

Asthma bronchiale: SMART-Präparate bereits bei Bedarf

Sowohl die Systematik der Schweregrad-Einteilung des Asthmas bronchiale als auch die daran orientierten Therapieempfehlungen sind ständig im Wandel. Schon einige Zeit etabliert war das Konzept der „single maintenance and reliever therapy“ (SMART) mit Fixkombinationen aus inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und Formoterol. In diesem Beitrag wird auf die relativ neue Anwendung dieses medikamentösen Prinzips als Bedarfstherapie bei bis zu moderatem Asthma eingegangen – und auf die Konsequenzen für die Stufeneinteilung.

Über Jahrzehnte blieb das Stufenschema der medikamentösen Behandlung des Asthma bronchiale bei Erwachsenen relativ unverändert. Die erste Stufe stellte die Bronchodilatation bei Bedarf mit schnellwirkenden β_2 -Adrenozeptor-Agonisten dar. Dazu gehören alle kurzwirksamen β -Adrenozeptor-Agonisten (SABA) und der langwirksame β_2 -Adrenozeptor-Agonist (LABA) Formoterol. Ab Stufe 2 wurde eine entzündungshemmende Erhaltungstherapie mit einem ICS eingeleitet, ab Stufe 3 wurde ein LABA als Erhaltungstherapie ergänzt. In den Stufen 4 und 5 wurden die Dosierungen sukzessive erhöht, weitere Bronchodilatoren, orale Kortikosteroide und zuletzt Immunkörper hinzugenommen. Die Bedarfstherapie wurde stufenübergreifend mit einem SABA oder mit Formoterol beibehalten.

Zumindest in den Stufen 1 bis 3 ist nun alles anders. Gemäß den aktuellen Versionen der einschlägigen Leitlinien wie Global Initiative for Asthma (GINA) oder NVL Asthma β_2 -Adrenozeptor-Agonisten zusammen mit ICS gegeben, vorzugsweise in fixer Kombination (1;2).

Fixkombinationen als SMART-Konzept

Bereits vor einigen Jahren wurde ab Stufe 3 die Fixkombination aus niedrig dosiertem ICS und Formoterol zu sowohl Erhaltungs- als auch Bedarfstherapie eingeführt. Diese therapeutische Strategie wird als SMART-Konzept bezeichnet und gilt inzwischen als etabliert. Das Akronym steht für „single inhaler maintenance and reliever therapy“. Genaugenommen gilt die Bezeichnung SMART nicht ab, sondern nur für die Stufe 3, da ab Stufe 4 das „single“ nicht mehr zutrifft. Die Zulassung für die kombinierte Bedarfs- und Erhaltungstherapie gilt nämlich nur für die Fixkombination aus Formoterol und niedrig dosiertem ICS. Ab Stufe 4 ist ICS in höherer Dosierung erforderlich, was den Einsatz eines zweiten Inhalators nötig macht.

Fixkombinationen noch früher

Die aktuellen Novellierungen der Leitlinien gehen noch weiter. ICS/Formoterol-Fixkombinationen sollen nun bereits in den Stufen 1 und 2 bei Auftreten von Asthmasymptomen gegeben werden, in der Wahrnehmung des Patienten also als Bedarfstherapie. Zum einen soll dies die Gefahr des Übergebrauchs an β_2 -Adrenozeptor-Agonisten reduzieren, zum anderen soll frühzeitig der Einsatz von ICS sichergestellt werden, was dann gegen die erste Erwartung zu einem Einspareffekt von ICS führt. Am Rande sei angemerkt, dass dieser Einsatz bisher nicht in die Zulassungstexte eingeflossen, also als Off-Label-Use einzustufen ist. Sowohl GINA als auch die NVL bevorzugen diese Vorgehensweise. Während die NVL die traditionelle alleinige Gabe eines SABA bei Bedarf in Stufe 1 noch akzeptiert, rät GINA ausschließlich zur kombinierten Gabe („Take ICS whenever SABA taken.“).

Püntmann, I.

Mühlbauer, B.

Literatur

- 1 Global Initiative for Asthma (GINA). The Global Strategy for Asthma Management and Prevention: <https://gin.asthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf> (letzter Zugriff: 23. Juni 2023). Updated 2022.
- 2 Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung, 4. Auflage. Version 1: https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-002_S3_Asthma_2020-09.pdf (letzter Zugriff: 23. Juni 2023). AWMF-Register-Nr.: nvl-002; September 2020.

