

Die Fixkombination Fluticason/Salmeterol bei Asthma bronchiale

Erfahrungen aus der Schweizer Praxis

DANIEL BERGER¹, MEINRAD GOOD², BEAT ALTHAUS¹

In dieser breit angelegten Praxisbeobachtung bei niedergelassenen Ärzten in der Schweiz konnte bei über 1500 Asthmatikern gezeigt werden, wie sich die Anwendung einer fixen Kombination eines inhalativen Kortikosteroids (Fluticason-propionat) mit einem langwirksamen Beta₂-Agonisten (Salmeterol) gegenüber der vorangehenden Behandlung verhielt.

Von 1582 beobachteten Patienten im Durchschnittsalter von 44 Jahren waren 77 Prozent vorgängig mit Antiasthmatica behandelt worden. Bei 63 Prozent der Patienten verbesserten sich die Asthmasymptome im Vergleich zur bisherigen Therapie. Während 87 Prozent der Patienten

ten die Einnahme von Fluticason/Salmeterol (Seretide®) einfacher als die frühere Therapie empfanden und nach Ansicht der Ärzte bei 59 Prozent eine Verbesserung der Compliance eintrat, zeigte sich auch beim objektiven Parameter FEV₁ eine Verbesserung um durchschnittlich 270 ml. Die Verträglichkeit wurde als unproblematisch bewertet, wurden doch insgesamt nur 29 Spontanmeldungen zu unerwünschten Wirkungen erfasst.

Einleitung

Gemäss den weltweit anerkannten GINA-Guidelines, einem vom «National Institute of Health» (NIH) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) verfassten Dokument, wird Asthma als eine chronische, entzündliche Atemwegserkrankung mit bronchialer Hyperreagibilität und reversibler Obstruktion beschrieben (1). Aufgrund der pathobiochemischen Komplexität in der Entstehung dieser Krankheit ist Asthma bronchiale ein klinisch definiertes Syndrom mit vielfältigem Phänotyp. Eine detaillierte Anamnese ist neben Lungenfunktionstests und Atopienachweis nach wie vor von zentraler Bedeutung für die exakte Diagnosestellung.

Obschon zur Erfassung der Asthmaprävalenz standardisierte Fragebögen entwickelt wurden (1), ist eine zuverlässige Datenerhebung schwierig. In der Schweiz wird die Prävalenz bei Erwachsenen zwischen 6 und 7 Prozent (1, 3) und bei Kindern zwischen 7 und 12 Prozent (2, 4) angegeben. In anderen Ländern, wie beispielsweise England, liegt sie bedeutend höher (1). Obwohl die Ursachen für die internationalen Unterschiede weitgehend ungeklärt sind, spielen sicher die sich stetig wandelnden diagnostischen Interpretationen eine Rolle.

Merkpunkte

- Die fixe Kombination Fluticason/Salmeterol (Seretide®) erwies sich im Vergleich zu bisherigen Therapien als vorteilhaft.
- Die Fixkombination war sogar besser als die gleichzeitige, separate Inhalation der beiden Einzelwirkstoffe.
- Die vereinfachte Einnahme im Vergleich zur früheren Therapie wirkte sich insbesondere aus Patientensicht positiv auf die Compliance aus.

Zur medikamentösen Therapie von Asthma bronchiale steht eine Reihe von Medikamenten zur Verfügung, die nach Schweregrad des Asthmas stufenweise angewendet werden. Das Ziel jeder Asthmatherapie ist die vollständige Kontrolle der Krankheit. Im Idealfall sollte der Patient keine Symptome mehr verspüren, keine Exazerbationen mehr erleben, keine Notfallmedikamente mehr benötigen und bei den täglichen Aktivitäten nicht mehr eingeschränkt sein. Um dieses Ziel zu erreichen gilt es ausserdem, eine progressive Verschlechterung der Krankheit durch das Airway Remodelling zu verhindern. Dazu genügt in der Regel eine rein symptomorientierte Behandlung nicht, vielmehr ist eine angemessen dosierte Dauertherapie notwendig (1). Ob die gegenwärtig erhältlichen Medikamente ausreichen, um eine totale Kontrolle bei Asthmatikern zu erreichen, wird aktuell mittels der grossen Landmark-Studie GOAL (5) untersucht.

