in 1 Fall als „unwahrscheinlich“ angegeben (2 fehlende Angaben).

In 39 Fällen (1,2%) wurden die UE als schwerwiegend eingestuft. Diese betrafen Hospitalisationen (n = 31) und Tumorerkrankungen (n = 4). Insgesamt traten im Prüfzeitraum vier Todesfälle auf: eine 75-jährige Patientin verstarb an einer Viruspneumonie, eine 70-jährige Patientin an akutem Herzversagen, ein 69-jähriger Mann an einem Bronchialkarzinom, und ein 78-jähriger Mann verstarb infolge einer Lungenembolie (Verdachtsdiagnose).

Keines der schwerwiegenden UE wurde von den Prüffärzten im Zusammenhang mit der Prüfmedikation gesehen.

Diskussion

Ziel dieser prospektiven, offenen, multizentrischen Studie war die Prüfung von Wirksamkeit und Verträglichkeit einer festen Kombination der Wirkstoffe Salmeterol und Fluticason (Viani Diskus®) in der Therapie von Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Asthma bronchiale über 8 Wochen unter Praxisbedingungen. Unter Therapie mit dem Salmeterol/Fluticason-Kombinationspräparat kam es zu einer Verbesserung der Lungenfunktionswerte der Patienten nach 4 bzw. 8 Wochen, parallel dazu ging der Verbrauch an kurzwirksamen β_2 -Sympathomimetika zur Kontrolle akuter Symptome am Tag und in der Nacht zurück. Die verbesserte Symptomkontrolle drückte sich auch in der Lebensqualität der Patienten aus, die sich in allen Domänen unter Therapie mit der Prüfmedikation deutlich verbesserte. Nebenwirkungen waren in erster Linie die pharmakologisch zu erwartenden unerwünschten topischen Nebenwirkungen (Candidiasis) der Steroidkomponente bei einer allerdings geringen Zahl von Patienten. Die Ergebnisse dieser klinischen Prüfung bestätigen, dass die Kombination aus einem langwirksamen β_2 -Sympathomimetikum mit einem inhalativen Kortikosteroid in einem einzelnen Inhalator (Diskus®) bei Patienten mit Asthma bronchiale wirksam und gut verträglich ist.

Wirksamkeit

Die Resultate der vorliegenden Studie ergänzen Ergebnisse großer kontrollierter Studien, die die positiven Effekte einer kombinierten Therapie von langwirksamen β_2 -Sympathomimetika und inhalativen Steroiden auf die Lungenfunktion von Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen belegen, sei es als Kombination der Einzelkomponenten [4,6,7,9,14–17], oder als fixe Kombination in einem einzigen Inhalator [18,19].

In die klinische Prüfung wurden Patienten mit leichter bis mittelschwerer obstruktiver Atemwegserkrankung eingeschlossen [2,20]. Das rekrutierte Patientenkollektiv ist daher repräsentativ für den überwiegenden Teil der Patienten in der täglichen ärztlichen Praxis [21]. Dies gilt ebenso für das Spektrum der Begleiterkrankungen und der Komedikation, das für die untersuchte Patientengruppe typisch ist.

Die festgestellte Steigerung der Sekundenkapazität von im Mittel 10,6% des Sollwertes ist realistisch und klinisch relevant. Über-

einstimmend hierzu lag auch die Verbesserung der Peak-flow-Werte im Mittel bei 10% des Sollwertes. Auch der Verbrauch kurzwirksamer β_2 -Sympathomimetika ging unter Therapie mit der Prüfmedikation deutlich zurück.