... und dann waren's nur noch vier

Bei genauer Betrachtung löst diese Behandlungsstrategie die bisherige scharfe Trennung zwischen den Stufen 1, 2 und 3 des therapeutischen Stufenschemas auf. Eine rein auf akute Symptomverbesserung abzielende Bedarfsbehandlung gibt es nicht mehr, da der entzündungshemmende Effekt des Kortikosteroidanteils in den Kombinationspräparaten länger anhält. Deshalb beschreibt der Begriff Bedarfstherapie nicht mehr das Behandlungsziel der Arzneimittel, sondern den Zeitpunkt bzw. die Frequenz ihrer Anwendung. Die Stufen 1 und 2 unterscheiden sich nun in der Therapie nicht mehr, Stufe 3 ist die erste Stufe mit einer regelmäßigen Verabreichung von niedrig dosiertem ICS und Formoterol. Wenn dieses Kombinationspräparat zusätzlich zu seiner regelmäßigen Verabreichung („Erhaltungstherapie“) auch als Bedarfstherapie eingesetzt wird, entspricht das dem SMART-Konzept. Am Ende wird so aus dem fünfstufigen Behandlungsschema ein vierstufiges. Für Patienten und Therapeuten vereinfacht sich dadurch die Therapie bis zur Stufe 3 erheblich, da nur noch ein Inhalator angewendet werden muss.

Zulassungen der Fixkombinationen

Auf den ersten Blick in die Fachinformationen erscheint keines der ICS/Formoterol-Fixkombinationen für die Bedarfstherapie oder das SMART-Konzept zugelassen. Laut Fachinformationen besteht bezüglich Asthma folgende Zulassung (Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete): *„Das Kombinationsarzneimittel [...] wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter für die regelmäßige Behandlung von Asthma eingesetzt, wenn die Anwendung eines ICS und eines LABA in Kombination angezeigt ist – bei Patienten, die mit ICS und SABA zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind – oder bei Patienten, die bereits mit ICS und LABA in Kombination ausreichend eingestellt sind.“*

Im Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung der Fachinformationen der niedrig dosierten Budesonid- und Beclometason/Formoterol-Fixkombinationen findet sich allerdings folgende Angabe wieder: *„Das Kombinationsarzneimittel [...] wird zur regelmäßigen Erhaltungstherapie und zur Bedarfstherapie bei Auftreten von Symptomen angewendet.“*

Demzufolge ist die Zulassung für das SMART-Konzept für die folgenden Dosierungen gegeben (bezogen auf abgemessene bzw. abgegebene Menge): Formoterol 6 µg bzw. 4,5 bis 5,5 µg, Budesonid 100 bis 200 µg bzw. 80 bis 194 µg, Beclometason 100 µg bzw. 81 bis 85 µg (siehe Tabelle 1). Die höher dosierten Fixkombinationen und die Fixkombination Fluticason/Formoterol sind nur für die Erhaltungstherapie von Asthma bronchiale zugelassen. Zu dem langwirksamen Salmeterol sei angemerkt, dass es mit seinem Wirkungseintritt nach 10 bis 20 Minuten kein schnellwirkender β₂-Adrenozeptor-Agonist wie SABA und Formoterol ist, die bereits 1 bis 3 Minuten nach Inhalation wirken. Daher sind Salmeterol und die Fluticason/Salmeterol-Fixkombination nur für die Erhaltungstherapie geeignet.