¹ GSK GlaxoSmithKline AG, Talstrasse 3–5, 3053 Münchenbuchsee

² Target BioScience AG, Weingartenstrasse 11, 8803 Rüslikon

Die Fixkombination Fluticason/Salmeterol bei Asthma bronchiale

Tabelle 1:

Demografie und Behandlung mit Fluticason/Salmeterol

	Total (n = 1582)	Mit früherer Asthmatherapie (n = 1222)	Ohne frühere Asthmatherapie (n = 360)
Geschlecht			
Männlich	49,7%	50,6%	46,3%
Weiblich	50,3%	49,4%	53,7%
Altersverteilung			
≤ 12 Jahre	10,3%	9,9%	11,8%
13 bis 65 Jahre	71,1%	70,1%	74,2%
> 65 Jahre	18,6%	20,0%	14,0%
Vorgängige Behandlung			
Fluticason plus Salmeterol	–	36,7%	–
Fluticason oder Salmeterol	–	21,7%	–
Andere	–	41,6%	–
Behandlungsdauer (Wochen) mit Fluticason/Salmeterol			
Mean ± SD	5,9 ± 4,2	6,2 ± 4,4	4,8 ± 3,2
Median	4	4	4

Europaweit wird dieses Ziel momentan nur bei 5 Prozent der Asthmatiker erreicht (12).

Bei mittelschwerem und schwerem Asthma wird die Kombination eines inhalativen

Kortikosteroids mit einem langwirksamen Beta₂-Agonisten empfohlen (1). Eine solche Kombination ist Fluticason-propionat/Salmeterol. Verschiedene Doppelblindstudien (6, 7, 8, 9) haben gezeigt,

dass die kombinierte Verabreichung der beiden Wirkstoffe gegenüber der separaten, gleichzeitigen Inhalation vorteilhaft ist. Eine Metaanalyse (10) von 4 Studien ergab eine statistisch signifikant bessere Wirksamkeit des Kombinationspräparats im Vergleich zu den gleichzeitig verabreichten Einzelwirkstoffen (p = 0,006). Durch die kombinierte Verabreichung der beiden Wirkstoffe erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass die beiden Wirkstoffe zur gleichen Zelle gelangen, was den synergistischen Effekt des inhalativen Kortikosteroids mit dem inhalativen Beta₂-Agonisten erst ermöglicht (11). Dass sich die vereinfachte Anwendung mit Fluticason/Salmeterol ausserdem positiv auf die Compliance auswirkt, ist ein erwünschter zusätzlicher Effekt

zur Verbesserung der Asthmasymptome der Patienten im Alltag.

Der vorliegende Praxiserfahrungsbericht untersuchte diese Hypothese. Niedergelassene Ärzte in der Schweiz untersuchten im Zeitraum von Februar 1999 bis Juli 2002 erwachsene und jugendliche Asthmatiker, bei denen eine Kombinationsbehandlung mit einem Bronchodilatator und einem inhalativen Kortikosteroid angezeigt war.

Resultate

Die demografischen Eigenschaften der Patienten sind in *Tabelle 1* zusammengefasst. Von den beobachteten 1582 Patienten standen 77 Prozent bereits unter einer Asthmatherapie, davon die Mehrheit unter Fluticason-propionat (Axotide®) und/oder Salmeterol (Serevent®). Das Durchschnittsalter lag mit 45,1 Jahren leicht höher als bei denjenigen, die erstmals eine Asthmatherapie erhielten (40,9 Jahre). Der Anteil an Jugendlichen unter 13 Jahren lag bei 10 Prozent, jener der über 65-Jährigen bei 19 Prozent.