Bei der Auswahl der Teilnehmer wurde die Diagnose eines Asthma bronchiale gefordert. Dennoch muss angesichts der Altersverteilung der Population sowie des Anteils aktiv rauchender Patienten vermutet werden, dass auch Patienten mit in die Untersuchung aufgenommen wurden, die eher als solche mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) zu klassifizieren sind. Diese Annahme wird auch durch die Beobachtung gestützt, dass die Effekte der Prüfmedikation auf die Lungenfunktion der Patienten mit dem Alter und zumindest bezüglich der gemessenen Peak-flow-Werte mit der Raucheranamnese assoziiert waren. Da es sich bei der COPD um eine weitgehend irreversible obstruktive Ventilationsstörung handelt [22], ist bei diesen Patienten sicherlich ein geringerer Effekt zumindest auf spirometrische Größen zu erwarten. Wenngleich der mutmaßliche Einschluss von COPD-Patienten in der vorliegenden Untersuchung prinzipiell zu bemängeln ist, so ist andererseits eine strikte Differenzierung zwischen Patienten mit Asthma bronchiale und COPD im Praxisalltag mit realistischem Aufwand häufig nicht durchführbar.

Diese Einschränkung betrifft jedoch nicht die aus dieser Studie abzuleitende generelle Schlussfolgerung, dass auch unter den Bedingungen der täglichen ärztlichen Praxis die Therapie mit einem Salmeterol/Fluticason-Kombinationspräparat gut wirksam ist. Der nachlassende Effekt der Prüfmedikation in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer ist möglicherweise auch Ausdruck einer fixierten, irreversiblen Bronchialobstruktion („Remodeling“) bei diesen Patienten [23]. Einige klinische Arbeiten weisen darauf hin, dass insbesondere die Effekte inhalativer Kortikoide bei frühzeitigem Einsatz, d. h. kurzer Erkrankungsdauer, besonders wirksam sind [24].

Neben dem reinen Einfluss langwirksamer β_2 -Sympathomimetika und inhalativer Steroide auf spirometrische Messgrößen können darüber hinaus jedoch weitere Effekte dieser Therapeutika beobachtet werden. Diese betreffen insbesondere die körperliche Belastbarkeit im Alltag, die sich in einer verbesserten Lebensqualität niederschlägt [25]. Es ist daher zunehmend wichtig, in klinischen Studien neben Lungenfunktionsparametern auch Symptomatik und Lebensqualität der Patienten zu erfassen.

Unter Therapie mit der Prüfmedikation konnte bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten eine deutliche Besserung der täglichen und nächtlichen Beschwerden beobachtet werden. Insbesondere nahm der Anteil schwerergradig symptomatischer Patienten am Tag von 36,5% auf 3,1%, bzw. in der Nacht von 12% auf 0,9% ab. Dies schlug sich auch in der deutlichen Verbesserung der Lebensqualität in allen Domänen nieder. Die mittlere Steigerung der Gesamtlebensqualität lag im vorliegenden Kollektiv bei 1,1 Punkten im Asthma „Quality of Life“-Fragebogen nach Juniper. Diese Steigerung kann auch im täglichen Alltag als für den Patienten relevant angesehen werden [26]. Die beobachtete Steigerung war hierbei mit den Ergebnissen anderer kontrollierter Studien mit ähnlichen Patientenkollektiven vergleichbar [13,25,27].

Verträglichkeit

Die vorliegende Studie belegt die gute Verträglichkeit des Salmeterol/Fluticason-Kombinationspräparates über einen Therapiezeitraum von 8 Wochen unter Praxisbedingungen. In dem in dieser Studie beobachteten Patientenkollektiv waren Symptome der Grunderkrankung die häufigsten unerwünschten Ereignisse. Für die Therapie mit β_2 -Sympathomimetika typische Nebenwirkungen (Tremor, Tachykardie) wurden nur bei 0,4% der Patienten dokumentiert, die Inzidenz lag somit unter den Beobachtungen anderer Studien [18,28,29], wo derartige Ereignisse bei etwa 1–5% der Anwender aufgetreten waren. Möglicherweise ist dies mit der relativ kurzen Behandlungsdauer der vorliegenden Untersuchung zu erklären.

Auch die Anzahl der beobachteten Fälle von oropharyngealer Candidiasis war mit 1,5% der Fälle gering, dies jedoch durchaus in Übereinstimmung mit anderen Untersuchern [18,30–32].

