Mehr Asthmatoesfälle unter Beta-2-Agonisten

Mit inhalativen Kortikoiden auf der sicheren Seite?

Nicht nur kurz wirksame, auch lang wirksame Beta-2-Agonisten können das Risiko für schwere Asthmaexazerbationen und Asthmatoesfälle erhöhen. Welche Möglichkeiten gibt es, hier gegenzusteuern?

— Hinweise, dass Beta-2-Agonisten für Asthmatiker riskant werden können, gibt es schon lange, erinnerte Prof. J. C. Virchow, Rostock. Die „Asthmatod-Epidemie“ Ende der 1970er-Jahre in Neuseeland z. B. war auf die regelmäßige Anwendung kurz wirksamer Substanzen wie Fenoterol zurückzuführen. Studien ergaben, dass es darunter zu einer Tachyphylaxie bei den nicht bronchialerweiternden Effekten kommt. Die Bronchoprotektion nimmt ab, die bronchiale Hyperreagibilität steigt. Außerdem kann eine Entzündung der Atemwege maskiert werden. Manche Patienten scheinen nicht mehr zu merken, dass eine Exazerbation droht, wenn sie Beta-2-Agonisten zu oft einsetzen.

Bessere Asthmakontrolle, aber auch mehr Todesfälle

Lang wirksame Beta-2-Agonisten sind die potentesten Bronchodilatoren, die wir haben. Eine bessere Asthmakontrolle, aber auch eine nicht signifikante Zunahme der Asthmatoesfälle unter Salmeterol im Vergleich zu Salbutamol zeigte die erste prospektive Megastudie im Jahr 1993. Der Anstieg wurde damals eher der Krankheit als der Behandlung zugeschrieben.

Mit der SMART-Studie startete man aber eine weitere Studie zur Sicherheit dieses Beta-2-Agonisten in der Asthmatherapie. Sie wurde nach Einschluss von mehr als 26000 Patienten abgebrochen. Denn während der 28-wöchigen Zusatztherapie mit Salmeterol gab es mehr respiratorisch bedingte lebensbedrohliche Ereignisse und Todesfälle als unter Placebo (relatives Risiko, RR 1,4). Auch wenn der Unterschied statistisch nicht signifikant war, fielen

Foto: Young/science Photo Library/Agentur Focus

Die Nachteile der Beta-2-Agonisten treten besonders zutage, wenn die antientzündliche Basistherapie zu kurz kommt.

doch deutliche Nachteile zuungunsten des Beta-2-Agonisten auf, z. B. bei den respiratorisch bedingten und den asthmaproblembedingten Todesfällen (RR 2,16 und 4,37). Patienten, die zu Beginn der Studie keine inhalativen Kortikoide nahmen, waren stärker gefährdet (RR 1,60 vs. 1,21 bei Kortikoidtherapie).

Klasseneffekt vermutet

Für Formoterol gibt es bisher weniger aussagekräftige Daten. Virchow geht aber von einem Klasseneffekt aus. Darauf deutet auch die Auswertung der Daten von 50549 mit Formoterol behandelten Patienten hin. Hier fand sich ein leicht, aber nicht signifikant erhöhtes Risiko für Todesfälle und schwere unerwünschte Ereignisse, wenn der Beta-2-Agonist ohne Kortikoidtherapie zum Einsatz kam.

Nur zur Bronchodilatation geben

Für Virchow steht fest: Beta-2-Agonisten erhöhen das Risiko für Asthmatoesfälle und schwere Asthmaexazerbationen. Es sei okay, sie zur Behandlung der Bronchialobstruktion einzusetzen. Sie sollten aber nicht präventiv verwendet werden. Nach seiner Einschätzung ist unklar, ob die begleitende Gabe inhalativer Kortikoide das Risiko wirklich

aufhebt. Interessant in diesem Zusammenhang eine Studie zur Bronchoprotektion unter Salmeterol, festgemacht an der FEV₁-Abnahme nach Allergenexposition: Der Schutzeffekt des Beta-2-Agonisten ging bei regelmäßiger Anwendung verloren. Bei Kombination mit einem inhalativen Kortikoid blieb er aber zumindest teilweise erhalten.

Intrinsische Wirksamkeit wichtig?

Auch die intrinsische Wirksamkeit eines Beta-2-Agonisten verdient in puncto Sicherheit Beachtung, erklärte Prof. N. Hanania, Houston. Diese Fähigkeit ist bei einem partiellen Agonisten geringer ausgeprägt als bei einem vollen Agonisten. Das kann sich in weniger systemischen Nebenwirkungen niederschlagen. Für die kurz wirksamen Substanzen ist ein Einfluss der intrinsischen Wirksamkeit auf die Langzeitsicherheit belegt. Bei den lang wirksamen Beta-2-Agonisten (Formoterol hat eine stärkere intrinsische Aktivität als Salmeterol) gibt es dafür keine Evidenz.

DR. MED. ULRIKE WEPNER ■

Lang wirksame Beta-2-Agonisten

Nie als Monotherapie!

Bei Asthmapatienten sollten inhalative Kortikoide immer als First-Line-Therapie zur Bekämpfung der Entzündung zum Einsatz kommen – und lang wirksame Beta-2-Agonisten nie als Monotherapie verwendet werden. Schließlich gehen Asthmaexazerbationen hauptsächlich auf das Konto einer Atemwegs-entzündung, auch wenn eine Instabilität der glatten Bronchialmuskulatur durchaus dazu beiträgt. Fazit: Es geht nicht darum, Angst vor Beta-2-Agonisten zu schüren. Sie sollten aber kritischer als bisher und möglichst niedrig dosiert eingesetzt werden.

■ Jahreskongress der European Respiratory Society, Stockholm, 15.–19. September 2007