Bei einem Praxiserfahrungsbericht liegen die Wahl der medikamentösen Therapie und die Dauer der Beobachtungsphase definitionsgemäss im Ermessen des Arztes (1). In der vorliegenden Untersuchung wurden Daten zu Wirkung, Handhabung und Verträglichkeit erhoben. Die qualitative Beurteilung der neuen Therapie mit Fluticason/Salmeterol erfolgte im Mittel vier Wochen (Median) nach der Umstellung. Die Resultate sind in *Abbildung 1* ersichtlich: Im Vergleich zur bisherigen Behandlung zeigten 63 Prozent (772/1222) der Patienten geringere Asthmasymptome, bei 32 Prozent (n = 393) blieben diese unverändert und bei 3 Prozent (n = 31) trat eine Verschlechterung ein.

Die Einnahme von Fluticason/Salmeterol stuften 88 Prozent (n = 1068) der Patienten als viel einfacher beziehungsweise einfacher im Vergleich zur bisherigen Behandlung ein, lediglich 9 Prozent (n = 107) als unverändert und 1 Prozent (n = 13) als komplizierter. Bei 59 Prozent (n = 716) der Patienten berichteten die Ärzte über eine verbesserte Compliance, bei 38 Prozent (n = 459) blieb diese unverändert, und

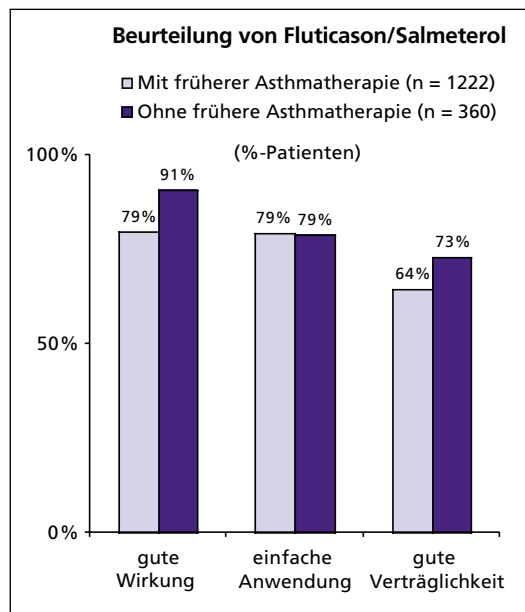


Abbildung 1: Qualitative Beurteilung (Mehrfachnennungen) der neuen Therapie mit Fluticason/Salmeterol nach einer Behandlungszeit von 4 Wochen (Median).

Die Fixkombination Fluticason/Salmeterol bei Asthma bronchiale

Tabelle 2: **Ausgangs- und Schlusswerte von FEV₁ und PEF**

	Ausgangswerte (mean)	Schlusswerte (mean)	Differenz (mean)	Differenz (%)
FEV₁ (L)				
Alle Patienten (n = 439)	2,19	2,50	0,31	14,2
Mit früherer Asthmatherapie (n = 342)	2,20	2,47	0,27	12,3
Ohne frühere Asthmatherapie (n = 97)	2,18	2,61	0,43	19,7
PEF (L/min)				
Alle Patienten (n = 639)	350,3	411,8	61,4	17,5
Mit früherer Asthmatherapie (n = 505)	354,5	410,2	55,7	15,7
Ohne frühere Asthmatherapie (n = 134)	334,6	417,7	83,1	24,8

schlechter wurde sie bei 1 Prozent (n = 10). Bei einem Teil der Patienten (n = 342) wurde die Lungenfunktion auch quantitativ mittels Erstsekundenkapazität FEV₁ und «Peak Expiratory Flow» (PEF) untersucht. Im Durchschnitt verbesserte sich das FEV₁ bei den Patienten mit vorbestehender Asthmatherapie um 270 ml im Vergleich zum Ausgangswert (p < 0,0001). Dies entspricht einem klinisch relevanten Anstieg von mindestens 200 ml bei über der Hälfte der Patienten (182/342). Noch besser schnitten die bisher unbehandelten Patienten ab: 77 Prozent (75/97) zeigten einen klinisch signifikanten Anstieg von > 200 ml, im Mittel lag das FEV₁ 430 ml höher (Abbildung 2). Die PEF-Werte erhöhten sich durchschnittlich

um 55 und 83 l/min bei Patienten mit beziehungsweise ohne vorangehende Asthmatherapie.