Die vorgestellte Studie weist die üblichen prinzipiellen Schwächen offener, multizentrischer Medikamentenprüfungen auf. Zu bemängeln ist insbesondere die Auswahl der in die Prüfung eingeschlossenen Patienten, die teilweise nur leichtgradiges Asthma bronchiale, bzw. eine normale Lungenfunktion aufwiesen. Für dieses Patientenkollektiv sehen aktuelle Therapieempfehlungen eine dauerhafte Therapie mit einem langwirksamen β_2 -Sympathomimetikum nicht routinemäßig vor [2,3,33]. Da in der vorliegenden Studie keine Kontrollgruppe mitgeführt wurde, kann aus den erhobenen Daten zumindest für diese Patienten nicht notwendigerweise der Schluss gezogen werden, dass die Kombinationstherapie gegenüber einer Intensivierung der Vortherapie überlegen ist.

Andererseits bietet das gewählte Studiendesign auch eine Reihe von Vorteilen. Die Studie fand unter realistischen Alltagsbedingungen statt, so dass ein repräsentatives Patientenkollektiv mit einer breiten Altersverteilung vorlag. Darüber hinaus wurden auch Patienten mit relevanter Ko-Morbidität in die Prüfung aufgenommen.

In der Therapie chronischer Erkrankungen ist die Compliance der Patienten häufig problematisch [34]. Dies gilt bei Patienten mit Asthma bronchiale insbesondere für die regelmäßige Einnahme inhalativer Kortikosteroide zur langfristigen Unterdrückung der bronchopulmonalen Inflammation und Prävention von Langzeitschäden. Daher ist es bei diesen Patienten wünschenswert, dass sich die Wirkung einer neu in die Therapie eingeführten Substanz unmittelbar mitteilt. Die Therapie mit dem Kombinationspräparat erfüllt diese Anforderungen, da sich die Wirkung der Salmeterol-Komponente schon kurz nach Inhalation mitteilt, der Patient also im Hinblick auf die Besserung seiner Symptomatik nicht auf die verzögert einsetzenden Steroideffekte angewiesen ist. In der vorliegenden Untersuchung lag der Anteil an Patienten mit > 10 Restdosen bei Rückgabe der Prüfmedikation (60 Dosen pro Diskus®) nach 4 bzw. 8 Wochen jeweils unter 10%. Wenngleich das Ausmaß der Compliance im Rahmen einer klinischen Prüfung nicht notwendigerweise die Realität im klinischen Alltag reflektiert, ist dennoch zu erwarten, dass sich die Effekte der Kombinationstherapie positiv auf die Compliance auch in der Langzeittherapie auswirken dürften.

Danksagung

Die Autoren danken allen Prüfarztpraxen der SAS 40011-Studiengruppe für die Teilnahme an der klinischen Prüfung. Glaxo Wellcome GmbH (Bad Oldesloe) stellte die Prüfmedikation zur Verfügung und unterstützte die Durchführung und Auswertung der Prüfung. Die statistische Aufarbeitung erfolgte durch das Institut für angewandte Statistik Dr. Jörg Schnitker GmbH, Bielefeld.