Tabelle 1: Verfügbare ICS/Formoterol-Fixkombinationen

Handelsname	Inhalatortyp	Abgegebene Menge* [in µg]		Abgemessene Menge** [in µg]		Zulassung*** zur Bedarfstherapie bzw. für SMART
		Budesonid	Formoterol	Budesonid	Formoterol	
Wirkstoffe		Budesonid	Formoterol	Budesonid	Formoterol	
Bufo Easyhaler	Pulver	80	4,5	100	6	ja
Symbicort Turbohaler	Pulver	80	4,5	100	6	ja
Pulmelia	Pulver	97	5,5	100	6	ja
Airbufo Forspiro	Pulver	160	4,5	194,7	6,1	ja
Bufo Easyhaler	Pulver	160	4,5	200	6	ja
Bufo Easyhaler	Pulver	160	4,5	200	6	ja
Duosp Spiromax	Pulver	160	4,5	200	6	ja
Symbicort Turbohaler	Pulver	160	4,5	200	6	ja
Pulmelia	Pulver	194	5,5	200	6	ja
Airbufo Forspiro	Pulver	320	9	346,3	10,8	nein
Bufo Easyhaler	Pulver	320	9	400	12	nein
Duosp Spiromax	Pulver	320	9	400	12	nein
Symbicort Turbohaler	Pulver	320	9	400	12	nein
Pulmelia	Pulver	380	11	400	12	nein
		Beclometason	Formoterol	Beclometason	Formoterol	
Foster Nexthaler	Pulver	81,9	5	100	6	ja
Kantos Nexthaler	Pulver	81,9	5	100	6	nein
Formodual	Dosieraerosol	84,6	5	100	6	ja
Foster	Dosieraerosol	84,6	5	100	6	ja
Inuvair	Dosieraerosol	84,6	5	100	6	ja
Kantos	Dosieraerosol	84,6	5	100	6	ja
Luforbec	Dosieraerosol	84,6	5	100	6	ja
Formodual Nexthaler	Pulver	158,8	4,9	200	6	nein
Foster Nexthaler	Pulver	158,8	4,9	200	6	nein
Kantos Nexthaler	Pulver	158,8	4,9	200	6	nein
Formodual	Dosieraerosol	177,7	5,1	200	6	nein
Foster	Dosieraerosol	177,7	5,1	200	6	nein
Inuvair	Dosieraerosol	177,7	5,1	200	6	nein
Kantos	Dosieraerosol	177,7	5,1	200	6	nein
		Fluticason	Formoterol	Fluticason	Formoterol	
Flutiform	Dosieraerosol	46	4,5	50	5	nein
Flutiform	Dosieraerosol	115	4,5	125	5	nein
Flutiform	Dosieraerosol	230	9	250	10	nein

* über das Mundstück abgegebene Menge (=inhalierbare Menge).

** im Behältnis (bzw. Blister) abgemessene Menge bzw. aus dem Ventil abgegebene Menge.

*** Zulassung entsprechend aktueller Fachinformation, unter Berücksichtigung der Angaben im Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete und 4.2 Dosierung und Art der Anwendung.

Quelle: Lauer-Taxe, Stand: 15.06.2023.

Evidenz

Die verfügbare externe Evidenz zur medikamentösen Therapie des Asthma bronchiale ist unübersichtlich. Die klinischen Studien sind heterogen in den gewählten Endpunkten, Komparatoren (Wirkstoffe, Wirkstoffkombinationen, Dosierungen, Verabreichungsintervalle) und Patientenkollektiven (Alter, Asthma-Schweregrade, Asthma-Kontrolle). Dies macht eine vergleichende Bewertung des therapeutischen Stellenwertes der Einzelsubstanzen und Wirkstoffkombinationen nahezu unmöglich. Diese Heterogenität spiegelt sich entsprechend in den älteren wie auch aktuellen systematischen Reviews und Übersichtsarbeiten wider (3-13). Die Kernbotschaften dieses Artikels stützen sich auf die zitierten Leitlinien NVL Asthma 2020 (2) und GINA 2022 (1), die in ihren Therapieempfehlungen einen pragmatischen Ansatz verfolgen.

Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Isabel Püntmann, Bremen
i.puentmann@pharmakologie-bremen.de

Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer, Bremen

- 3 Cates CJ, Lasserson TJ: Combination formoterol and inhaled steroid versus beta2-agonist as relief medication for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; Issue 1: CD007085.
- 4 Braido F, Baiardini I, Compalati E et al.: Towards the Grade of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation system: methods and results of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy research. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11: 361-374.
- 5 Czarnecka K, Chapman KR: The clinical impact of single inhaler therapy in asthma. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 1006-1013.
- 6 Cates CJ, Karner C: Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Issue 4: CD007313.
- 7 Kew KM, Karner C, Mindus SM, Ferrara G: Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Issue 12: CD009019.
- 8 Wang G, Zhang X, Zhang HP et al.: Corticosteroid plus β 2-agonist in a single inhaler as reliever therapy in intermittent and mild asthma: a proof-of-concept systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2017; 18: 203.
- 9 Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E et al.: Association of inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319: 1485-1496.
- 10 Rogliani P, Ritondo BL, Ora J et al.: SMART and as-needed therapies in mild-to-severe asthma: a network meta-analysis. *Eur Respir J* 2020; 56: 2000625.
- 11 Crossingham I, Turner S, Ramakrishnan S et al.: Combination fixed-dose beta agonist and steroid inhaler as required for adults or children with mild asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 5: CD013518.
- 12 Park HJ, Huh JY, Lee JS et al.: Comparative efficacy of inhalers in mild-to-moderate asthma: systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep* 2022; 12: 5949.
- 13 Beasley R, Harrison T, Peterson S et al.: Evaluation of budesonide-formoterol for maintenance and reliever therapy among patients with poorly controlled asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022; 5: e220615.