Allfällige unerwünschte Wirkungen (UAW) werden im Rahmen von Praxiserfahrungsberichten als Spontanmeldungen erhoben. In dieser Untersuchung wurden insgesamt 29 UAW registriert (Tabelle 3), am häufigsten Herzklopfen (6 Fälle) und Myopathie/Muskelkrämpfe (3 Fälle).

Als Mass für die Zufriedenheit mit einer Therapie kann die Verschreibungsrate beziehungsweise der Therapiewechsel nach Abschluss der Beobachtungsphase dienen: bei 91 Prozent (n = 1441) der Patienten wurde Fluticason/Salmeterol nach der Beobachtungsphase weiterhin verschrieben.

Diskussion

Das Ziel eines Praxiserfahrungsberichts ist es, die Alltagstauglichkeit der in kontrollierten klinischen Studien erhobenen Resultate zu überprüfen. Dazu werden Daten generiert, die bei der therapeutischen Anwendung eines Medikaments im Rahmen der täglichen Praxis anfallen. Im Gegensatz zu klinischen Studien wird die Erforschung eines Medikaments nicht durch einen Versuchsplan bestimmt, sondern die Anwendung liegt im Ermessen des Arztes und basiert auf der Arzneimittel-Fachinformation. Die in einem Praxiserfahrungsbericht erhobenen Daten sind als Ergänzung zu klinischen Prüfungen wertvoll, weil mit diesen Resultaten die Alltagstauglichkeit einer medikamentösen Therapie überprüft werden kann.

Aufgrund von vier Doppelblindstudien (6, 7, 8, 9) und einer Metaanalyse (10) wurde postuliert, dass eine kombinierte Verabreichung der beiden Wirkstoffe gegenüber einer separaten, gleichzeitigen Inhalation wirksamer ist. Dies haben die vorliegenden Ergebnisse bei einer grossen Patientenzahl eindrücklich bestätigt. Die subjektive Verbesserung der Asthmasymptome lediglich auf die verbesserte Compliance wegen der vereinfachten Einnahme des Kombinationsmedikaments zurückzuführen, wäre zu einfach. Dass im vorliegenden Praxiserfahrungsbericht nämlich auch eine Zunahme der objektiven Messwerte FEV₁ und PEF selbst bei den vorbehandelten Asthmatikern beobachtet wurde, ist

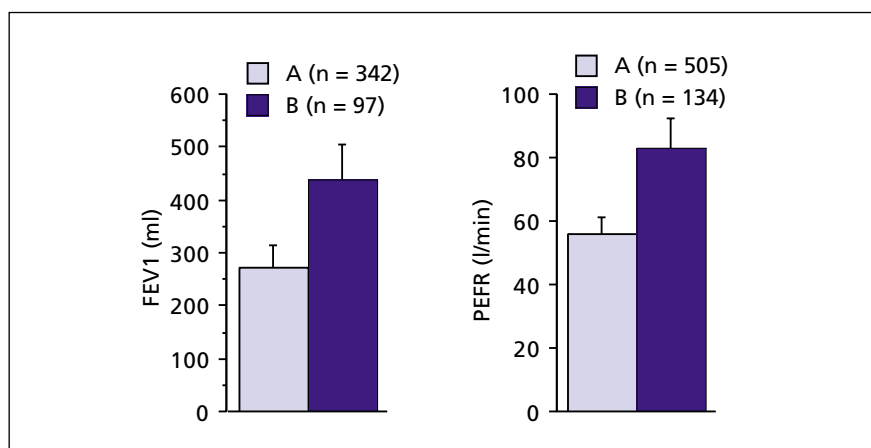


Abbildung 2: Durchschnittliche Veränderung der FEV₁ und PEF vs. Basislinie (mean ± 95%-Konfidenzintervall, p < 0,0001) nach der Behandlung mit Fluticason/Salmeterol bei Patienten mit früherer Asthmatherapie (A) beziehungsweise ohne frühere Asthmatherapie (B).