Literatur

- 1 Beeh KM, Buhl R. Pathogenese des Asthma bronchiale. Eröffnung neuer therapeutischer Perspektiven. *Med Klin* 2001; 96: 15–25
- 2 Wettengel R, Berdel D, Krause J et al. Empfehlungen zur Asthma-Therapie bei Kindern und Erwachsenen. *Pneumologie* 1999; 52: 591–601
- 3 National Heart, Lung and Blood Institute. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. NIH Publication 1998: No. 98–4051
- 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: 1481–1488
- 5 Pauwels RA, Löfdahl C-G, Postma DS et al. Effect of inhaled Formoterol and Budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 1997; 337: 1405–1411
- 6 Greening AP, Ind PW, Northfield M et al. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994; 344: 219–224
- 7 Pearlman DS, Liddle R. Controlling asthma symptoms; salmeterol compared with salbutamol in large-scale multi-centre studies. *Eur Respir Rev* 1994; 21: 301–305
- 8 Pearlman DS, Chervinsky P, LaForce C et al. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderate asthma. *N Engl J Med* 1992; 327: 1420–1425
- 9 Kesten S, Chapman KR, Broder I et al. A three-month comparison of twice daily inhaled formoterol versus four times daily inhaled albuterol in the management of stable asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 622–625
- 10 Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci* 1998; 94: 557–572
- 11 Pang L, Knox A. Synergistic inhibition by beta(2)-agonists and corticosteroids on tumor necrosis factor-alpha induced interleukin-8 release from cultured airway smooth-muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 23: 79–85
- 12 Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE et al. Lung volumes and forced ventilatory flows-Standardization of lung function tests. *Eur Respir J* 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40
- 13 Juniper EF, Johnston PR, Borkhoff CM et al. Quality of Life in asthma clinical trials: comparison of Salmeterol and Salbutamol. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 66–70
- 14 Britton MG, Earnshaw JS, Palmer JB. A twelve month comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1992; 5: 1062–1067
- 15 D'Alonzo GE. Efficacy of inhaled salmeterol in the treatment of asthma. *Eur Respir Rev* 1995; 27: 128–132
- 16 Faurchou P, Steffensen I, Jacques L. Effect of addition of inhaled salmeterol to the treatment of moderate-to-severe asthmatics uncontrolled on high-dose inhaled steroids. *Eur Respir J* 1996; 9: 1885–1890
- 17 Cazzola M, Matera MG, Santangelo G et al. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study. *Respir Med* 1995; 89: 357–362
- 18 Kavuru M, Melamed J, Gross G et al. Salmeterol and fluticasone propionate combined in a new powder inhalation device for the treatment of asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1108–1116
- 19 Markham A, Adkins JC. Inhaled salmeterol/fluticasone propionate combination. A pharmacoeconomic review of its use in the management of asthma. *Pharmacoeconomics* 2000; 18: 591–608
- 20 Wettengel R, Böhning W, Cegla U et al. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Behandlung von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem. *Med Klin* 1995; 90: 3–7
- 21 Magnussen H. Asthma bronchiale. *Pneumologie* 1996; 50: 578–581
- 22 Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA et al. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256–1276
- 23 Busse W, Elias J, Sheppard D et al. Airway remodeling and repair. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1035–1042
- 24 Selroos O, Pietinalho A, Lofroos AB et al. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995; 108: 1188–1190
- 25 Kemp JP, Cook DA, Incaudo GA et al. Salmeterol improves quality of life in patients with asthma requiring inhaled corticosteroids. Salmeterol Quality of Life Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 188–195
- 26 Juniper EF. Quality of life questionnaires: does statistically significant = clinically important? *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 16–17
- 27 Nathan RA, Bernstein JA, Bielory L et al. Zafirlukast improves asthma symptoms and quality of life in patients with moderate reversible airflow obstruction. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 935–942
- 28 Nathan RA, Seltzer JM, Kemp JP et al. Safety of salmeterol in the maintenance therapy of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75: 243–248
- 29 Lundback B, Rawlinson DW, Palmer JB. Twelve months comparison of salmeterol and salbutamol as dry powder formulations in asthmatic patients. *Thorax* 1993; 48: 148–153
- 30 Passalacqua G, Albano M, Canonica GW et al. Inhaled and nasal corticosteroids: safety aspects. *Allergy* 2000; 55: 16–33
- 31 Salzman GA, Pyszczynski DR et al. Oropharyngeal candidiasis in patients treated with beclomethasone dipropionate delivered by metered-dose inhaler alone and with aerochamber. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 81: 424–428
- 32 Toogood JH, Jennings B, Baskerville JC et al. Dosing regimen of budesonide and occurrence of oropharyngeal complications. *Eur J Respir Dis* 1984; 65: 35–44
- 33 AAAAI Committee on drugs. Safety and appropriate use of salmeterol in the treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 475–480
- 34 Spector S. Noncompliance with asthma therapy – are there solutions? *J Asthma* 2000; 37: 381–388