Die Fixkombination Fluticason/Salmeterol bei Asthma bronchiale

Tabelle 3: **Anzahl der spontan gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (n = 1582)**

Unerwünschte Wirkungen	Anzahl	Melde-Häufigkeit
Herzklopfen	6	0,38%
Myopathie/Muskelkrämpfe	3	0,19%
Heiserkeit/Reizung der Atemwege	3	0,19%
Entzündung Mundschleimhaut	2	0,13%
Nervosität	2	0,13%
Schwindel	2	0,13%
Tachykardie	2	0,13%
Tremor	2	0,13%
Andere*	7	0,44%
Total	29	1,83%

*je ein Fall (0,06%): Allergische Hautreaktion, Augenlidschwellung, Dysphonie, Exanthem im Gesicht, Mundtrockenheit, Nausea, Urtikaria

bemerkenswert und weist darauf hin, dass die bessere Wirksamkeit durchaus mit dem postulierten Synergismus erklärt werden könnte. Für die Praxis von Bedeutung ist aber, dass die hier gezeigten Verbesserungen der Symptome und der Lungenfunktion in einem Zusammenspiel von synergistischer Wirksamkeit beider Komponenten und erhöhter Compliance zu liegen scheinen.

Die Kombination von einfacher Handhabung und erhöhter Wirksamkeit gegenüber den Einzelsubstanzen weist in die richtige Richtung und ist ein weiterer Schritt auf dem Weg zum angestrebten Ziel einer vollständigen Kontrolle der Krankheit.

Referenzen:

1. GINA (Global Initiative for Asthma), Global Strategy for Asthma Management and Prevention, National Institute of Health, NHLBI/WHO Workshop Report, Revised 2002. Publikation ist auch unter

www.ginasthma.com erhältlich.

2. Kuehni CE und Sennhauser FH: Asthma-Epidemiologie, Prävalenz, zeitliche Trends, natürlicher Verlauf. *Schweiz Med Forum* (2002), 18: 421–423.

3. Leuenberger P et al.: Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA). *Schweiz Med Wochenschr* (1998), 128: 150–161.

4. Sennhauser FH und Kuehni CE: Prevalence of respiratory symptoms in Swiss children, is bronchial asthma really more prevalent in boys? *Pediatr Pulmonol* (1995), 19: 161–166.

5. Bateman ED, Edin HM, Sondhi S, Gul N.: Asthma-related quality of life in the goal study: Baseline results. *Eur Respir J* 2002; 20 (Suppl 38): 46s.

6. Van den Berg NJ et al.: Salmeterol/fluticasone propionate (50/100µg) in combination in a Diskus® Inhaler (Seretide®) is effective and safe in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* (2000), 30: 97–105.

7. Aubier M et al.: Salmeterol/fluticasone

propionate (50/100µg) in combination in a Diskus® Inhaler (Seretide®) is effective and safe in the treatment of steroid-dependent asthma. *Respir Med* (1999), 93: 876–884.

8. Chapman KR et al: Salmeterol and fluticasone propionate (50/250µg) administered via combination Diskus Inhaler: As effective as when given via separate Diskus inhalers. *Can Respir J* (1999), 6 (1): 45–51.

9. Batman ED et al.: Salmeterol/Fluticasone combination inhaler. A new effective and well-tolerated treatment for asthma. *Clin Drug Invest* (1998), 16 (3): 193–201.

10. Pyke SA et al.: Synergy with salmeterol and fluticasone propionate after administration from a single inhaler (Seretide®). *Eur Respir J* (2001), 18 (S33): 176.

11. Nelson Sh et al.: Enhanced synergy between fluticasone propionate and salmeterol inhaled from a single inhaler versus separate inhalers. *J Allergy Clin Immunol* (2003), 112: 29–36.

12. Rabe KV et al.: Clinical Management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Resp J* 2000, 16: 802–807. ●

GlaxoSmithKline AG
 Talstrasse 3–5
 3053 Münchenbuchsee
 Tel. 031-862 23 64
 Fax 031-862 22 04

Interessenlage: Der Praxiserfahrungsbericht wurde finanziert von der Firma GlaxoSmith-Kline AG.